



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN

Relación de las alteraciones en Papanicolaou causadas por el virus de papiloma humano de alto riesgo, con el grado de inmunodepresión en mujeres portadoras del virus de inmunodeficiencia humana, del Hospital Dr. Abel Gilbert Pontón, Guayaquil, del 2017-2021

TÍTULO ACADÉMICO

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: PAULO SERGIO LEÓN PEÑARANDA

TUTOR: ALEMÁN ESPINOZA WASHINGTON RENE

SAMBORONDÓN, OCTUBRE 2021

RECONOCIMIENTO

A la Universidad de Especialidades Espiritu Santo, por darme las herramientas y el conocimiento durante mi preparación como Médico.

Al Hospital Dr. Abel Gilbert Pontón, por la oportunidad y facilidades otorgadas para realizar mi trabajo de titulación en sus instalaciones.

Al Dr. Washington Alemán, por ser un excelente docente y tutor, gracias por su apoyo y esfuerzo durante mi carrera y proceso de titulación.

Al Dr. Julio León, por darme la apertura a llevar a cabo el presente trabajo de titulación en el servicio de patología cervical y colposcopia del Hospital de Dr. Abel Gilbert Pontón.

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| CAPÍTULO 1 | 4 |
| Antecedentes científicos | 4 |
| Planteamiento del problema | 9 |
| Justificación | 11 |
| Objetivos: | 12 |
| Objetivo General | 12 |
| Objetivos Específicos | 12 |
| Hipótesis | 12 |
| Capítulo 2 | 13 |
| 2.1. Virus de la inmunodeficiencia humana | 13 |
| 2.1.1. Definición | 13 |
| 2.1.2. Fisiopatología | 15 |
| 2.1.3. Clínica | 16 |
| 2.1.4. Diagnóstico | 20 |
| 2.1.5. Tratamiento | 22 |
| 2.2 Virus del Papiloma Humano | 24 |
| 2.2.1. Definición | 24 |
| 2.2.2. Fisiopatología | 26 |
| 2.2.3. Clínica | 28 |
| 2.2.4. Diagnóstico | 30 |
| 2.2.5. Tratamiento | 31 |
| Capítulo 3 | 35 |
| 3.1. Lugar | 35 |
| 3.2. Periodo de Estudio | 35 |
| 3.3. Tipo y diseño de investigación | 35 |
| 3.4. Operacionalización de variables | 35 |
| 3.5. Universo | 37 |
| 3.6. Muestra | 37 |
| 3.7 Criterios de inclusión | 38 |
| 3.8. Criterios de exclusión | 38 |
| 3.9. Análisis de Datos | 38 |
| Capítulo 4 | 38 |
| 4.1 Resultados | 38 |
| 4.2 Análisis y discusión de resultados | 59 |
| 4.3 Conclusión | 68 |
| Recomendaciones | 72 |

| | |
|----------------------------------|----|
| Aspectos éticos y legales | 73 |
| Presupuesto | 73 |
| Cronograma | 74 |
| ANEXOS | 75 |
| Bibliografía | 76 |

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus que se transmite por fluidos biológicos y que ataca al sistema inmune, principalmente a las células CD4. Las células CD4 son células auxiliares T que se encargan de enviar señales a otras células del sistema inmune para

que estas puedan destruir partículas infecciosas. Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH está dada, primero por la respuesta inmune normal del cuerpo cuando el virus entra al organismo y la segunda por la disminución del conteo de CD4 haciendo que el sistema inmune no funcione correctamente.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) se ha identificado como la principal causa de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello uterino y posiblemente de otras neoplasias del tracto genital inferior en mujeres. Uno de los factores de riesgo de infección por VPH y neoplasia y cáncer posteriores del tracto genital inferior está alterada la inmunidad mediada por células. Grandes estudios observacionales con mujeres VIH positivas han demostrado una relación fuerte y consistente entre la coinfección por VIH y VPH y la presencia de lesiones intraepiteliales.

CAPÍTULO 1

1.1. Antecedentes científicos

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un mayor riesgo de padecer una infección por el virus de papiloma humano (VPH). Esto causa el aumento del riesgo de aparición de anomalías en las células cervicales y el cáncer invasivo de cuello uterino. La infección por VIH conduce a la disminución de tanto el número como en la función de las células T CD4 + y esta disminución de la respuesta inmune conduce al mayor riesgo de infección por el VPH. El rol de la respuesta inmune en la fisiopatología del VPH se reduce a la

capacidad que pierde el cuerpo para controlar y eliminar al virus del cuerpo. Mientras más tiempo perdure la infección por el virus, mayor es el riesgo de padecer cambios epiteliales o neoplásicos en el cuello del útero (1).

Se ha descrito la mayor prevalencia de VPH de alto riesgo (VPH-AR) en mujeres que presentaban un conteo de células CD4 disminuido. La detección de los genotipos de VPH de alto riesgo y de lesiones intraepiteliales son más frecuente en mujeres VIH positivas en comparación con las mujeres seronegativas. Sin embargo, la infección por los VPH-AR sigue siendo la principal causa de cáncer de cuello de útero sin importar la integridad del sistema inmune (2). Los VPH de bajo riesgo oncológico también generan un mayor riesgo de aparición de alteraciones celulares en mujeres inmunodeprimidas, y su detección pudiera ser útil. Pero con la detección del VPH-AR y una prueba de papanicolaou/citología es suficiente para prevenir a tiempo la aparición o la progresión de cualquier lesión en el cérvix.

La inmunodeficiencia relacionada con el VIH tiene un impacto desfavorable en la historia natural del VPH, ya que se asocia con una mayor adquisición y persistencia de infección por VPH, así como con un mayor riesgo de padecer lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG), lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) y cáncer (3). Es decir que los pacientes infectados con VIH demoran más tiempo en depurar el VPH de su sistema, lo que permite progresar a las lesiones intraepiteliales a lesiones malignas. La mala respuesta inmune en estos pacientes permite que exista el riesgo de reinfección por el mismo genotipo de VPH que está causando la infección y aumenta el riesgo de infección por múltiples genotipos VPH al mismo tiempo. Lo que empeora la evolución de las lesiones intraepiteliales y aumenta su aparición.

Como sabemos hoy en día, en la época de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la infección por VIH no es igual al síndrome de

inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los pacientes que se encuentran en este tratamiento logran disminuir su carga viral hasta niveles indetectables entre 2 a 6 meses. Lo que permite la elevación del conteo de células CD4 a lo largo del tratamiento. Pero las pacientes que no logran controlar su enfermedad, tienen mala adherencia al tratamiento o formaron resistencia al mismo, pueden llegar a la fase SIDA. Este grupo en particular tiene un mayor riesgo de padecer infección y lesiones intraepiteliales por VPH, que pacientes también VIH positivos pero con un conteo de células CD4 mayor a 500 cel/ml, es decir un sistema inmune más saludable (4). El riesgo de padecer una lesión de alto grado de malignidad está asociado a la inmunosupresión causada por el VIH.

Se conoce que existe una relación entre la aparición de la infección por VPH en mujeres VIH positiva pero todos los mecanismos de cómo ocurre esto no se encuentran del todo claro. La disminución del conteo de células CD4 es el mecanismo directo que se relaciona con la aparición de infección o lesión por VPH, pero se conoce que no es el único. Un estudio relaciono la presencia de citocinas inflamatorias en el tejido vaginal en mujeres VIH y VPH positivas y negativas. Con el motivo de buscar otra vía de interacción entre la fisiopatología de ambas enfermedades. Desde una perspectiva biológica, puede ocurrir una susceptibilidad inmune mediada por el VIH a la infección por VPH a través de varias vías directas e indirectas, incluida la inducción de citocinas proinflamatorias que conducen a una interferencia de respuestas inflamatorias de defensa normales al VPH haciendo que el paciente se haga más susceptible a su contagio. Las mujeres infectadas por el VIH tienen mayores concentraciones de citocinas 6 y 8 medidas en sus secreciones genitales (5). Esto demostraría una mayor respuesta inflamatoria en el tejido vaginal en las mujeres VIH positivas. Este proceso inflamatorio crónico pudiese explicar la mala respuesta inmune hacia la infección por VPH o la mala evolución de las lesiones intraepiteliales.

La inmunodepresión en la infección por VIH está dada por el efecto del virus sobre los linfocitos, en especial los linfocitos T CD4. Se ha estudiado la relación entre el conteo de células CD4 y la aparición del VPH, en uno de estos estudios se observó claramente esta relación. Los participantes del estudio fueron 2606 mujeres donde fueron evaluadas para diagnóstico de VIH y VPH, y se relacionó la presencia de VPH con el recuento de CD4 y. Entre las mujeres infectadas por el VIH es decir 467 mujeres, el ADN del VPH-AR se detectó en: el 66% (52/79 pacientes) de las mujeres con recuentos de CD4 superiores o iguales a 500 cél/mL, el 68,7% (68/99 pacientes) de aquellas con recuentos de CD4 entre 200 y 499 cél/mL y el 87.2% (75/86 pacientes) de las mujeres con recuentos de CD4 inferiores. de 200 cél/mL. En comparación con aquellas con recuentos de CD4 que miden 500 cél/mL o más, las mujeres con recuentos de CD4 por debajo de 200 cél/mL tenían más probabilidades de tener múltiples tipos de VPH y VPH de alto riesgo detectado (6).

La terapia antirretroviral (TAR) ha ayudado a evitar comorbilidades asociadas con enfermedades oportunistas y el mayor acceso a TAR ha aumentado la esperanza de vida de mujeres que viven con VIH/SIDA. Pero muchas mujeres en tratamiento permanecen susceptibles a la incidencia y progresión de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino. Los programas de detección inadecuados pueden no diagnosticar lesiones precursoras de manera temprana. antes de que puedan progresar a lesiones cervicales de alto grado. Por eso, las pautas internacionales actuales recomiendan que las pruebas de tamizaje del cáncer cervical deben comenzar en mujeres sexualmente activas, tan pronto que se diagnostique positivo para VIH. Si la prueba de detección es negativa, una prueba repetida se realiza dentro de 1 año (7).

La situación del cáncer cervical y de la epidemiología del VPH en el Ecuador es compleja e inconclusa. No existen datos oficiales homogéneos sobre la morbimortalidad de esta enfermedad. Esto ocurre por la falta de

datos estadísticos oficiales y por las pequeñas muestras que se utilizan en los pocos estudios realizados en nuestro país. Según el INEC en el 2020, el cáncer de cuello de útero fue la causa de muerte del 1.9% de todas las mujeres adultas en el Ecuador (8).

En el 2020 a nivel mundial alrededor de 1.5 millones de personas adquirieron el VIH y 680 000 murieron de alguna enfermedad relacionada al virus (9). En nuestro país si existe estadística de la infección por VIH, según el boletín anual de VIH en Ecuador en el año 2020 se notificaron 3.823 casos nuevos de VIH, el 72% corresponde a hombres y 28% a mujeres, la misma bibliografía refiere que el bajo número de nuevos casos en comparación con años previos puede estar dada por los bajos esfuerzos que se realizaron por parte de la salud pública para diagnosticar esta enfermedad gracias a la emergencia sanitaria por el COVID-19. Para el año 2020, la tasa de mortalidad relacionada con el sida en Ecuador es de 4,8 por cada 100.000 personas, con una tendencia in crescendo (10).

Existen tres vacunas con diferentes composiciones para la prevención de cáncer de cuello uterino, vulva, vagina, pene, ano, recto y orofaringe causados por VPH Gardasil, Gardasil 9 y Cervarix. Gardasil 9 reemplazó a Gardasil y genera inmunidad en contra de los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Mientras que Cervarix sirve como profilaxis para los tipos 16 y 18. Pero cada vez se conoce más que en los pacientes VIH positivos la distribución de los tipos de VPH que causan las lesiones malignas es diferente y no todos los causantes están cubiertos por las vacunas. En un estudio cohorte con 590 mujeres VIH positivas, se observó la alta prevalencia de VPH 58 y 59, lo interesante es que el VPH 58 está asociado con lesiones cervicales premalignas en mujeres no infectadas por VIH, y ambos genotipos se identifican comúnmente en mujeres VIH positivas en todo el mundo (11). Ni la vacuna bivalente (Cervarix), ni la tetravalente (Gardasil) cubren el VPH 58 y 59, mientras que la vacuna nonavalente (Gardasil 9) si los cubre. Lo que lleva a preguntas sobre la

eficacia de las vacunas bivalente y tetravalente contra la prevención de cáncer causados por VPH no 16-18.

1.2.Planteamiento del problema

En Ecuador se contagian de VIH un promedio de 10 personas diariamente y la incidencia de la enfermedad es de 0.22 por cada 1000 habitantes. El 32% de todos los casos nuevos son en nuestra provincia del Guayas (10). Los pacientes VIH positivos forman parte de grupo vulnerable donde la constante vigilancia y control para poder evitar que lleguen a la etapa SIDA juega un papel importante. Estos pacientes por su inmunosupresión son más propensos a padecer de comorbilidades como en este caso es la infección por VPH. La inmunosupresión juega un papel importante en el desarrollo de lesiones intraepiteliales en el cérvix, su cronicidad y su evolución a lesiones más graves (12).

A nivel mundial, se estima que cada año se producen 500.000 nuevos casos de cáncer de cuello uterino aproximadamente (13). En 2015, se informaron aproximadamente 270.000 muertes por cáncer de cuello uterino en todo el mundo, y el 90% se produjo en países en vías de desarrollo (14), este tipo de cáncer es el cuarto cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo. La prevención primaria y el cribado son, con mucho, las modalidades más eficaces para reducir la carga sanitaria y la mortalidad atribuible al cáncer de cuello uterino (15). En países desarrollados y en países vía de desarrollo, la mayoría de los esfuerzos de detección y diagnóstico se dirigen a la identificación temprana de las lesiones intraepiteliales del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) mediante la prueba del VPH y las pruebas de Papanicolaou (16).

Los miembros del equipo interprofesional deben reconocer que el cáncer de cuello uterino es una enfermedad prevenible. Se puede prevenir en gran medida incluso en mujeres que son sexualmente activas si reciben

la vacunación temprana contra el virus del papiloma humano (VPH). La oportunidad potencial para la prevención del cáncer de cuello uterino mediante la vacunación temprana contra el VPH es una medida preventiva que los miembros del equipo interprofesional y sus pacientes deben contemplar. (17). La infección por VIH se ha asociado con una mayor incidencia de lesiones cervicales precancerosas y una progresión acelerada de estas lesiones a cáncer de cuello uterino debido a la inmunosupresión (18). La gran relación entre ambas enfermedades se ha podido observar con la alta prevalencia como por ejemplo en regiones enteras como en África subsahariana donde aproximadamente el 60% de todos los casos de cáncer de cuello uterino se diagnostican en mujeres que viven con el VIH (13).

Las mujeres infectadas con VIH necesitan mantener un buen sistema inmune, es decir un alto conteo de células CD4, para evitar la cronicidad de la infección/lesión por VPH. Se necesita hacer conciencia en la población acerca de las posibles comorbilidades si no siguen el tratamiento antirretroviral y la importancia del tamizaje preventivo. Los pacientes VIH positivos tienen más riesgo de estar infectados con VPH y no solo con un genotipo sino con múltiples (19). Entonces el control del conteo de CD4 debería ser un punto importante para el tratamiento de pacientes con VIH y VPH.

La mejor manera de poder prevenir la malignidad de las lesiones es el oportuno estudio y control de las lesiones. Hace décadas se introdujo la detección del cáncer de cuello uterino basada en citología y fue implementado en muchos países industrializados. Esto logró reducir sustancialmente la prevalencia, incidencia y mortalidad de cáncer cervical, particularmente en países con programas de tamizaje. Mucho después de la introducción de la detección, etiología y estudios de historia natural del cáncer de cérvix se estableció que las infecciones persistentes con un tipo de VPH de alto riesgo cancerígeno es una causa necesaria que casi todos

los cánceres cervicales cumplen. Las infecciones por VPH son muy comunes en la población sexualmente activa, pero la mayoría de las infecciones se vuelven indetectables después de 1 a 2 años, gracias a la depuración del virus. Las infecciones persistentes a largo plazo están altamente asociadas con la progresión a una lesión precancerígena cervical. Cuando no se trata, aproximadamente el 30% de los CIN3 progresan a cáncer invasivo. Por eso el tamizaje permite la detección temprana de estas lesiones, disminuyendo el impacto en la sociedad a largo plazo (20). En las pacientes VIH positivas es necesario el tamizaje por su alta probabilidad de padecer más lesiones y de peor pronóstico.

1.3. Justificación

La infección por el VPH es la infección de transmisión sexual más común del mundo (21), y esta se encuentra asociada a una mayor prevalencia de coinfección por VIH. En Ecuador, los pacientes VIH positivos son un grupo de pacientes vulnerables, haciendo que su control e investigación de posibles comorbilidades sean una prioridad debido al alto número de complicaciones y facilidad de transmisión por lo tanto representan un gran impacto dentro de la distribución de recursos del país. Aparte existen pocos estudios en nuestra población acerca de los tipos de lesiones en cérvix en este grupo vulnerable. Se escogió el hospital Dr. Abel Gilbert Pontón, Guayaquil, por ser un hospital donde muchos pacientes VIH positivos acuden para el control de su enfermedad, haciendo fácil la detección de VPH como parte del cotest de rutina. Donde este cotest está conformado por una prueba VPH y un test de papanicolaou.

La línea de investigación según las indicaciones del Ministerio de Salud Pública se divide en área, línea de investigación y sublíneas. El área de investigación es VIH/tuberculosis. Donde la línea de investigación sería VIH y la sublínea es infecciones oportunistas e infecciones de transmisión sexual. Siguiendo las líneas de investigación según la UEES, esta

investigación entraría en la línea de Salud y sublínea de investigación de Salud Pública.

1.4.Objetivos:

Objetivo General

Establecer la relación entre las alteraciones encontradas en el papanicolaou, causadas por VPH de alto riesgo, y el grado de inmunosupresión medido por conteo de CD4 en mujeres VIH positivas.

Objetivos Específicos

- Estimar la prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres VIH positivas.
- Identificar el tipo de alteración en papanicolaou más frecuente en mujeres con VPH de alto riesgo.
- Relacionar las alteraciones en papanicolaou y la presencia de VPH de alto riesgo con el grado de inmunosupresión medido con el recuento de CD4.

1.5.Hipótesis

Hipótesis: Las mujeres VIH positivas con un conteo de células CD4 menor a 200 cel/mL son más propensas a tener alteraciones en el papanicolaou y ser positivas para VPH de alto riesgo, a diferencia de las pacientes con un mayor conteo de células CD4.

Capítulo 2

2.1. Virus de la inmunodeficiencia humana

2.1.1. Definición

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus que se transmite por fluidos biológicos y que ataca al sistema inmune, principalmente a las células CD4. Las células CD4 son células auxiliares T que se encargan de enviar señales a otras células del sistema inmune para que estas puedan destruir partículas infecciosas. Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH está dada, primero por la respuesta inmune normal del cuerpo cuando esta partícula entra al cuerpo y la segunda por la disminución del conteo de CD4 haciendo que el sistema inmune no funcione correctamente (22).

La CDC define al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) como un conteo de células CD4 menor a 200 células/mL (23). Este síndrome está causado por una infección de VIH crónica que no fue tratada. Pacientes que se encuentran en el estado SIDA presentan síntomas inespecíficos como escalofríos, fiebre, sudores, inflamación de los ganglios linfáticos, debilidad y pérdida de peso. La severidad de esta enfermedad no está dada por estos síntomas sino por la falta de respuesta inmune a patógenos que normalmente no causan enfermedades en pacientes sanos. A estas enfermedades se las conoce como enfermedades oportunistas, donde una persona con un sistema inmune normal no presenta ninguna afección ni síntomas. Los agentes oportunistas más comunes son neumonía por *Pneumocystis*, candidiasis, Complejo *M. avium* o infección por *M. kansasii*, citomegalovirus, tuberculosis, toxoplasmosis, cryptococcus, cryptosporidium, histoplasmosis, Coccidioidomycosis e Isosporiasis (24). La evidencia de que un retrovirus se asoció con el SIDA en 1984 y el desarrollo de una prueba serológica de diagnóstico para el

virus de la inmunodeficiencia humana en 1985 han servido de base para desarrollar mejoras en el diagnóstico.

En todo el mundo, hay dos tipos de VIH: el VIH-1, que se originó a partir de cepas del virus de inmunodeficiencia simia (VIS), y VIH-2, que se originó a partir de una cepa de VIH en monos de mangabey. El VIH-1, el tipo más prominente, se divide filogenéticamente en diferentes grupos y subtipos. Las principales implicaciones clínicas de estos diferentes tipos de VIH son que la infección con VIH-2 parece tener una historia natural más indolente que el VIH-1 y es intrínsecamente resistente a ciertos agentes antirretrovirales (25). Los diferentes subtipos de VIH-1 también pueden diferir en la tasa de transmisión o progresión de la enfermedad.

El VIH-1 consta de cuatro grupos virales distintos, cada uno de los cuales resultó de un evento de transmisión zoonótica diferente. Los grupos M, N y O se transmitieron desde chimpancés y el grupo P desde un gorila. El grupo M se considera la cepa pandémica y comprende la gran mayoría de las cepas de VIH, mientras que los otros grupos tienen una distribución geográfica mucho más limitada. Los virus del grupo M se dividen posteriormente en nueve subtipos (A-D, F-H, J-K) y recombinantes de los subtipos, denominados formas recombinantes circulantes (FRC). El subtipo C representa casi la mitad de las infecciones por VIH-1 en todo el mundo y predomina en el sur de África y la India. El subtipo B predomina en América del Norte, Europa occidental y central, el Caribe y América Latina (26).

El grupo O representa muchas menos cepas, aproximadamente el uno por ciento de las infecciones mundiales, y está limitado geográficamente a África occidental (específicamente Camerún, Gabón y Guinea Ecuatorial). El grupo N (no-M / no-O) está representado por muy pocos aislamientos y solo se ha documentado en Camerún. El Grupo P, un nuevo virus del VIH estrechamente relacionado con las cepas del VIS que se encuentran en los gorilas, fue descubierto en 2009 por una mujer en

Camerún. A partir de 2011, el virus del grupo P solo se identificó en otro individuo, también en Camerún (26).

2.1.2. Fisiopatología

Durante el período asintomático prolongado de infección por VIH, el virus se mantiene en un estado estacionario mediante mecanismos aún no completamente entendidos. La infección primaria se caracteriza por un pico en la carga viral aproximadamente 2 semanas después de la infección, seguido de una disminución del virus a un estado casi estacionario a partir de 4 a 6 semanas después de la infección (27). Aunque el virus parece controlado durante la fase asintomática, hay una disminución incesante en las células T CD4.

Los mecanismos responsables de esta disminución hasta el momento tampoco están muy claros, a pesar de que existan muchas pistas y la clara importancia de múltiples factores. Un hallazgo de estos fue que el recambio de células T, tanto CD4 como CD8, aumentó en infecciones por VIH (28). Aunque el aumento del recambio de las células T CD4 y CD8 no pueden explicar la descomposición de solo las células CD4 y la hipótesis de que estas disminuye porque el VIH infecta y mata a las células CD4, pero no a las células T CD8, se queda corto, ya que hay muy pocas células infectadas para explicar la disminución de la muerte directa de sólo las CD4. Algunos modelos basados en las interacciones entre virus y las células T CD4 producen un agotamiento lento de estas células, hasta que se produce un evento definitorio (por ejemplo, un umbral inmune) que conduce a una rápida progresión, similar a la etapa final del SIDA. Una hipótesis alternativa, es que la sobreestimulación del sistema inmune por antígenos y la producción de mediadores inflamatorios es responsable de la muerte acelerada de la mayoría de las células T CD4, lo que lleva a una disminución de su población (29).

2.1.3. Clínica

La infección por VIH se puede dividir principalmente en tres etapas: transmisión viral, infección aguda, y finalmente infección crónica (30). Esta última puede subdividirse en las siguientes etapas: Infección crónica sin SIDA, SIDA caracterizado por un recuento de células CD4 <200 células/microL, e infección avanzada por VIH caracterizada por un recuento de células CD4 <50 células/microL.

Durante la etapa de transmisión, la infección por VIH generalmente se adquiere a través de las relaciones sexuales, la exposición a sangre infectada o la transmisión perinatal. Los factores de riesgo para la transmisión del VIH incluyen una alta carga viral, tener varios compañeros sexuales, presencia de lesiones ulcerativas de transmisión sexual, así como ciertos otros factores genéticos y del huésped (31).

Se utiliza el término, incluyendo infección por VIH aguda para referirse a intervalos variables después de la infección inicial con el virus. Se usa el término infección aguda por VIH para referirnos a los síntomas y signos que ocurren con frecuencia justo después de la transmisión del VIH (32). Mientras que el término infección temprana para referirse al período aproximado de seis meses después del primer contacto con el virus.

La infección sintomática aguda por VIH se caracteriza por fiebre, linfadenopatía, dolor de garganta, erupción cutánea, mialgia / artralgia, diarrea y dolor de cabeza que a menudo es descrito como una enfermedad similar a la mononucleosis. Sin embargo, hasta el 60 por ciento de las personas con infección temprana no presentan síntomas. En la infección temprana por VIH, que es un período de replicación viral rápida e infección de células CD4, el nivel de ARN viral en plasma es típicamente muy alto y los niveles de ARN del VIH superiores a 1 millón de copias / ml son comunes (33).

La presencia de una enfermedad sintomática prolongada, es decir que dure más de 14 días, durante la infección temprana parece correlacionarse con una progresión más rápida al SIDA. En un estudio el riesgo de progresión de padecer una enfermedad asociada al SIDA dentro de los tres años posteriores a la seroconversión fue sustancialmente mayor en aquellos paciente con síntomas agudos que duraron más de 14 días que en aquellos que eran asintomáticos (34).

La seroconversión se refiere al desarrollo de anticuerpos detectables contra antígenos del VIH. El momento de la seroconversión después de la infección por VIH depende de la sensibilidad de la prueba serológica. Como las pruebas serológicas se han vuelto más sensibles, la mayoría de las personas con VIH han documentado la seroconversión durante la infección temprana (es decir, dentro de las primeras semanas después de la infección). Aproximadamente a los seis meses de infección, la viremia plasmática ha alcanzado un nivel de estado estable, a esto se lo conoce como el punto de ajuste viral; Las células CD8 citotóxicas juegan un papel crítico en el logro de ese equilibrio y evitan una mayor disminución en el compartimento de las células CD4. El valor de este punto de ajuste viral mientras más aumentando se encuentra se relaciona con la severidad de la progresión de la enfermedad si no se ha implementado un tratamiento anti-retroviral (35).

Después de la infección temprana, la seroconversión y el establecimiento del punto de ajuste viral, hay un período de infección crónica por VIH que se caracteriza por una relativa estabilidad del nivel viral y una disminución progresiva en el recuento de células CD4. En ausencia de terapia antirretroviral (TAR), el tiempo promedio desde la adquisición del VIH hasta un recuento de células CD4 <200 células/microL es de aproximadamente 8 a 10 años (31).

La mayoría de las personas con VIH tienen pocos o ningún síntoma antes de desarrollar inmunosupresión grave. Sin embargo, algunos pacientes experimentan síntomas y signos generalizados o inespecíficos, como fatiga, sudoración o pérdida de peso. Además, las personas con VIH en esta etapa de la enfermedad pueden tener linfadenopatía generalizada en el examen físico. Esto se conoce como linfadenopatía generalizada persistente cuando los ganglios linfáticos agrandados involucran al menos dos sitios no contiguos distintos de los ganglios inguinales durante más de tres a seis meses sin una explicación alternativa. Los ganglios linfáticos en estos pacientes son generalmente simétricos, moderadamente agrandados, móviles, indoloros, gomosos y ubicados en las cadenas cervical, submandibular, occipital y axilar (36). En pacientes con infección por VIH conocida, la evaluación adicional de la etiología de la linfadenopatía simétrica generalmente no está garantizada en aquellos sin inmunosupresión grave u otros síntomas clínicos.

Ciertos síndromes clínicos también se observan con mayor frecuencia y gravedad en pacientes con VIH durante esta etapa de infección, particularmente a medida que disminuye el recuento de CD4. Los principales síndromes clínicos son: candidiasis orofaríngea, candidiasis vaginal persistente y que es frecuente o difícil de manejar, leucoplasia vellosa oral, herpes zoster que involucra dos episodios o más de un dermatoma, neuropatía periférica, angiomas bacilar, displasia cervical, carcinoma cervical in situ, síntomas constitucionales como fiebre mayor a 38.5 ° C o diarrea por más de un mes, y púrpura trombocitopénica idiopática. Algunos pacientes con infección crónica por VIH desarrollan comorbilidades como por ejemplo: enfermedad cardiovascular, osteoporosis, disfunción cognitiva y ciertas neoplasias malignas a edades más tempranas en comparación con las personas sin VIH. Se cree que esto está relacionado con la inflamación crónica, la activación inmune o la inmunosenescencia . Aunque el TAR disminuye la velocidad en la que aparecen, no lo elimina por completo (37).

El SIDA es el resultado de la infección crónica por VIH y el consiguiente agotamiento de las células CD4. Se define como un recuento de células CD4 <200 células/microL o la presencia de cualquier condición definitoria de SIDA independientemente del recuento de células CD4 (31).

Las condiciones que definen el SIDA son enfermedades oportunistas que ocurren con mayor frecuencia o más severidad debido a la inmunosupresión. Estos incluyen principalmente infecciones oportunistas, pero también ciertas neoplasias malignas, así como afecciones sin una etiología alternativa clara que se cree que están relacionadas con la infección por VIH no controlada, como la emaciación o la encefalopatía (38). Estas enfermedades oportunistas generalmente ocurren cuando el recuento de células CD4 ha disminuido a <200 células / microL, aunque pueden ocurrir con recuentos de células CD4 más altas. Algunos hallazgos, como la candidiasis mucocutánea, la leucoplasia vellosa oral, la dermatitis seborreica y las infecciones herpéticas, pueden desarrollarse con mayores recuentos de CD4, pero ocurren con mayor frecuencia y gravedad cuando el recuento de CD4 es <200 células / microL.

Si bien la mortalidad por enfermedades oportunistas se ha vuelto mucho menos común con el uso generalizado de ART eficaz, la muerte por SIDA todavía ocurre en personas con diagnóstico tardío y en aquellos que tienen dificultades para recibir atención o adherirse a ART. En ausencia de un tratamiento antirretroviral eficaz, la mediana de supervivencia de los pacientes con infección avanzada por VIH (recuento de células CD4 <50 células / microL) es de 12 a 18 meses. La mayoría de los pacientes que mueren por complicaciones relacionadas con el SIDA tienen recuentos de células CD4 en este rango (39).

2.1.4. Diagnóstico

Para poder diagnosticar la infección aguda o temprana por el VIH, se necesita la detección del virus en el suero del paciente. Gracias al aumento de la sensibilidad de las pruebas, se puede detectar el virus pero no hay una correlación entre cuando se infectó y el momento en el cual se realizó la prueba. En tales casos, el momento de la infección no está claro. La diferencia entre el diagnóstico de infección aguda y la infección establecida, debe inferirse a presentación clínica del paciente. Si tiene síntomas consistentes con síndrome retroviral agudo en la presentación o reconocidos en retrospectiva o un nivel de ARN viral muy alto, historial de exposición y cualquier prueba serológica previa disponible (40).

Se debe considerar la posibilidad de infección aguda por VIH en pacientes que presentan los signos y síntomas más típicos, incluyendo una enfermedad febril mal definida, síndrome similar a la mononucleosis heterófila negativa, mononucleosis heterófila positiva en un huésped inusual, por ejemplo un paciente adulto mayor, y / o meningitis aséptica. Ciertas características clínicas, como erupción cutánea, úlceras mucocutáneas, diarrea o linfadenopatía, deberían aumentar la sospecha de infección por VIH.

La infección temprana por VIH también debe considerarse en pacientes que han tenido una exposición reciente de alto riesgo o aquellos que han tenido una infección de transmisión sexual reciente, particularmente sífilis, independientemente de la presencia de síntomas o signos. Ciertos pacientes que han tenido una exposición de alto riesgo muy reciente, dentro de las 72 horas pueden ser candidatos para la profilaxis posterior a la exposición (PEP) contra el VIH (41). La evaluación y el manejo de tales pacientes se discuten en detalle en otra parte.

Las pruebas rápidas pueden detectar anticuerpos contra el VIH a partir de un volumen minuto de sangre total, suero, plasma, orina. o saliva.

Por ejemplo, la prueba rápida de anticuerpos contra el VIH-1/2 OraQuick es una prueba que puede detectar tanto VIH-1 como VIH-2 en sangre total o plasma y muestras de fluidos orales a bajas concentraciones. La prueba de VIH en el hogar OraQuick es la primera prueba rápida de detección de venta libre aprobada por la FDA. de anticuerpos contra el VIH. Las pruebas rápidas para el VIH han evolucionado para detectar una combinación de pruebas como la antígeno p24 y el anticuerpo del VIH, así como pruebas para el diagnóstico precoz del lactante. VIH de cuarta generación La prueba rápida puede detectar tanto el antígeno como los anticuerpos (por ejemplo, ARCHITECT HIV Ag / Ab combo y Alere Determine la combinación de VIH 1/2 Ag / Ab) (42). Esta última fue la primera prueba rápida capaz de detectar tanto los anticuerpos del VIH 1/2 y el antígeno.

La carga viral del VIH es el método más eficaz para evaluar la respuesta del TAR en pacientes infectados por el VIH y se considera el estándar de oro para monitorear el pronóstico clínico de los pacientes en TAR. Los ensayos de carga viral del VIH se pueden clasificar como pruebas basadas en ácidos nucleicos o pruebas no basadas en ácidos nucleicos. Las pruebas basadas en ácidos nucleicos detectan y miden el ARN viral, mientras que las pruebas de ácidos no nucleicos detectan y cuantifican las enzimas y proteínas virales que tienen una correlación directa con la cantidad de ARN viral (43).

La mayoría de los instrumentos disponibles comercialmente son pruebas de ácido nucleico y los ejemplos incluyen: ensayo Versant HIV-1 RNA 3.0, ensayo NucliSens HIV-1, ensayo cuantitativo LCx HIV RNA, RealTime HIV-1 (m2000rt) y prueba Cobas Taqman HIV-1. Estas pruebas utilizan diversos principios de amplificación, como el ADN ramificado (ADNb), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la amplificación basada en la secuencia de ácidos nucleicos para cuantificar el ARN viral. Un ejemplo de ensayo no basado en ácidos nucleicos es el ensayo de carga ExaVir, que mide la actividad de la transcriptasa inversa del VIH en plasma

para determinar la carga viral del VIH (44). Las pruebas basadas en ácido nucleico y no basadas en ácido nucleico mencionadas anteriormente están centralizadas y requieren un técnico de laboratorio capacitado para operar los instrumentos.

2.1.5. Tratamiento

Los regímenes de terapia antirretroviral (TAR) utilizados para tratar a personas con infección por VIH han llevado a reducciones dramáticas en la morbilidad y mortalidad. La selección de medicamentos podría incluir al menos 25 medicamentos antirretrovirales disponibles en seis clases principales: Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos y nucleótidos (INTI), Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), Inhibidores de la proteasa (IP), Inhibidor de fusión, Inhibidores de transferencia de cadena de integrasa (INSTI), Antagonista de CCR5, e Inhibidores posterior al apego (45). Sin embargo, solo se recomienda una pequeña proporción de estos agentes. Para la mayoría de las personas, un régimen de ART consiste en una combinación de nucleósidos dobles más un tercer agente de una clase diferente.

Los tratamientos antivirales actuales pueden reducir la morbilidad asociada al VIH, prolongar la supervivencia y prevenir la transmisión del VIH. Se requiere una terapia antirretroviral combinada (ARTc) que contenga preferiblemente tres fármacos activos de dos o más clases para una supresión virológica duradera. La selección del régimen se basa en la eficacia virológica, el potencial de efectos adversos, la carga de la píldora y la frecuencia de dosificación, el potencial de interacción fármaco-fármaco, los resultados de las pruebas de resistencia, las condiciones comórbidas, el estado social y el costo. Con la supresión virológica prolongada, mejores resultados clínicos y una mayor supervivencia, los pacientes estarán expuestos a agentes antirretrovirales durante décadas. Por lo tanto, maximizar la seguridad y la tolerabilidad de ARTc es una alta prioridad (46).

La aparición de resistencia y / o falta de tolerabilidad en pacientes individuales requiere la disponibilidad de una variedad de opciones de tratamiento. El desarrollo de nuevos fármacos se centra en mejorar la seguridad (p. Ej., Tenofovir alafenamida) y / o el perfil de resistencia (p. Ej., Doravirina) dentro de las clases de fármacos existentes, terapias combinadas con adherencia mejorada (p. Ej., Regímenes de tabletas individuales), nuevos mecanismos de acción (p. Ej. Inhibidores de la unión , inhibidores de la maduración, anticuerpos ampliamente neutralizantes) y simplificación del tratamiento con dosis poco frecuentes (por ejemplo, inyectables de acción prolongada) (45). Paralelamente a las innovaciones de cART, los esfuerzos de investigación y desarrollo centrados en agentes que se dirigen a reservorios de VIH persistentes pueden conducir a una remisión prolongada libre de drogas y cura del VIH .

El término síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) describe una colección de trastornos inflamatorios asociados con el empeoramiento paradójico de procesos infecciosos preexistentes después del inicio de la terapia antirretroviral (TAR) en individuos infectados con VIH (47). Las infecciones preexistentes en individuos con IRIS pueden haber sido diagnosticadas y tratadas previamente o pueden ser subclínicas y desenmascaradas por la capacidad recuperada del huésped para generar una respuesta inflamatoria.

No existe una definición universalmente acordada para el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS). Sin embargo, en general se acepta que el diagnóstico de IRIS requiere el empeoramiento de una infección preexistente reconocida o una infección preexistente no reconocida para mejorar la función inmunológica. La mayoría o todas las siguientes características deben estar presentes para hacer el diagnóstico: La presencia de SIDA con un recuento bajo de CD4 previo al tratamiento (menos de 100 células / microL). Una excepción importante a esta regla general es la tuberculosis. El IRIS secundario a infección por M.

tuberculosis preexistente puede ocurrir en individuos con recuentos de CD4 > 200 células / microL. Una respuesta virológica e inmunológica positiva a la TAR. La ausencia de evidencia de infección farmacorresistente, superinfección bacteriana, alergia a medicamentos u otras reacciones adversas a medicamentos, incumplimiento del paciente o niveles reducidos de medicamentos debido a interacciones farmacológicas o malabsorción después de una evaluación adecuada para la presentación clínica. La presencia de manifestaciones clínicas compatibles con una afección inflamatoria. Una asociación temporal entre el inicio del TAR y el inicio de las características clínicas de la enfermedad. Cuando un diagnóstico de IRIS se considera altamente probable, los procedimientos de diagnóstico invasivos adicionales o repetidos para localizar una infección oculta pueden retrasarse, diferirse o evitarse por completo. Sin embargo, el drenaje localizado (con cultivos apropiados) está indicado para el alivio sintomático de la linfadenitis micobacteriana, así como para fines de diagnóstico (47).

2.2 Virus del Papiloma Humano

2.2.1. Definición

Los virus del papiloma son virus de ADN bicatenarios que constituyen el género del virus del papiloma de la familia Papillomaviridae. Estos virus son altamente específicos de la especie; los virus del papiloma humano (VPH) infectan solo a los humanos. Existen más de 200 tipos de VPH, que pueden subdividirse en categorías cutáneas o mucosas según su tropismo tisular. El ciclo de replicación del virus está vinculado a la diferenciación epitelial, es decir la maduración del queratinocito. La infección inicial de la célula madre basal se produce como resultado de roturas microscópicas en el epitelio que permite el paso del virus. Los

viriones de VPH infectantes parecen unirse a la célula madre basal a través de proteoglicanos de heparán sulfato específicos de tejido (48).

Los diferentes tipos de VPH tienen cierta propensión a infectar diferentes sitios del cuerpo y, por lo tanto, están asociados con diferentes enfermedades. Ciertos tipos de VPH tienen predilección por el epitelio cutáneo y se encuentran en verrugas plantares, verrugas comunes y verrugas planas. También existen tipos de VPH con predilección por la piel queratinizada anogenital y la infección de las membranas mucosas. Los sitios comunes de infección incluyen el pene, el escroto, el perineo, el canal anal, la región perianal, el introito vaginal, la vulva y el cuello uterino. Más de 40 genotipos de VPH de la mucosa pueden infectar el tracto genital (49).

Las manifestaciones de la enfermedad anogenital difieren según el tipo de VPH. Donde las verrugas genitales (condiloma acuminatum) son verrugas anogenitales benignas, causadas con mayor frecuencia por los tipos 6 y 11 del VPH. Las lesiones intraepiteliales escamosas y / o carcinoma de la vagina, la vulva, el cuello uterino, el ano o el pene: aproximadamente 15 tipos de VPH están asociados con el cáncer y se conocen como de alto riesgo, carcinogénicos o asociados con el cáncer. El VPH 16 es el más común y se asocia con el mayor riesgo de progresión al cáncer. La presencia de una zona de transformación cervical no es necesaria para que el VPH oncogénico afecte el tracto genital femenino. Como resultado, la prevalencia de los subtipos oncogénicos de VPH en la vagina es similar en las mujeres que se han sometido y no a una histerectomía. Del mismo modo, el VPH puede infectar no solo el canal anal en la zona de transformación anal, sino también más sitios distales, incluida la piel queratinizada del borde anal y la región perianal. También existen otras superficies mucosas donde el VPH puede replicarse y causar síntomas. El VPH tipo 16 puede infectar la mucosa oral y se ha asociado con el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. También se puede producir infección de la mucosa respiratoria con los tipos 6 y 11 del

VPH, particularmente, pero no exclusivamente, en niños pequeños y lactantes (50).

Existe una amplia separación de los tipos de VPH según su riesgo asociado de cáncer cervical: Alto riesgo: esto incluye el VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 y 81. Los tipos 16 y 18 son los tipos de VPH aislados más comúnmente en el cáncer de cuello uterino, y el tipo 16 se encuentra en aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes. Sin embargo, no todas las infecciones con VPH tipo 16 o 18 progresan a cáncer. Además, dentro de los tipos de VPH oncogénicos únicos, existen variantes que están asociadas con diferentes potencias oncogénicas (51).

2.2.2. Fisiopatología

El ADN del VPH está comúnmente presente en los cánceres precáncer anogenitales e invasivos, así como en los cánceres de orofaringe. Donde la expresión de los oncogenes virales E6 y E7 se encuentra consistentemente en el tejido afectado. Los productos génicos E6 y E7 tienen propiedades transformadoras por su interacción con las proteínas de las células huésped que regulan el crecimiento normal de la célula. En las líneas celulares de carcinoma cervical, es necesaria la expresión continua de E6 y E7 para mantener el fenotipo maligno y que pueda seguir progresando la enfermedad. Los estudios epidemiológicos indican que las infecciones por VPH son el principal factor para el desarrollo del cáncer cervical (52).

El genoma del VPH codifica secuencias de ADN para seis proteínas tempranas (proteínas E) que se asocian principalmente con la regulación de genes virales y la transformación celular, dos proteínas tardías (proteínas L) que forman la cubierta del virus y una región de secuencias

de ADN reguladoras conocidas como las largas región de control o región reguladora aguas arriba (53).

Las dos proteínas de VPH más importantes en la patogénesis de la enfermedad maligna son E6 y E7. Tanto las proteínas E6 como E7 se expresan consistentemente en tumores malignos anogenitales portadores de VPH, y actúan de manera cooperativa para immortalizar las células epiteliales. A nivel molecular, la capacidad de las proteínas E6 y E7 para transformar células se relaciona en parte con su interacción con dos proteínas intracelulares, p53 y retinoblastoma (Rb), respectivamente (53).

En la célula normal, la proteína p53 es un regulador negativo del crecimiento celular, que controla el tránsito del ciclo celular desde la fase G0 / G1 a la S, y también funciona como una proteína supresora de tumores al detener el crecimiento celular después del daño cromosómico y permite que funcionen las enzimas de reparación del ADN. Tras la unión de E6 al p53, el p53 se degrada en presencia de una proteína asociada a E6. Esto permite un ciclo celular no controlado, y tiene un efecto antiapoptótico, permitiendo la acumulación de mutaciones cromosómicas sin reparación del ADN. Esto conduce a la inestabilidad cromosómica en las células que contienen VPH de alto riesgo (54). La interacción de E6 con p53 también puede afectar la regulación y / o la degradación de la familia Src de tirosina quinasas no receptoras, potencialmente desempeñando un papel en la estimulación de la actividad mitótica en las células infectadas.

La proteína Rb inhibe el efecto de la regulación positiva del crecimiento y detiene el crecimiento celular o induce la apoptosis celular en respuesta al daño del ADN. Una de las funciones del Rb es unir y dejar inactivo el factor de transcripción E2F. El E2F controla la síntesis de ADN y la función de la ciclina y promueve la fase S del ciclo celular. E7 interactúa con la proteína Rb a través de un complejo de proteína E2F / Rb. Cuando el E7 se une a la proteína Rb, se libera E2F y permite que la ciclina A

promueva el ciclo celular. La interacción de E7 con Rb puede permitir que las células con ADN dañado eviten la detención del crecimiento G1 normalmente inducida por la p53 de tipo salvaje. Estos procesos permiten el crecimiento celular sin control en presencia de inestabilidad genómica que puede conducir a un cambio maligno. Otro factor que apoya la importancia de E7 en la transformación celular, es la inhibición de la unión de E7 a Rb eliminando su capacidad de transformación (55). Sin embargo, otros mecanismos de transformación celular mediada por E7 probablemente también juegan un papel.

Varios estudios han demostrado que la infección por VPH es más común entre hombres y mujeres con VIH que en aquellos sin. La infección con múltiples tipos de VPH también es más común entre las personas con VIH. Se hicieron las siguientes observaciones: La detección del VPH fue significativamente más común entre las mujeres con VIH que entre las mujeres sin VIH. De manera similar, la detección del VPH fue significativamente más común entre los hombres con VIH que entre los hombres sin VIH. La coinfección por VIH en una pareja tuvo un impacto significativo en la prevalencia de la infección por VPH en la otra pareja. Por ejemplo, las parejas masculinas no infectadas por el VIH de mujeres con VIH tuvieron una mayor prevalencia de VPH que las parejas masculinas no infectadas por el VIH de las mujeres sin VIH (58 frente al 32 por ciento, respectivamente) (56). La concordancia de los mismos genotipos de VPH se encontró más comúnmente entre las parejas cuando uno o ambos compañeros tenían VIH, en comparación con las parejas sin VIH.

2.2.3. Clínica

El cáncer de cuello uterino es el tercer diagnóstico de cáncer ginecológico más común y la causa de muerte entre los cánceres ginecológicos. El cáncer de cuello uterino tiene tasas de incidencia y

mortalidad más bajas que el cuerpo uterino y el cáncer de ovario, así como muchos otros sitios de cáncer (57). Estas clasificaciones son similares a las estimaciones globales para otros países desarrollados. Desafortunadamente, en los países que no tienen acceso a los programas de detección y prevención del cáncer de cuello uterino, el cáncer de cuello uterino sigue siendo el segundo tipo de cáncer más común (17.8 por 100,000 mujeres) y la causa de muertes por cáncer (9.8 por 100,000) entre todos los tipos de cáncer en las mujeres (58) . El virus del papiloma humano es fundamental para el desarrollo de la neoplasia cervical y los tipos histológicos más comunes de cáncer cervical son las células escamosas y el adenocarcinoma.

El cáncer vulvar y vaginal son poco comunes a nivel mundial. A diferencia del cáncer cervical, no todos los cánceres de los genitales externos están asociados con la infección por VPH. Se ha estimado que la fracción atribuible a la infección por VPH es del 29 al 43 por ciento para el cáncer vulvar, 87 por ciento para la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), 70 por ciento para el cáncer vaginal y 69 a 100 por ciento para la neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN). Los tipos 16 y 18 del VPH causan aproximadamente del 35 al 77 por ciento del cáncer vulvar positivo al VPH, del 75 al 80 por ciento de las lesiones vulvares precancerosas positivas al VPH y el 60 por ciento del cáncer vaginal positivo al VPH y las lesiones genitales precancerosas (59).

El VPH se transmite de una superficie de piel a otra, y las infecciones cutáneas por VPH están muy extendidas en la población general. Las verrugas se producen en el 10 por ciento de los niños, con una incidencia máxima entre las edades de 12 y 16. Las verrugas no genitales no se limitan únicamente a la población pediátrica; hasta el 3.5 por ciento de los adultos tienen verrugas no genitales en un momento dado. Las verrugas comunes representan hasta el 71 por ciento de todas las verrugas cutáneas seguidas en frecuencia por verrugas plantares y verrugas planas. Se supone que el

contacto personal cercano es importante para la transmisión de verrugas cutáneas. Otras patologías asociadas al VPH son: cáncer anal, cáncer orofaríngeo, verrugas genitales, papilomatosis recurrente respiratoria, enfermedad bowen, y epidermodisplasia verruciforme. (58)

2.2.4. Diagnóstico

Las pruebas de VPH se utilizan cada vez más en el tratamiento clínico de los pacientes. Las pruebas de VPH se dividen en tres categorías principales: La Prueba de ADN del VPH fue el primer enfoque desarrollado para las pruebas clínicas de rutina. Muchos estudios mostraron que la adición de pruebas de ADN del VPH a la citología cervical mejoró la sensibilidad para la detección de precursores de cáncer cervical, como la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 2 y 3 (60). Sin embargo, la especificidad también disminuyó, lo que resultó en la posible derivación innecesaria de mujeres para colposcopia.

La segunda categoría fueron las pruebas del ARN del VPH, que buscan la expresión de ARN E6 o E7, se pueden realizar con la expectativa de que la expresión activa del oncogén del VPH proporciona una sensibilidad equivalente y una mejor especificidad que las pruebas de ADN del VPH. Las pruebas basadas en ARN han recibido la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para la prueba de VPH cervical, ya que mejora significativamente la especificidad de la detección de neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y superior (CIN2 +), disminuyendo así el número de VPH "falso positivo" pruebas en comparación con las pruebas de ADN del VPH (61).

La última categoría es la detección de marcadores celulares, que utiliza un enfoque diferente para diagnosticar la enfermedad asociada al VPH. La proteína E7 del VPH interrumpe el ciclo celular, lo que lleva a un aumento en la expresión de la proteína p16 celular. Las lesiones de CIN de

alto grado contienen altos niveles de p16, y los patólogos a menudo inmuno-teñían biopsias cervicales para ayudar a distinguir entre CIN de alto grado y metaplasia escamosa inmadura, que no está asociada con el VPH y no es precancerosa (60).

También existen varias pruebas de ADN del VPH que actualmente están aprobadas por la FDA para uso clínico. Estos incluyen Hybrid Capture 2 (HC2), Cervista y la prueba Cobas 4800 basada en PCR. HC2 detecta un cóctel de 13 tipos diferentes de VPH de alto riesgo (oncogénicos) e informa los resultados como positivos para uno o más de estos tipos, o negativos para todos. Las pruebas de Cervista y Cobas detectaron el VPH 66 además de los 13 tipos de VPH detectados por HC2. La prueba Cobas identifica los tipos de VPH 16 y 18, al tiempo que detecta los 12 tipos restantes en una mezcla de sonda. La prueba Cervista indica positividad para uno o más tipos en la mezcla de 14 sondas, pero también ofrece la opción de probar específicamente el VPH 16/18 (62). La prueba Real Time High-Risk VPH del laboratorio Abbott sirve para diagnosticar VPH-AR de los siguientes genotipos: 16,18 y otros de alto riesgo entre ellos, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68.

2.2.5. Tratamiento

Los tratamientos para la infección por VPH son limitados. La mayoría de los pacientes borrarán la Infección espontánea. Además, la latencia viral, su reservorio de la capa basal y la alta reinfección con tasas de recurrencia reduce significativamente las tasas de éxito y requieren ciclos de tratamiento prolongados. Los pacientes con lesiones benignas del VPH (p. Ej., genitales o verrugas de la piel pueden sufrir la destrucción de los tejidos por calor (frío o calor), electricidad, o medios químicos. El primario el tratamiento debe administrarse de 4 a 6 semanas antes de esperar beneficio (63). Las tasas de éxito publicadas varían ampliamente y la variabilidad de los criterios de inclusión de cada estudio excluye un "mejor"

protocolo de tratamiento. La terapia individual basada en las preferencias del paciente después de discutir las posibles opciones es probablemente el "mejor" tratamiento.

La terapia química para las verrugas genitales implica principalmente ácido tricloroacético, compuestos de podofilina e imiquimod (64). Las verrugas cutáneas también se pueden tratar con compuestos de ácido salicílico. El ácido tricloroacético es una sustancia cáustica que se aplica tópicamente a la lesión. Es seguro de usar durante el embarazo porque hay un mínimo (si lo hay) absorción. Los compuestos de podofilina actúan bloqueando la división celular y por lo tanto no pueden ser utilizados durante el embarazo. Los compuestos de imiquimod estimulan los interferones y el tumor producción de factor de necrosis y se ha demostrado que disminuye la infección con alto riesgo de VPH. No hay datos suficientes sobre el uso. durante el embarazo.

La terapia con interferón es más cara , no está bien probada para terapia y no se puede recomendar en esta vez como tratamiento de primera línea. La crioterapia se usa para congelar la lesión que induce la muerte celular con agentes como el nitrógeno líquido o una sonda de metal refrigerada (criosonda). La crioterapia generalmente no se usa en la vagina debido a preocupaciones sobre la formación de fístulas, pero el nitrógeno líquido en un hisopo de algodón es aceptable. Los tiempos de aplicación de la criosonda suelen ser de 30 a 60 segundos hasta que la bola de hielo ha congelado completamente el tejido anormal y unos pocos milímetros de tejido circundante (64). Este procedimiento se puede repetir después de 3 a 4 minutos para una destrucción del tejido. La aplicación inicial de la crioterapia a menudo causa malestar, pero la anestesia rara vez es necesaria.

Las lesiones extensas o resistentes del VPH pueden tratarse con electrocauterización. Por lo general, se requiere anestesia local, regional o general. La destrucción del tejido es inmediata y completa, por lo general

sólo requiere un tratamiento. La destrucción precisa con láser es útil para las lesiones vaginales porque se puede controlar la profundidad y la extensión de la destrucción. La enfermedad multifocal también parece ser más fácil de tratar con electrocauterio porque rara vez se requieren aplicaciones repetidas (65). Es común la aplicación de crema de sulfadiazina de plata al 1% en el área cauterizada para prevenir infecciones.

Las lesiones grandes y extensas pueden tratarse mejor con escisión quirúrgica. Después de la anestesia adecuada, la zona de la lesión se afeita hasta el nivel de la piel con un bisturí y luego se cauteriza la base de la lesión con electrocauterio o láser, la crema de sulfadiazina de plata se aplica después de la cauterización. Las lesiones cervicales por VPH también pueden tratarse con un procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa. Un estudio ha demostrado que el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa es mejor que la crioterapia en el aclaramiento del VPH de alto riesgo a las 6 semanas, 6 meses, 1 año y 2 años, pero no hay diferencias en el aclaramiento a largo plazo sin tratamiento (66). Aunque el cono de bisturí frío del cuello uterino se usa para la displasia cervical grave, no es común en el tratamiento de lesiones benignas por VPH.

El cuidado posterior al procedimiento para todos los tratamientos incluyen baños de asiento y pequeñas cantidades de aplicaciones específicas de crema o jalea de lidocaína. Como se mencionó anteriormente, la sulfadiazina de plata se usa comúnmente cuando se aplica cauterio a la piel, La sulfadiazina de plata es un antibiótico tópico que es bactericida contra bacterias grampositivas y gramnegativas, así como un antifúngico y es usado en el tratamiento de quemaduras de segundo y tercer grado. Las complicaciones comunes que se dan después del procedimiento incluyen dolor a corto plazo desde la curación hasta la cicatrización. Las complicaciones más raras incluyen hiperestesia, entumecimiento y dolor crónico, incluida dispareunia(66) .

En muchos países de todo el mundo se encuentran disponibles tres vacunas profilácticas contra el VPH dirigidas a los tipos de VPH de alto riesgo: vacunas de 2, 4 y 9 valencias. Las 3 vacunas utilizan tecnología de ADN recombinante y se preparan a partir de la proteína L1 purificada que se autoensamblan para formar cáscaras vacías específicas del tipo de VPH (partículas similares a virus, VLP). Las vacunas se administrarán preferiblemente antes de que se produzcan las relaciones sexuales. La vacuna tetravalente contra el VPH-6, el VPH-11, el VPH-16 y el VPH-18 se autorizó en 2006; la vacuna bivalente contra VPH-16 y VPH-18 en 2007, y la vacuna 9 valente, contra VPH-6, VPH-11, VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH- 45, VPH-52 y VPH-58) en 2014. Actualmente, 9-valente es la única vacuna contra el VPH disponible en los Estados Unidos (67).

La protección que ofrece la vacuna se basa en anticuerpos producidos por el sistema inmunológico. Aunque la infección natural por VPH induce una respuesta humoral solo en la mitad de los casos, la vacuna puede inducir anticuerpos en prácticamente todos los individuos vacunados. Los títulos de anticuerpos son superiores a los producidos por la infección natural (68).

La inmunogenicidad de las vacunas contra el VPH fue ampliamente estudiado en los ensayos clínicos, con una excelente respuesta humoral para los 3 tipos de vacunas, con seroconversión cerca del 95%. Sin embargo, se observa una variación en los títulos de anticuerpos según el sexo, la edad y el tipo de vacuna. Los datos de inmunogenicidad de los ensayos clínicos han demostrado que La seroconversión es mayor en hombres que en mujeres (99 vs. 93%) y en individuos más jóvenes (69). Mujeres entre 9 a 15 años tenían dos veces más títulos de anticuerpos (títulos de media geométrica) que los mayores (16 y 26 años) (70). Por último, la inmunización con la vacuna bivalente produjo títulos de anticuerpos más altos que la vacuna tetravalente. A pesar de esta diferencia, la respuesta humoral es efectiva y duradera para ambas vacunas.

Capítulo 3

3.1. Lugar

El hospital donde se realizó el estudio fue el Dr. Abel Gilbert Pontón. Hospital que atiende a una gran parte de la población de Guayaquil. Este hospital atiende un promedio de 130.000 pacientes mensualmente, y posee todos los elementos necesarios para realizar esta investigación..

3.2. Periodo de Estudio

El estudio se realizó en el servicio de patología cervical y colposcopia de este hospital Dr. Abel Gilbert Pontón, y los datos fueron recogidos desde el 2017 hasta el 2021.

3.3. Tipo y diseño de investigación

Estudio transversal, no experimental y retrospectivo, descriptivo, con enfoque cuantitativo, que busco establecer la relación de los tipos de alteraciones en el papanicolaou, causadas por VPH de alto riesgo y el grado de inmunosupresión en mujeres VIH positivas.

3.4. Operacionalización de variables

| Variable | Definición | Dimensión | Indicador | Nivel de Medición | Instrumento de Medición | Estadística |
|-----------------------------------|--|---|--|--|-------------------------|--------------------------|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. | Tiempo que ha vivido una persona diagnosticada con VIH. | Rangos de edad: 18-29, 30-49,50-60,60-80.. | Ordinal Cuantitativa Discontinua | Historia Clínica | Frecuencia |
| Diagnóstico de VPH de alto riesgo | Diagnosticar la presencia de infección por VPH mediante técnica | Diagnosticar la presencia de infección por VPH | Grupos: 16, 18, alto riesgo no 16-18 (12 genotipos | Nominal | Historia Clínica | Frecuencia Porcentaje |

| | | | | | | |
|------------------------------------|---|--|--|----------------------|------------------|---|
| | de PCR con la prueba de Real Time High-Risk VPH del laboratorio Abbott. | tipos 16,18 y otros de alto riesgo entre ellos, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68. | de alto riesgo no especificados) | | | |
| Resultado de PAP | Método de detección cervical utilizado para detectar procesos potencialmente precancerosos y cancerosos en el cuello uterino. | Método de detección cervical que se utiliza en el tamizaje de cáncer de cérvix. Se utiliza clasificación Bethesda. | Grupos: Lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), Lesión intraepitelial de Alto grado (LIEAG), ASC-US (Células Escamosas de Significado Indeterminado), Negativo para lesión intraepitelial (NLI), ASC-H (Células Escamosas de Significado Indeterminado, no se descarta Lesión de Alto Grado), CGA (Células glandulares atípicas) | Nominal | Historia Clínica | Frecuencia Porcentaje Chi-2 |
| Rangos CD4 | Prueba que mide la cantidad de linfocitos CD4 en la sangre. | Prueba que mide la cantidad de linfocitos CD4 en pacientes con VIH | Grupos: Conteo de CD4 - <200 cél/mL - 200-500 cél/mL - >500 cél/mL | Ordinal Cuantitativa | Historia Clínica | Frecuencia Porcentaje Chi-2 |
| Diagnóstico de VIH | Diagnosticar la presencia de infección por VIH. | Diagnosticar la presencia de infección por VIH | -Positivo -Negativo | Nominal | Historia Clínica | Frecuencia Porcentaje Promedio |
| Tiempo con terapia antirretroviral | Tiempo que ha sido administrada la terapia antirretroviral | Duración de tiempo en años en el cual el paciente ha recibido terapia antirretroviral | Grupos: <1 años, 1-5 años, 5-10 años, > 10 años | Ordinal Cuantitativa | Historia Clínica | Frecuencia Porcentaje Promedio Kolmororov-smirnov |

| | | | | | | |
|-------------------|--|--|--|----------------------|------------------|--------------------------------|
| | | . | | | | |
| Carga viral VIH | Cantidad de partículas virales de VIH | Cantidad de partículas virales del VIH que se encuentran en el suero | Grupos: Indetectable, 50-1000, >1000 | Ordinal Cuantitativa | Historia Clínica | Frecuencia Porcentaje Promedio |
| Colposcopia | Procedimiento de diagnóstico médico para examinar una vista ampliada del cuello uterino. | Procedimiento o diagnóstico para observar si existe alguna lesión en cérvix con el uso de ácido acético | Grupos: No se realizó, normal, anormal | Nominal Cualitativa | Historia Clínica | Frecuencia Porcentaje |
| Alteración en PAP | Método que consiste en recolectar células del cuello uterino el cual es utilizado para detectar procesos potencialmente precancerosos y cancerosos en el cervix. | Método de detección cervical que se utiliza en el tamizaje de cáncer de cervix. Se utiliza clasificación Bethesda. | Grupos: Sí, No | Nominal | Historia Clínica | Frecuencia Porcentaje Chi-2 |

3.5. Universo

Pacientes VIH positivos que acuden al servicio de patología cervical y colposcopia entre el periodo 2017-2021.

3.6. Muestra

Se escogió una muestra no probabilística por conveniencia que incluye a todos los pacientes VIH positivos, mayores de edad, que acuden a patología cervical y colposcopia y que cumplen con todos los criterios de inclusión y exclusión.

3.7 Criterios de inclusión

Paciente atendida por el servicio de patología cervical y colposcopia

Paciente con datos de historia clínica completos:

- Paciente con datos de prueba diagnóstica para VPH
- Paciente con datos de prueba diagnóstica para VIH
- Paciente con datos de Papanicolaou

3.8. Criterios de exclusión

Pacientes menores de 18 años

Pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello de utero

Pacientes con datos incompletos, o no recientes.

Pacientes VIH negativas

3.9. Análisis de Datos

Se elaboró una solicitud dirigida al Jefe de docencia e Investigación de Hospital Dr. Abel Gilbert Ponton, Guayaquil para tener acceso a la base de datos de los pacientes de la unidad de patología cervical y colposcopia. Una vez identificados los pacientes acorde a los criterios de inclusión y exclusión. Los datos se obtuvieron de historia clínicas del servicio de patología cervical y colposcopia, una base de datos obtenida por los profesionales del área. Una vez obtenida la información necesaria, los datos recolectados serán ingresados en una base de datos de Microsoft Excel y analizados mediante el software estadístico SPSS versión 22. Los estadísticos que se aplicaron fueron: frecuencia, χ^2 , porcentaje, promedios.

Capítulo 4

4.1 Resultados

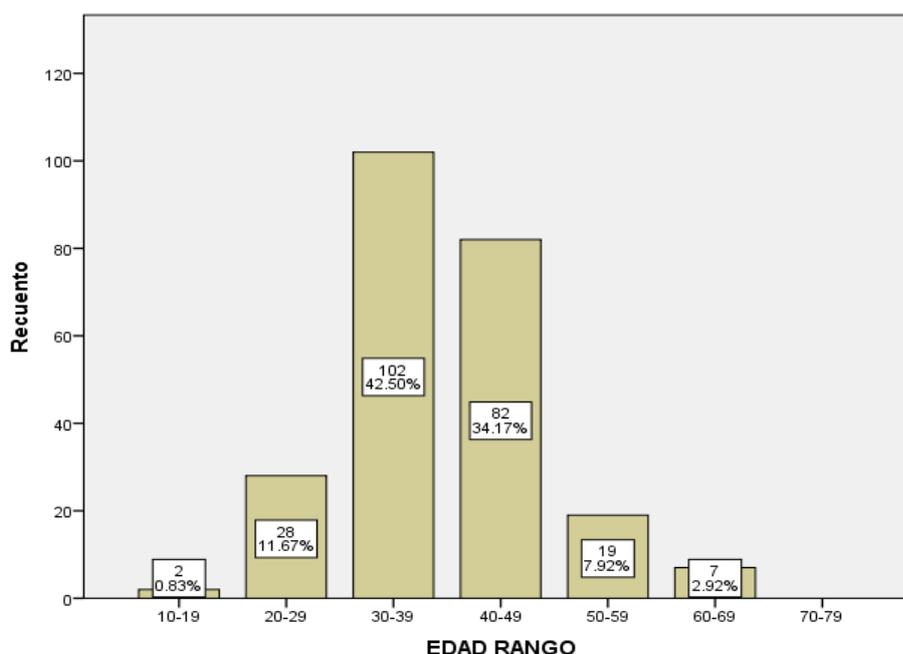
Tabla 1. Características clínicas de la población de estudio.

| | | Recuento | Porcentaje % |
|-----------------|------------------------|----------|--------------|
| EDAD RANGO | 10-19 | 2 | 0.8% |
| | 20-29 | 28 | 11.7% |
| | 30-39 | 102 | 42.5% |
| | 40-49 | 82 | 34.2% |
| | 50-59 | 19 | 7.9% |
| | 60-69 | 7 | 2.9% |
| | 70-79 | 0 | 0.0% |
| TARV/RANGOS | <1 | 0 | 0.0% |
| | 1-5 | 50 | 20.8% |
| | 5-10 | 92 | 38.3% |
| | >10 | 98 | 40.8% |
| CV/RANGOS | INDETECTABLE | 151 | 62.92% |
| | 50-1000 | 69 | 28.75% |
| | >1000 | 20 | 8.3% |
| CD4/RANGOS | <200 | 21 | 8.75% |
| | 200-499 | 105 | 43.75% |
| | >500 | 114 | 47.5% |
| SIDA | NO | 219 | 91.3% |
| | SI | 21 | 8.8% |
| VPH-AR | NEGATIVO | 171 | 71.3% |
| | POSITIVO | 69 | 28.7% |
| MÚLTIPLES VPH | NEGATIVO | 171 | 70.8% |
| | POSITIVO SOLO 1 VPH-AR | 54 | 22.5% |
| | POSITIVO > 1 VPH-AR | 15 | 6.25% |
| VPH AR-NO 16-18 | NO | 181 | 75.4% |
| | SI | 59 | 24.6% |
| VPH 16 | NO | 223 | 92.9% |
| | SI | 17 | 7.1% |
| VPH 18 | NO | 230 | 95.8% |
| | SI | 10 | 4.2% |
| PAP ALTERADO | NO | 206 | 85.83% |
| | SI | 34 | 14.16% |
| PAPANICOLAOU | NLI | 206 | 85.8% |
| | LIEBG | 18 | 7.5% |
| | LIEAG | 13 | 5.4% |
| | ASC-US | 1 | 0.4% |
| | ASC-H | 1 | 0.4% |

| | | | |
|-------------|---------------|-----|-------|
| | CGA | 1 | 0.4% |
| | CA | 0 | 0% |
| COLPOSCOPIA | NO SE REALIZÓ | 78 | 32.5% |
| | NORMAL | 112 | 46.7% |
| | ANORMAL | 50 | 20.8% |

En la tabla 1 destaca dentro de los datos demográficos generales de la población de estudio que el 42.5% de la población se ubicó en el rango etario de 30-39 años, el 40.8% utilizó TARV por al menos más de 10 años, el 62.92% tuvo carga viral indetectable, el 47.5% mantuvo el nivel de CD4 por encima de 500 células, la citología PAP reveló que el 85.8% fue negativo para lesión intraepitelial, el 28,7% presentó VPH de alto riesgo, del total de pacientes solo 14.16% se presentó PAP alterado, además se realizó biopsia al 17%. Solo el 8.8% se clasificó como SIDA (tabla 1).

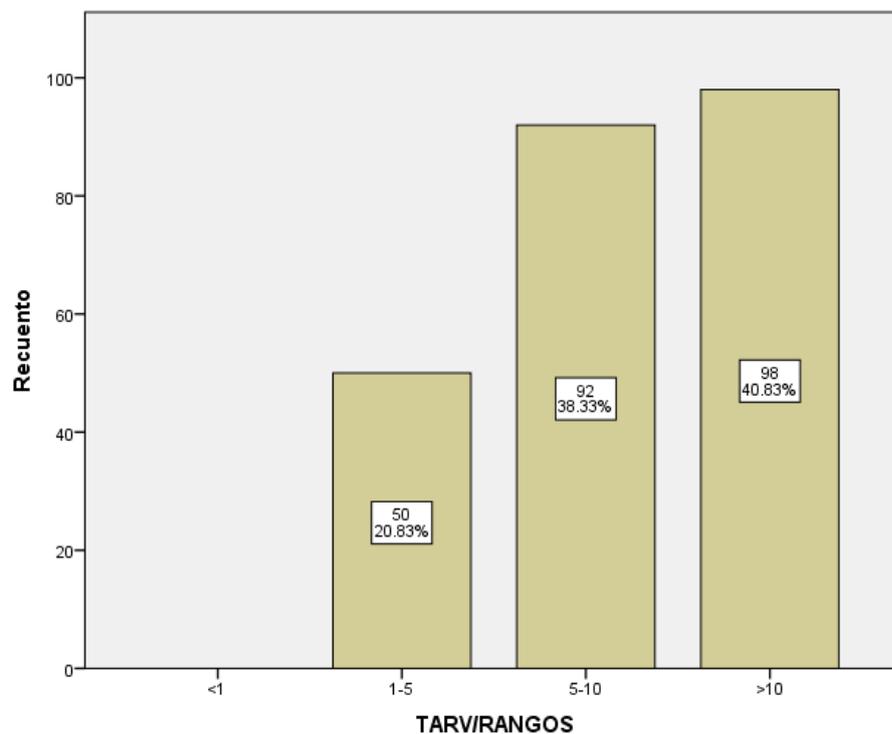
Figura 1. Frecuencia y porcentaje de las pacientes VIH positivas según el grupo etario.



En la figura 1 se observan las frecuencias y porcentajes de la muestra de acuerdo a grupo etario, se destaca que el 42.5% de la población

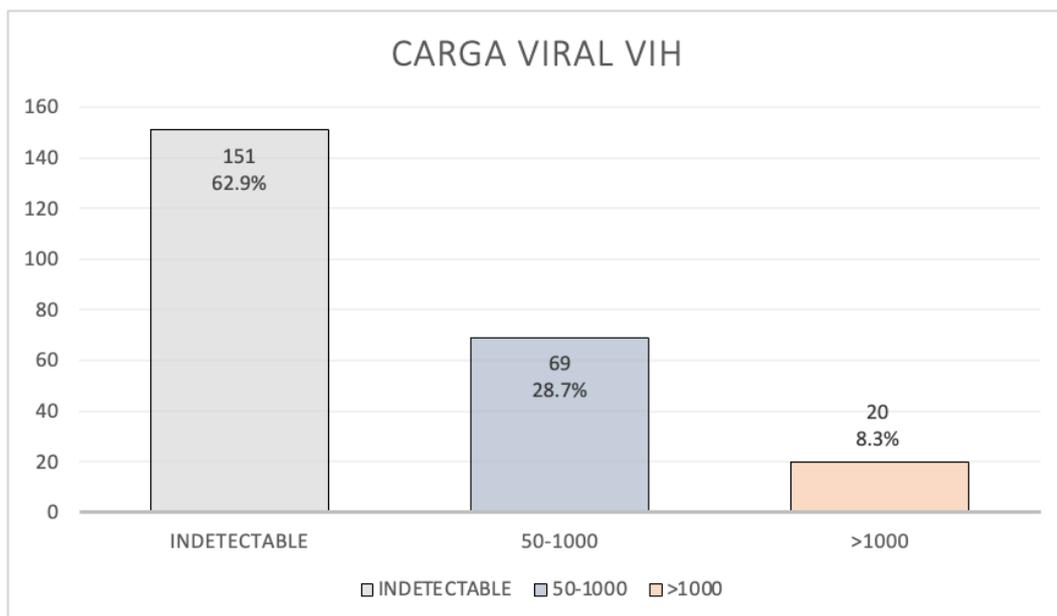
se ubicó en el rango etario de 30-29 años, seguido del grupo de 40-49 años y del grupo de 20-29 años, con los porcentajes de 34.71% y 11.67% respectivamente (figura 1).

Figura 2. Frecuencia y Porcentaje de las pacientes según los años que han recibido TARV



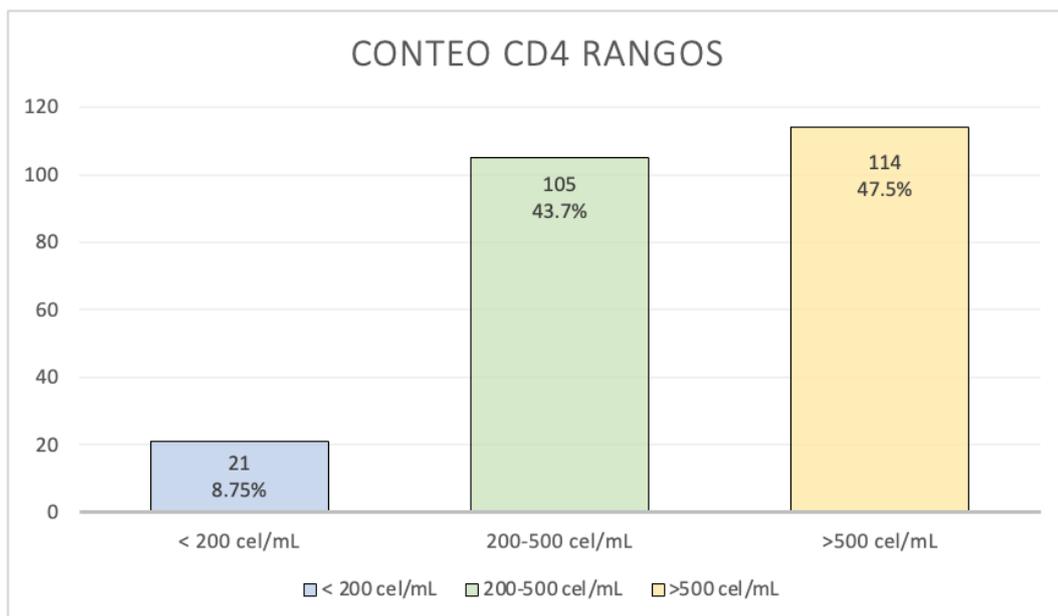
En la figura 2 se demuestra mediante un gráfico de barras la frecuencia y porcentaje de los años que las pacientes de la muestra utilizaron terapia antirretroviral. El 40.8% utilizó TARV por al menos más de 10 años, el 38.33% utilizó entre 5 a 10 años la terapia y solamente 50 pacientes que corresponden al 20.83% utilizaron la terapia por 1 a 5 años (figura 2).

Figura 3. Frecuencia y porcentaje de las pacientes según los rangos de carga viral detectada.



En la figura número 3 mediante el gráfico de barras se muestran las frecuencias y los porcentajes de los pacientes de acuerdo a la carga viral, indetectable, entre 20-4000 y 4000. El 62.92% tuvo carga viral indetectable, que correspondió a 151 pacientes, seguido de 69 pacientes que tuvieron una carga viral entre 20-4000, y en un porcentaje menor que correspondió al 8.33% tuvo una carga viral >4000 (figura 3).

Figura 4. Frecuencia y porcentaje de las pacientes según los rangos de Linfocitos T CD4.



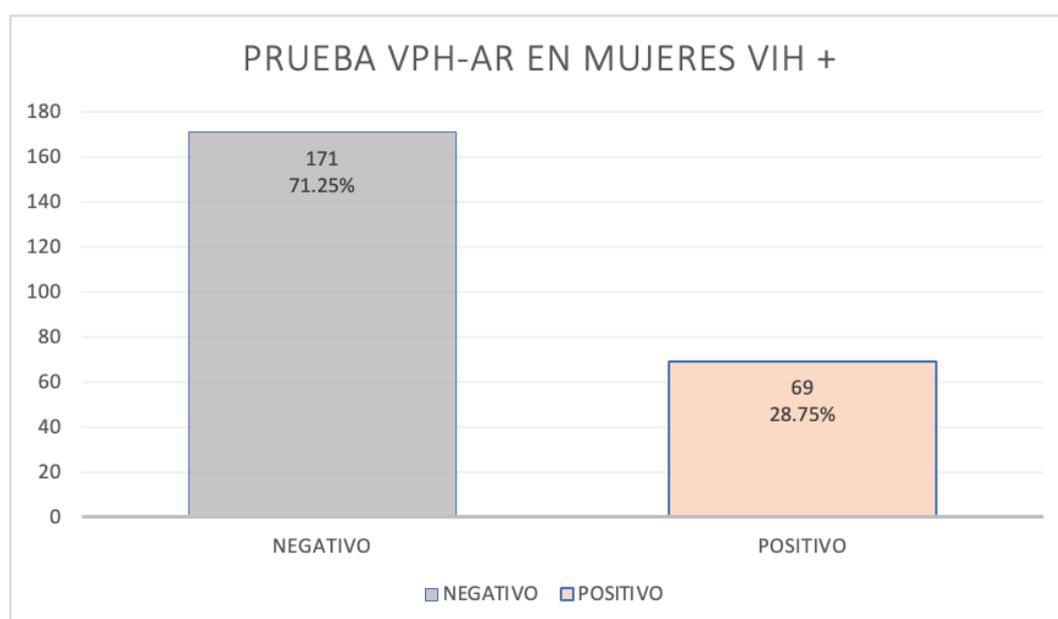
En la figura número 4 se evidencia mediante barras, las frecuencias y porcentajes de los rangos de linfocitos T CD4. El 47.5% mantuvo el nivel de CD4 por encima de 500 cel/UI, que correspondió a 114 pacientes. Las pacientes que se encuentran con un conteo CD4 menor a 200 cel/mL conformaron el 8.75% (21 pacientes) de la población (Figura 4).

Tabla 2. Frecuencia y porcentaje de pacientes con identificación de un serotipo de VPH de alto riesgo

| | | Recuento | Porcentaje % |
|--------|----------|----------|--------------|
| VPH-AR | NEGATIVO | 171 | 71.3% |
| | POSITIVO | 69 | 28.7% |

En la tabla número 2 se encuentra la frecuencia y porcentaje de presencia de VPH de alto riesgo. Se determinó la prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres VIH reactivas, para cumplir el primer objetivo específico planteado. la cual es de 28,7%, que corresponde a 69 pacientes. El 71.3% de pacientes fue negativo para la prueba, lo que correspondió a 171 pacientes. (tabla 2).

Figura 5. Frecuencia y porcentaje de pacientes con identificación de un serotipo de VPH de alto riesgo



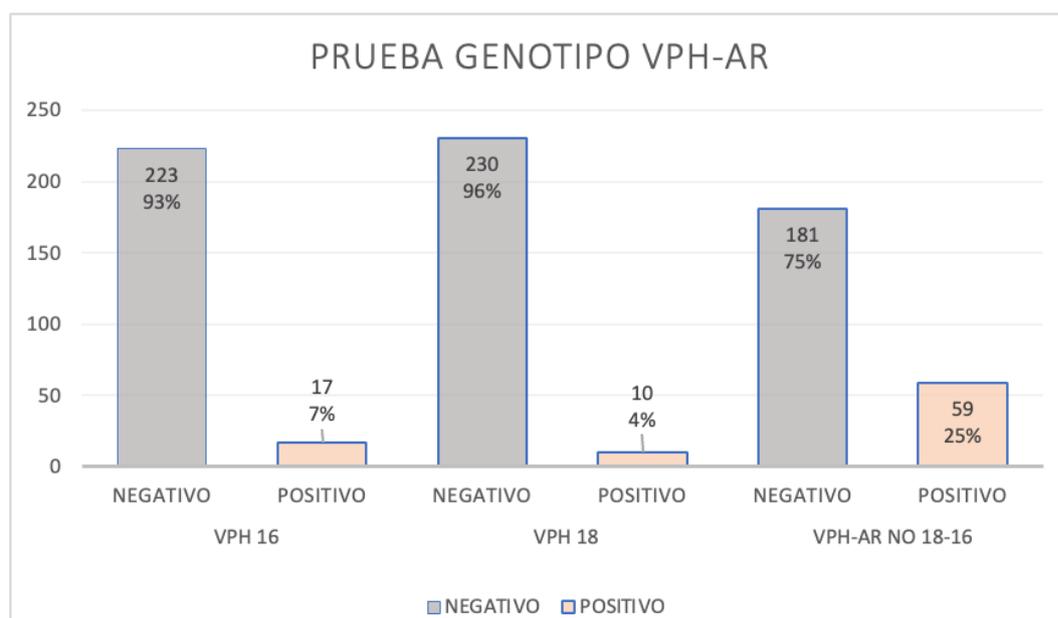
En la figura 5 se demuestra mediante un gráfico de barras la frecuencia y porcentaje de pacientes con identificación de un serotipo de VPH de alto riesgo. Se determinó la prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres VIH positivas, para cumplir el primer objetivo específico planteado. La prevalencia fue del 28.7%, lo que correspondió a 69 pacientes (figura 5).

Tabla 3. Frecuencia y Porcentaje de los diferentes tipos de VPH-AR

| | | Recuento | % del N de columna |
|--------|----|----------|--------------------|
| VPH 16 | NO | 223 | 92.9% |

| | | | |
|-----------------|----|-----|-------|
| | SI | 17 | 7.1% |
| VPH 18 | NO | 230 | 95.8% |
| | SI | 10 | 4.2% |
| VPH AR-NO 16-18 | NO | 181 | 75.4% |
| | SI | 59 | 24.6% |

Figura 6. Frecuencia y Porcentaje de genotipos de VPH de alto riesgo en mujeres VIH positivas



En la tabla 3 se presenta el recuento y porcentaje de los diferentes tipos de VPH-AR estudiados. Donde se analizó la positividad para VPH genotipo 16,18, y otros de VPH de alto riesgo (VPH-AR no 16-18). El genotipo de VPH que se encontró en mayor cantidad fue el VPH-AR no 16-18 en el 24.6% (59 pacientes), seguido por el VPH 16 con 7% (17 pacientes), y finalmente VPH 18 con 4% (10 pacientes) (Figura 6).

Tabla 4. Frecuencia y porcentaje de la presencia de VPH-AR según el rango de células CD4

| | | CD4/RANGOS | | | Total |
|--------|----------|------------|---------|------|-------|
| | | <200 | 200-500 | >500 | |
| VPH-AR | NEGATIVO | 10 | 70 | 91 | 171 |
| | POSITIVO | 11 | 35 | 23 | 69 |
| Total | | 21 | 105 | 114 | 240 |

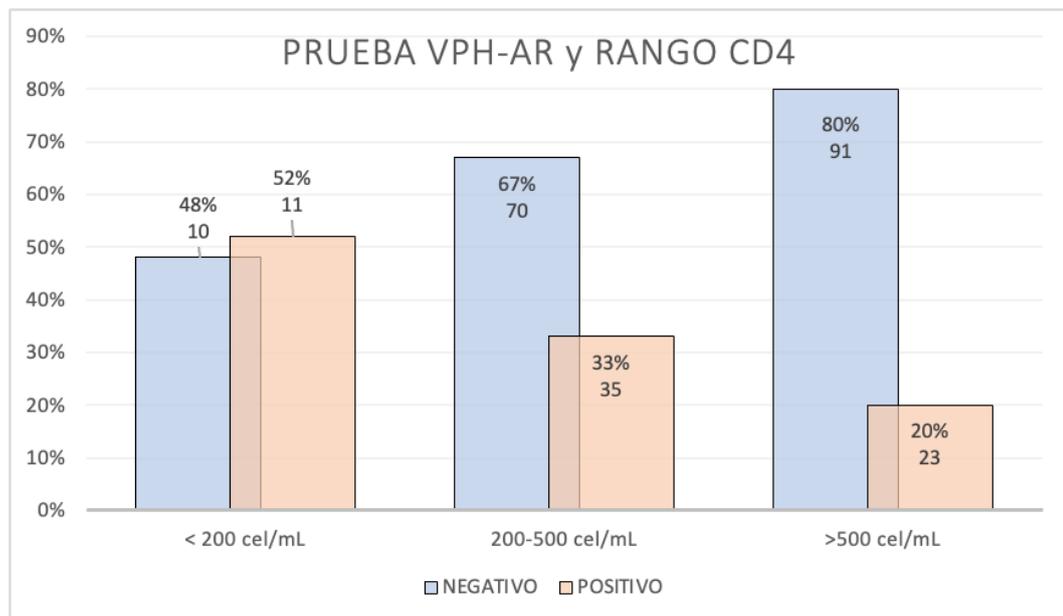
Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Significación asintótica (bilateral) |
|------------------------------|---------------------|----|--|
| Chi-cuadrado de Pearson | 10.893 ^a | 2 | .004 |
| Razón de verosimilitud | 10.574 | 2 | .005 |
| Asociación lineal por lineal | 10.669 | 1 | .001 |
| N de casos válidos | 240 | | |

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6.04.

En la tabla 4 se puede observar el recuento y porcentaje de la presencia de VPH-AR en las mujeres VIH positivas según el rango de células CD4 en el cual se encuentran. Se utilizó el estadístico Chi cuadrado para conocer si existía alguna relación entre la disminución del conteo de células CD4 y la presencia de VPH-AR, donde se pudo comprobar que si existía la misma (CHI CUADRADO = 10.893, $p = 0.004$). En el rango con un conteo mayor de 500 cel/mL se encontró el 47.5% de todos los pacientes y en este grupo el 79.8% (91 pacientes) tuvieron resultados negativos y el 20.2 (23 pacientes) un resultado positivo. Hablando de el rango con un conteo celular CD4 entre 200-500 cel/mL con un 43.75% (105 pacientes) de los pacientes, el 66.6% (70 pacientes) de este grupo obtuvo resultados negativos y el 33.4% (35 pacientes) resultado positivo. Finalmente en el grupo en fase SIDA se encontró solo el 8.75% (21 pacientes) de la población, pero no se encontró gran diferencia entre los recuentos positivos y negativos, el 47.6% (10 pacientes) resultado negativo y el 52.3% (11 pacientes) positivo. Este fue el único grupo donde la mayoría obtuvo resultados positivos para VPH-AR.

Figura 7. Frecuencia y porcentaje de la presencia de VPH-AR según el conteo de células CD4



En la figura 7 se puede observar el recuento de la presencia de VPH-AR según los rangos del conteo de células CD4 en las mujeres VIH positivas. La mayoría obtuvo resultados negativos en la prueba con un 71.25% (171 pacientes). En el grupo con un conteo mayor a 500 cel/mL se encontró la mayor cantidad resultados negativos con un 80% (91 pacientes) y también se encontró el 20% (23 pacientes) de mujeres pero estas con un resultado positivo en la prueba. El 67% (70 pacientes) obtuvo un resultado negativo además de estar en el rango entre 200-500 cel/mL y el 33% (35 pacientes) un resultado positivo. Finalmente el grupo con un conteo menor a 200 cel/mL donde estaba el 48% (10 pacientes) con un resultado negativo y el 52% (11 pacientes) con un resultado negativo para VPH-AR.

Tabla 5. Frecuencia y porcentaje de las alteraciones en Papanicolaou en las pacientes VIH positivos.

| | | Recuento | Porcentaje % |
|--------------|-------|----------|--------------|
| PAP Alterado | NO | 206 | 85.8% |
| | SI | 34 | 14.2% |
| PAPANICOLAOU | NLI | 206 | 85.8% |
| | LIEBG | 18 | 7.5% |

| | | |
|--------|----|-------|
| LIEAG | 13 | 5.42% |
| ASC-US | 1 | 0.4% |
| ASC-H | 1 | 0.4% |
| CGA | 1 | 0.4% |

Figura 8. Frecuencia y porcentaje de presencia de alteración en Papanicolaou en las pacientes VIH positivos

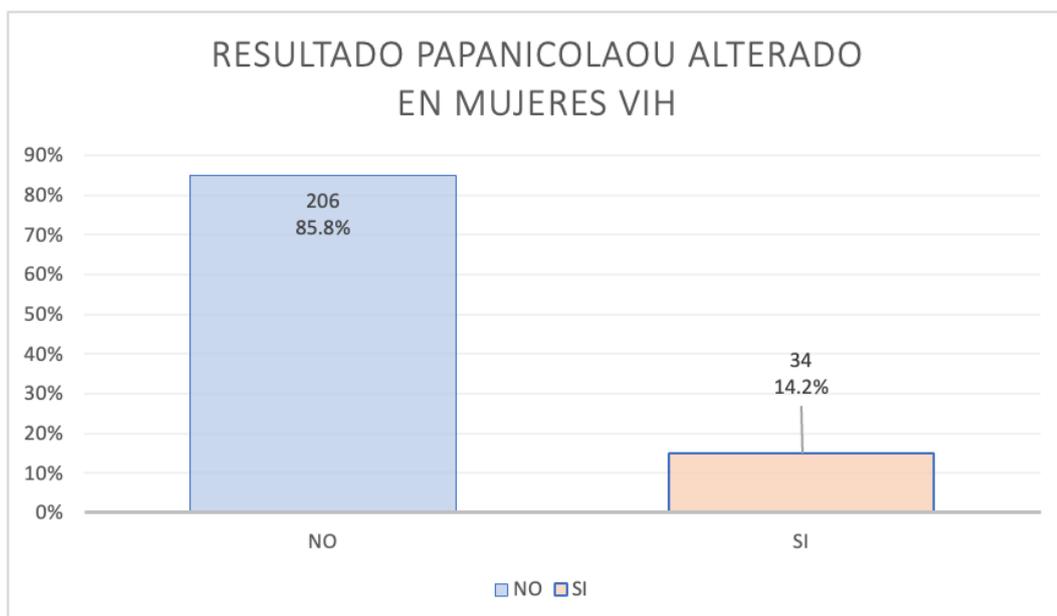
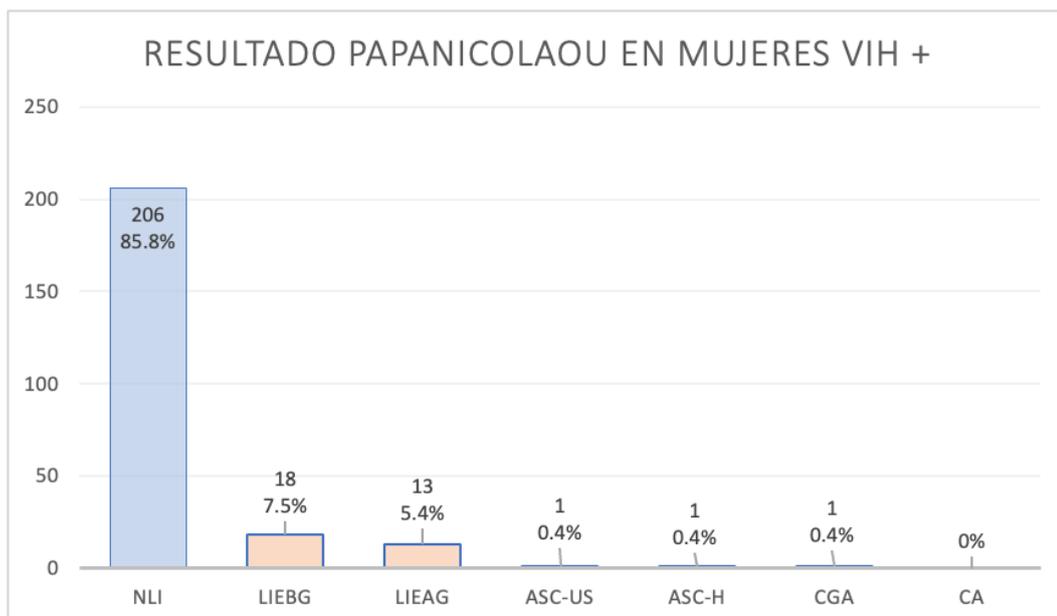


Figura 9. Frecuencia y porcentaje de los resultados en Papanicolaou en todas las pacientes VIH positivos.



El 14.2% (34 pacientes) de las pacientes con VIH presentaron alteración en la prueba de papanicolaou (figura 8). En la figura 9 se graficaron barras de frecuencias y porcentajes para el resultado de Papanicolaou. La citología PAP reveló que el 85.8% fue negativo para lesión intraepitelial, sin embargo, la lesión intraepitelial de bajo grado sólo afectó al 7,50% (18 pacientes) y la de alto grado al 5.42% (13 pacientes). El resto de alteraciones citológicas solo se presentaron en 1 paciente respectivamente excepto una que fue el cáncer, que no se encontró en ninguna paciente (figura 9).

Tabla 6. Frecuencia y porcentaje de presencia o no de alteraciones en Papanicolaou en todas las mujeres VIH positivas según el rango de células CD4.

| | | CD4/RANGOS | | | | | | TOTAL pacientes |
|-----|----|------------|--------------------|----------|--------------------|----------|--------------------|-----------------|
| | | <200 | | 200-500 | | >500 | | |
| | | Recuento | % del N de columna | Recuento | % del N de columna | Recuento | % del N de columna | |
| PAP | NO | 15 | 71.42% | 83 | 79.0% | 108 | 94.7% | 206 |
| ALT | SI | 6 | 28.57% | 22 | 21.0% | 6 | 5.3% | 34 |

| | | | | | | | |
|-------|----|------|-----|------|-----|------|-----|
| TOTAL | 21 | 100% | 105 | 100% | 114 | 100% | 240 |
|-------|----|------|-----|------|-----|------|-----|

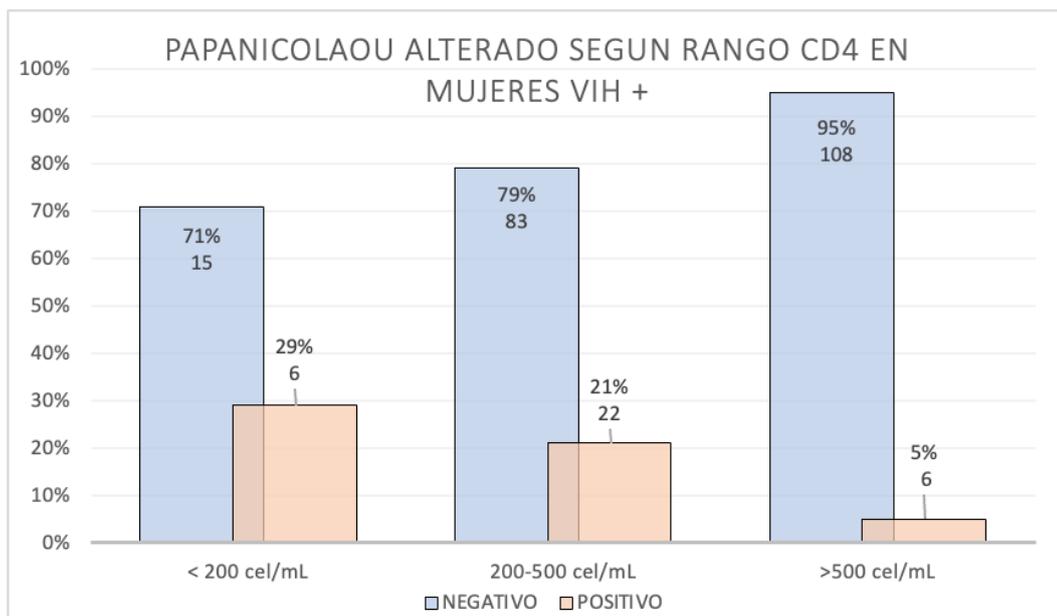
Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Significación asintótica (bilateral) |
|------------------------------|---------------------|----|--------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 13.308 ^a | 2 | .001 |
| Razón de verosimilitud | 14.329 | 2 | .001 |
| Asociación lineal por lineal | 11.790 | 1 | .001 |
| N de casos válidos | 240 | | |

a. 1 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.89.

En la tabla 6 se observa la presencia de alteración en Papanicolaou (PAP) en mujeres VIH positivas , donde 206 pacientes no tuvieron alteración en la citología y 34 pacientes sí la tuvieron, se observa también el grado de inmunosupresión según el conteo de CD4 (rangos <200, 200-500,>500) y su relación con la presencia de un examen de PAP alterado. Donde se evidencia la asociación entre la presencia de alteración en el PAP y el grado de inmunodepresión mediante la prueba de chi-cuadrado (CHI CUADRADO = 13.308, p = 0.001), se puede evidenciar que la mayoría de los pacientes que no presentaron alteraciones en el PAP fueron los que tenían un conteo >500 de CD4.

Figura 10. Recuento y porcentaje de presencia de alteración en Papanicolaou según rango de células CD4 en todas las mujeres VIH positivas



En la figura 10 se observa la presencia de alteración en PAP en relación al conteo de células CD4. Donde el 95% (108 pacientes) de las pacientes que no presentaron alguna alteración en el PAP tenían un conteo de células CD4 >500 cel/mL, el 79% (83 pacientes) se encontraban en el rango de 200-500 cel/mL, y el 71% (15 pacientes) se encontraban en fase SIDA. Con respecto a los pacientes con resultado alterado en la prueba de papanicolaou, se observó que el 29% (6 pacientes) se encontraban con un conteo de CD4 < 200, el 21% (22 pacientes) se encontraban con un conteo de 200-500 y el 5% (6 pacientes) tenían un rango de CD4 > 500 cel/mL.

Tabla 7. Frecuencia y porcentaje de las alteraciones en Citología en pacientes VIH positivos y con diagnóstico de VPH-AR.

| | Recuento | Porcentaje % |
|-----------------|----------|--------------|
| PAP Alterado NO | 40 | 57.97% |
| SI | 29 | 42.02% |
| CITOLOGÍA NLI | 40 | 58.0% |

| | | |
|--------|----|-------|
| LIEBG | 17 | 24.6% |
| LIEAG | 11 | 15.9% |
| ASC-US | 0 | 0.0% |
| ASC-H | 0 | 0.0% |
| CGA | 1 | 1.4% |

En la tabla 7 se demuestra la frecuencia y porcentaje de las alteraciones en papanicolaou en las pacientes con diagnóstico de VIH y VPH-AR. Donde el 42% (29 pacientes) presentó una prueba alterada. Se identificó la alteración en Papanicolaou más frecuente en mujeres con VPH de alto riesgo. El 58% fue negativo para lesión intraepitelial, la lesión más frecuente fue lesión intraepitelial de bajo grado afectando a 17 pacientes, que corresponden al 24,6%. (tabla 7).

Figura 11. Recuento y porcentaje de presencia de PAP alterado en mujeres VIH y VPH-AR positivas

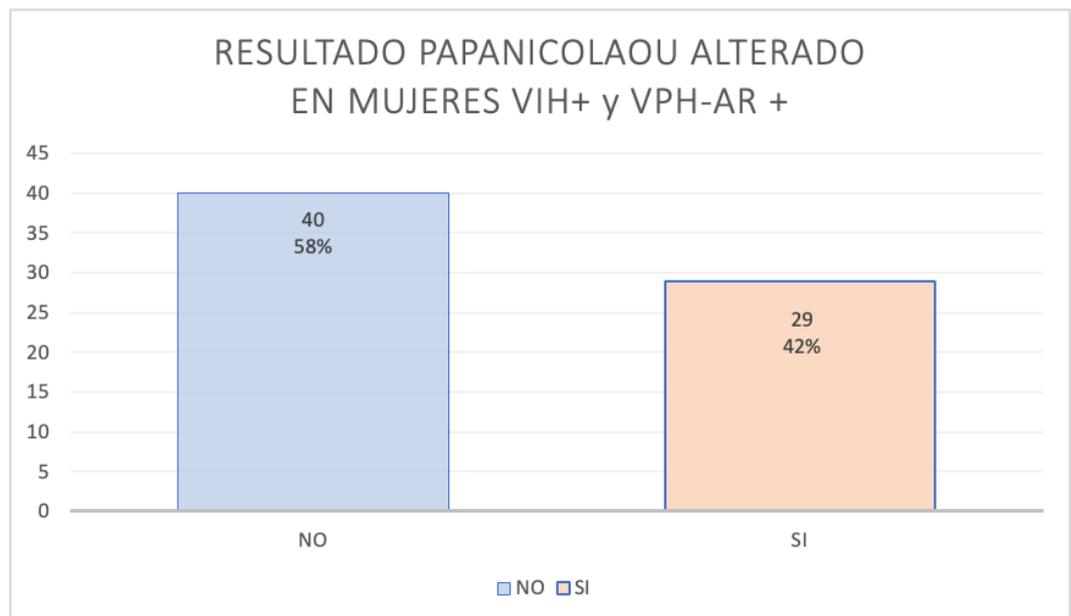
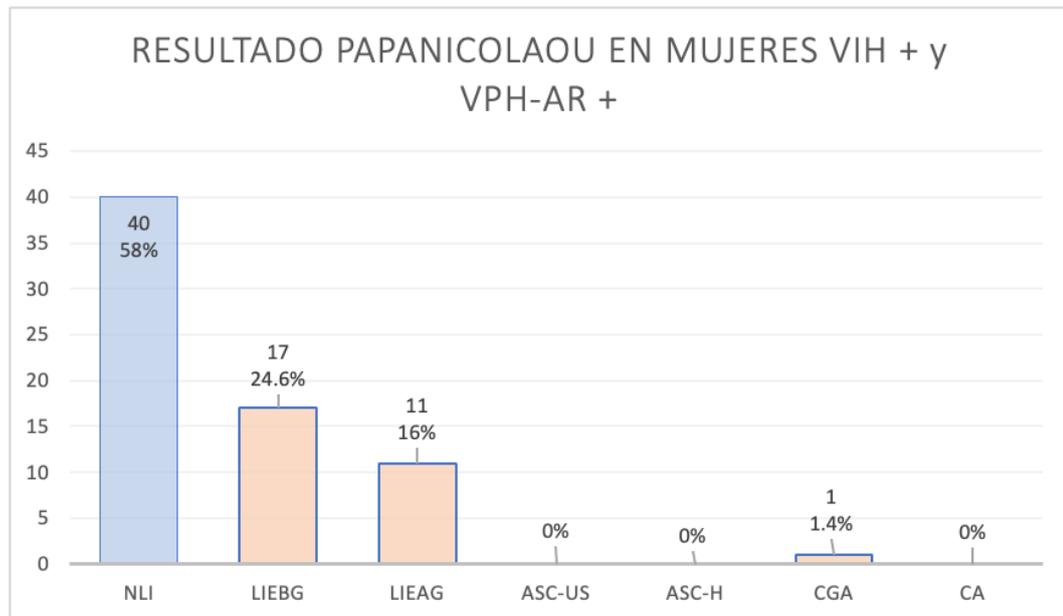


Figura 12. Frecuencia y porcentaje de las alteraciones en Papanicolaou en mujeres VIH positivas y con diagnóstico de VPH-AR



Se encontró que dentro de las mujeres con ambos virus que el 42% (29 pacientes) presentó alteración en la prueba de Papanicolaou (figura 11). En la figura 12 mediante barras de frecuencias y porcentajes se demuestra que la lesión pre maligna más frecuente entre las mujeres VIH positivas fue LIEBG con un porcentaje de afectación del 24.64% (17 pacientes), seguido de LIEAG 15.94% de afectación (11 pacientes) y CGA con 1.45% de afectación (1 paciente). Tanto ASC-US y ASC-H no fueron encontradas en ninguna paciente. (Figura 12).

Tabla 8. Frecuencia y porcentaje de presencia o no de alteraciones en Papanicolaou en mujeres VIH positivas y con diagnóstico de VPH-AR según el rango de células CD4.

| | CD4/RANGOS | | | | | | TOTAL pacientes |
|------------|------------|--------------------|----------|--------------------|----------|--------------------|--------------------|
| | <200 | | 200-500 | | >500 | | |
| | Recuento | % del N de columna | Recuento | % del N de columna | Recuento | % del N de columna | |
| PAP ALT NO | 5 | 45.5% | 16 | 45.7% | 19 | 82.6% | 40 |
| SI | 6 | 54.5% | 19 | 54.3% | 4 | 17.4% | 29 |
| TOTAL | 11 | 100% | 35 | 100 | 23 | 100 | 69 |

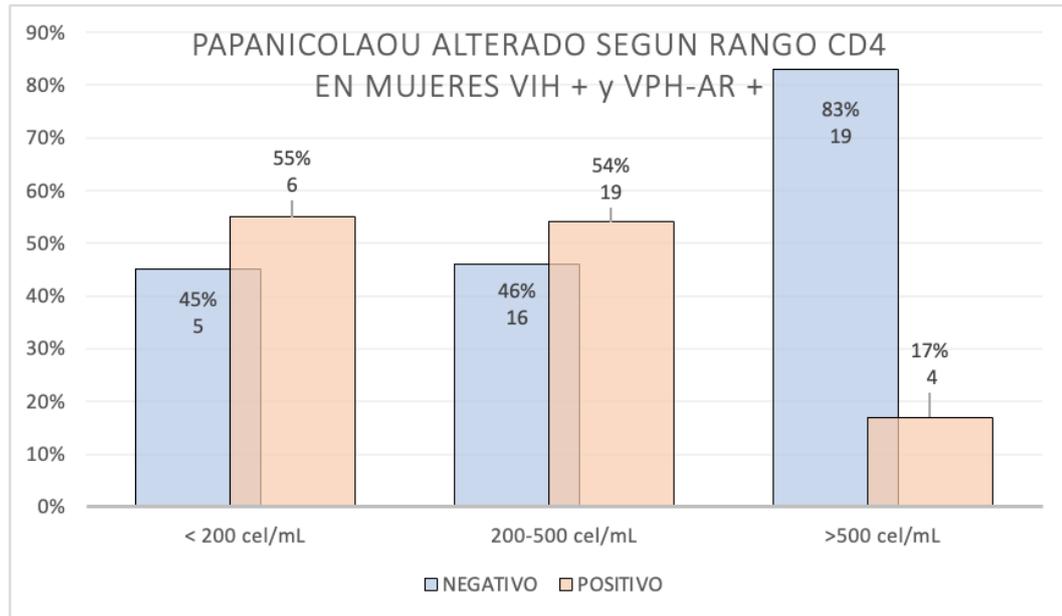
Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Significación asintótica (bilateral) |
|------------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 7.964 ^a | 2 | .019 |
| Razón de verosimilitud | 8.516 | 2 | .014 |
| Asociación lineal por lineal | 4.412 | 1 | .036 |
| N de casos válidos | 69 | | |

a. 1 casillas (16.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4.46.

En la tabla 8 se observa la presencia de alteración en Papanicolaou (PAP) en mujeres VIH positivas con diagnóstico de VPH-AR, donde la muestra fue de 69 pacientes. Las pacientes que no presentaron alteración en el PAP fue de 57.9% (40 pacientes), mientras que el porcentaje de pacientes que sí presentaron alteración en el PAP fue de 42% (29 pacientes). Se pudo comprobar la asociación entre la alteración en el PAP y el grado de inmunodepresión según el conteo de células CD4 en las pacientes VIH positivas con diagnóstico de VPH-AR mediante la prueba de chi cuadrado.

Figura 13. Recuento y porcentaje de presencia de PAP alterado según rango de células CD4 en mujeres VIH positivas y con diagnóstico de VPH-AR



En la figura 13 se observa la presencia de alteración en PAP en relación al conteo de células CD4 en pacientes con diagnóstico de VPH-AR. El total de la muestra fue de 69 pacientes VIH y VPH-AR positivos, 42% (29 pacientes) presentan alteración en el Papanicolaou (tabla 8). El 17% (4 pacientes) de las pacientes con conteo de células CD4 mayor a 500 cel/mL presentaron PAP alterado. El 54% (19 pacientes) en el rango de células CD4 200-500 cel/mL presentan alteración, mientras que el 55% (6 pacientes) presenta alteración en PAP y se encuentran en fase SIDA.

Tabla 9. Recuento de los tipos de alteración en Papanicolaou según el rango de células CD4 en mujeres VIH positivas y con diagnóstico de VPH-AR

| | | CD4/RANGOS | | | |
|----------|--------------------|------------|--------------------|----------|--------------------|
| | | <200 | 200-500 | >500 | |
| Recuento | % del N de columna | Recuento | % del N de columna | Recuento | % del N de columna |
| | | | | | |

| | | | | | | |
|------------------|---|-------|----|-------|----|-------|
| PAPANICOLAOU NLI | 5 | 45.5% | 16 | 45.7% | 19 | 82.6% |
| LIEBG | 4 | 36.4% | 11 | 31.4% | 2 | 8.7% |
| LIEAG | 2 | 18.2% | 7 | 20.0% | 2 | 8.7% |
| ASC-US | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% |
| ASC-H | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% | 0 | 0.0% |
| CGA | 0 | 0.0% | 1 | 2.9% | 0 | 0.0% |

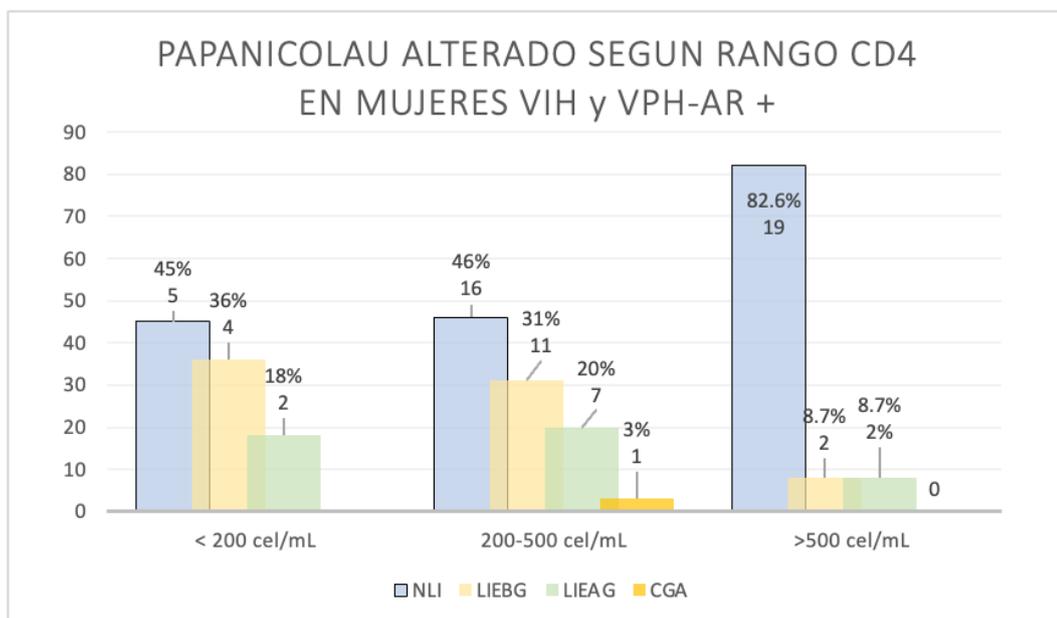
Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Significación asintótica (bilateral) |
|------------------------------|--------------------|----|--------------------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 9.379 ^a | 6 | .153 |
| Razón de verosimilitud | 10.363 | 6 | .110 |
| Asociación lineal por lineal | 3.426 | 1 | .064 |
| N de casos válidos | 69 | | |

a. 6 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .16.

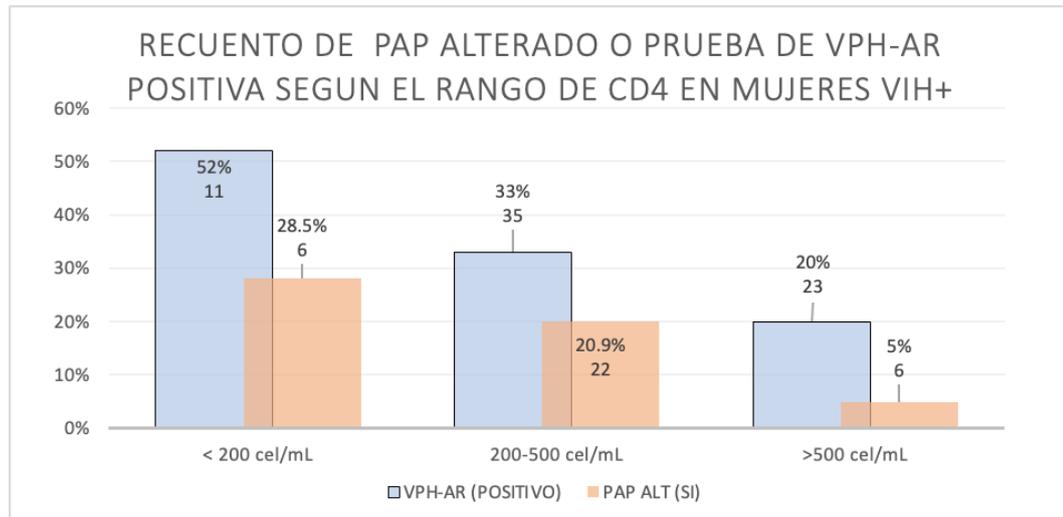
En la tabla 9 se pueden identificar los diferentes tipos de alteraciones en PAP y su relación con el conteo de CD4 en las mujeres VIH y VPH-AR positivas que conformaron un total de 69 pacientes, en donde se pudo observar que para las pacientes con un recuento de CD4 < 200 cel/mL que conformaron un total de 15.9% (11 pacientes) de los cuales el 45% (5 pacientes) no presentaron lesiones (NLI), el 36.4% (4 pacientes) presentaron lesiones tipo LIEBG y el 18.2% (2 pacientes) presentaron lesiones LIEAG, no hubieron más lesiones presentes en este rango, por otro lado, con respecto al grupo de pacientes con un rango de CD4 de 200-500 cel/mL 50.7% (35 pacientes) de los cuales se evidencio que el 45.7% (16 pacientes) presentó alteración de tipo NLI, el 31.4% presentó lesiones (11 pacientes) presentó lesiones tipo LIEBG, el 20.0% (7 pacientes) presentó lesiones de tipo LIEAG y solo un 2.9% (1 paciente) presentó lesiones de tipo CGA, en cuanto a las pacientes que se encontraron en un rango de CD4 >500 cel/mL conformaron el 33.3% (23 pacientes) pudo disgregarse del mismo que el 82.6% (19 pacientes) presentaron alteraciones de tipo NLI, el 8.7% (2 pacientes) presentaron lesiones de tipo LIEBG y el 8.7% (2 pacientes) presentaron lesiones de tipo LIEAG, no se observó ningún otro tipo de alteraciones en PAP en este rango de conteo de CD4. Las lesiones de tipo ASC-US, ASC-H y CA no estuvieron presentes en ninguno de los rangos de CD4 mencionados anteriormente. Se utilizó la prueba de chi cuadrado con el fin de buscar asociación entre las diferentes alteraciones y el grado de inmunodepresión según el conteo de células CD4 y no encontró alguna (CHI CUADRADO = 9.379, p = 0.153).

Figura 14. Recuento de tipo de alteración en PAP alterado según recuento de células CD4 en mujeres VIH positivas con diagnóstico de VPH-AR



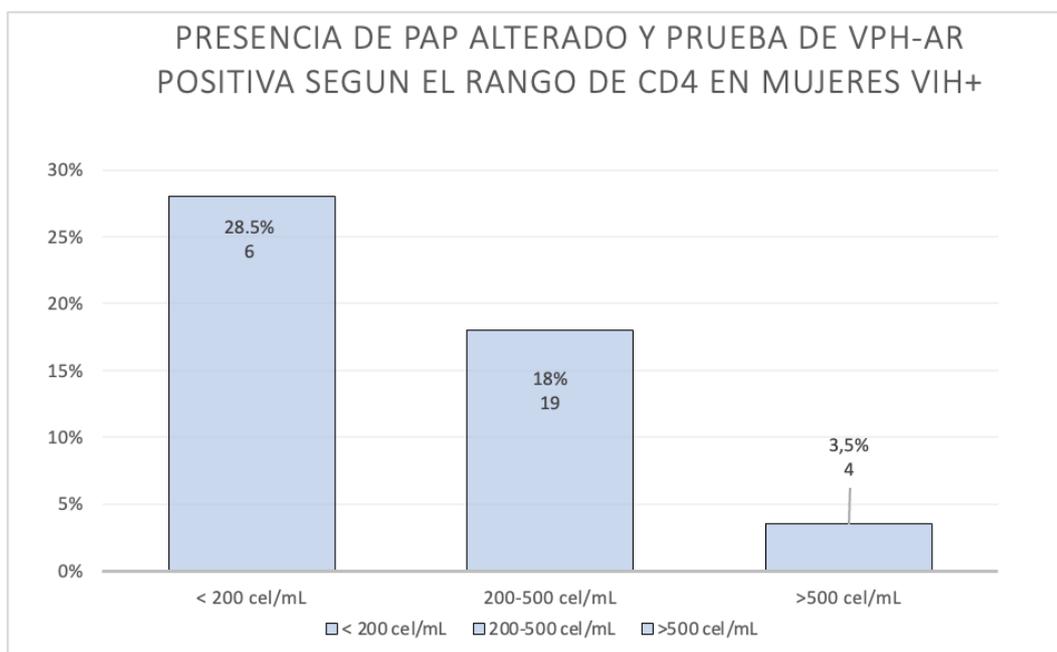
En la figura 14 podemos observar los diferentes tipos de lesiones en mujeres VPH-AR y su recuento de células CD4, se puede observar que en el grupo del rango de células CD4 <200 se obtuvo que el 45% (5 pacientes) no presentaron lesión (NLI), el 36% (4 pacientes) tuvieron alteraciones de tipo LIEBG, mientras que el 18% (2 pacientes) presentaron alteraciones de tipo LIEAG, y el resto de lesiones no estuvieron presentes en este rango de recuento de CD4, por otro lado, el rango correspondiente a 200-500 de recuento de CD4 se pudo evidenciar que el 46% (16 pacientes) tuvo NLI, el 31% (11 pacientes) de las pacientes en este rango presentó lesiones de tipo LIEBG, y en cuanto a las lesiones LIEAG obtuvo el 8.7% (2 pacientes) y 3% (1 pacientes) respectivamente, las lesiones de tipo ASC-US, ASC-H y CA no estuvieron presentes en ningún rango, en cuanto a las pacientes con un recuento de CD4 >500 la distribución fue de 82.6% (19 pacientes), 8.7% (2 pacientes), 8.7% (2 pacientes), para las lesiones NLI, LIEBG y LIEAG respectivamente.

Figura 15. Porcentaje de presencia de alteración en PAP o de VPH-AR + según recuento de células CD4 en mujeres VIH positivas



En la figura 15 se puede observar los diferentes porcentajes de pacientes VIH positivos que presentaron un resultado alterado en PAP o resultado positivo para la prueba de VPH-AR, según el rango de células CD4. Se encontró que en las pacientes con un conteo CD4 > 500 cel/mL el 5% (6/114 pacientes) presentó PAP alterado y el 20% (23/114 pacientes) resultado positivo para VPH-AR. Mientras que en el grupo con un conteo de CD4 entre 200-500 cel/mL el 20.9% (22/105 pacientes) PAP alterado y el 33% (35/105 pacientes) VPH-AR positivo. Finalmente en el grupo con un conteo < 200 cel/mL el 28.5% (6/21 pacientes) presentó alguna alteración en PAP y el 52% (11/21 pacientes) prueba positiva de VPH-AR.

Figura 16. Porcentaje de pacientes según recuento de células CD4 con resultado de PAP alterado Y presencia de VPH-AR positivo en mujeres VIH positivas.



En la figura 16 se puede observar a las pacientes VIH positivas que presentaron ambas pruebas del cotest alteradas, la prueba de VPH-AR positiva y el Papanicolaou alterado. El grupo con un mayor porcentaje fue el que obtuvo un conteo CD4 menor a 200 cel/mL con un 28.5% (6/21 pacientes), seguido por el grupo con un conteo entre 200-500 cel/mL CD4 con un 18% (19/105 pacientes), y finalmente el grupo con un recuento CD4 > 500 cel/mL con solo un 3.5% (4/114 pacientes).

4.2 Análisis y discusión de resultados

Aproximadamente el 70% de las mujeres en los Estados Unidos y Europa se examinan al menos una vez cada cinco años. Sin embargo, en los países en desarrollo, solo el 5% de las mujeres se someten a pruebas de detección en este mismo período de tiempo (71). En nuestro estudio la población estuvo conformada por mujeres VIH positivas, mayores de edad, que fueron atendidas por el servicio de patología cervical y colposcopia

durante los años 2017-2021. El grupo fue conformado por 240 pacientes, que asistieron al área en busca de pruebas de tamizaje para prevención de cáncer de cuello de útero (Tabla 1). Los rangos de edad con mayor representación fueron de 30-39 años con un 42.5% (102 pacientes), seguida por pacientes entre 40-49 con un 34% (82 pacientes) (Fig 1). Todas las pacientes se encuentran en tratamiento con terapia antirretroviral y van más de 1 año de duración con su tratamiento. El 41% (98 pacientes) cursan por más del décimo año con su tratamiento y el 38% (92 pacientes) se encuentran entre el quinto y décimo año de tratamiento (Fig 2). La TARV se utiliza con el fin de cuantificar como indetectable la carga viral, donde este puede demorar hasta 24 semanas, y también mejorar los valores de conteo de CD4 pero este último se demora más tiempo en normalizar (72).

Se estudiaron los valores de carga viral del VIH en nuestra población, donde la mayoría de la población, el 63% de las pacientes (151 pacientes), presentaban cargas virales indetectables (Fig 3). El conteo de células CD4 nos permite tener una noción de que tan saludable se encuentra el sistema inmune. Nuestra población mostró un conteo mayor a 500 cel/mL en el 47.5% de los casos (114 pacientes), un 43.7% presentó un conteo entre 200-500 cel/mL, y el 8.7% (21 pacientes) se encuentran en la fase SIDA de su enfermedad (Fig 4).

La mayoría de los esfuerzos de detección y diagnóstico se dirigen a la identificación temprana de las lesiones del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo mediante la prueba del VPH-AR y las pruebas de Papanicolaou (16). El estudio de prevención de cáncer de cuello de útero consiste en la identificación del VPH y en la búsqueda de alteraciones en la citología cervical. En el presente estudio se estudió la presencia de VPH de alto riesgo en estas pacientes y se encontró que el 28.75% (69 pacientes) presentaban positivo para VPH de alto riesgo (Tabla 2, Fig 5). En el desglose de los genotipos de VPH alto riesgo tenemos 3 grupos, los positivos solo para genotipo VPH 16, VPH 18, y finalmente VPH-AR no 16-

18 es decir los genotipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68 (Tabla 3). Hay que tener en cuenta que es posible la infección por varios genotipos diferentes del VPH al mismo tiempo y el 6.25% (15 pacientes) fue positivo para más de un VPH de alto riesgo. Dentro de las pacientes con datos positivos de VPH de alto riesgo: el 24.5% (59 pacientes) presentaron VPH-AR no 16-18, el 7% VPH genotipo 16 (17 pacientes), y 4% (10 pacientes) VPH genotipo 18 (Fig. 6). En el hospital nacional de Abuja Nigeria durante el 2012-2014 se estudió a 427 mujeres VIH positivas y se encontró porcentajes parecidos a los demostrados, donde la prevalencia de VPH-AR fue del 29 % (124 pacientes) y la prevalencia de infección por múltiples VPH-AR al mismo tiempo fue del 12% (52 pacientes) (73).

La presencia de VPH-AR dependiendo del rango de inmunodepresión se analizó y se encontró que la presencia de VPH es inversamente proporcional al conteo de células CD4. Donde el porcentaje de VPH-AR según el CD4 estuvo representada por el 52% (11/21 pacientes) en el rango menor a 200 cel/mL, el 33% (35/105 pacientes) entre 200-500 cel/mL, y finalmente el rango mayor a 500 cel/mL con un 20% (23/114 pacientes). Estos resultados se compararon con un estudio realizado en 467 mujeres donde se detectó el VPH de alto riesgo en el 87.2% (75/86 pacientes) de las mujeres con recuentos de CD4 inferiores de 200 cél/mL. el 68,7% (68/99 pacientes) de aquellas con recuentos de CD4 entre 200 y 499 cél/mL y el 66% (52/79 pacientes) de las mujeres con recuentos de CD4 superiores o iguales a 500 cél/mL (6). La marcada diferencia entre los porcentajes de ambos estudios puede estar dada por la gran diferencia que existe entre la cantidad de mujeres que reciben TARV, donde en nuestro estudio toda nuestra población la recibe, y en el estudio mencionado solo el 39.6% tenían datos de si recibían TARV o no. Pero aunque exista diferencia entre los porcentajes igual se puede observar cómo en ambos estudios el descenso del conteo CD4 favorece la presencia de VPH-AR.

Todas las pacientes fueron sometidas a estudios citológicos con la técnica de papanicolaou, con la finalidad de buscar si existían posibles alteraciones celulares en el epitelio cervical. La mayoría de las pacientes VIH positivas, es decir el 85.8% (206 pacientes), no presentaron alguna alteración en la prueba de papanicolaou y solo el 14% (34 pacientes) obtuvo un resultado alterado en la misma prueba (Fig. 8). Se utilizó la categoría de Bethesda para clasificar los diferentes tipos de alteraciones citológicas en: lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG), Células Escamosas de Significado Indeterminado (ASC-US), ASC-H (Células Escamosas de Significado Indeterminado, que no descarta Lesión de Alto Grado), células glandulares atípicas (CGA), y finalmente CA (cancer) . Dentro de toda nuestra población de mujeres VIH positivas se encontró que el 7.5% (18 pacientes) presentó LIEBG, el 5.4% (13 pacientes) LIEAG, y finalmente 0.4% (1 paciente) presentó ASC-US, 0.4% (1 paciente) ASC-H, y 0.4% (1 paciente) CGA (Fig 9).

En un estudio realizado en Ecuador, con una población de 32 mujeres con prueba con PAP alterado, donde se les realizó prueba de VIH. Ulloa et al, encontraron que el 43% (14 pacientes) presentó prueba positiva de VIH, y en este grupo VIH + el 71% (10 pacientes) presentó ASC-US, en el 21% (3 pacientes) se encontró LIEBG, y solo el 7% (1 paciente) LIEAG (74). En comparación con el presente estudio donde solo el 0.4% (1 paciente) presentó ASC-US, el 7.5% (18 pacientes) LIEBG, y el 5.4% (13 pacientes) LIEAG (Fig 9). La presencia de alteraciones en el epitelio cervical tienden a aparecer más en mujeres VIH positivas que en las seronegativas. Aunque la infección por VIH incrementa el riesgo de alteraciones citológicas, de acuerdo a un meta análisis publicado en el 2019, la mayoría de las alteraciones citológicas son LIEBG y solo un bajo porcentaje presenta LIEAG. Pero la persistencia de la infección por VPH en la población VIH positiva y la mala respuesta inmune conlleva a la evolución

de las LIEBG a LIEAG o inclusive cáncer en mayor proporción que las pacientes VIH seronegativas (75).

Los resultados previamente mencionados acerca de las alteraciones en la prueba de papanicolaou fueron encontrados en una población de mujeres VIH positivas sin diagnóstico de VPH-AR. En nuestro estudio las pacientes VIH positivas con diagnóstico de VPH-AR sobreagregado presentaron la siguiente distribución de alteraciones en el Papanicolaou. Las pacientes que cumplen el criterio de padecer ambas infecciones son el 28.75% (69 pacientes) de toda la población (Fig 5). El recuento de las alteraciones en papanicolaou en este grupo fue el siguiente: 58% no presentó alteración en el papanicolaou (40 pacientes), el 25% presentó LIEBG (17 pacientes), donde el 16% padecía de LIEAG (11 pacientes), el 1.4% (1 paciente) presentó CGA, y finalmente no se encontraron casos de ASC-US, ASC-H, ni cáncer (Tabla 7) . Estos resultados se pueden comparar con los de un estudio a 200 mujeres positivas para VIH y VPH-AR donde se encontró que el 8% (16 pacientes) presentaron cáncer de cérvix, el 4% (7 pacientes) presentaron lesiones de alto riesgo (LIEAG), el 5% (10 pacientes) presentaron lesiones de bajo grado (LIEBG) y el 84% (167 pacientes) no presentaron lesiones (76).

De acuerdo a un estudio publicado en el 2017 con una población significativa de 536 pacientes de Tanzania, donde se realizaron pruebas de tamizaje de prevención de cáncer de cuello de cérvix. Donde se encontró que las mujeres VIH positivas, con una muestra de 110 pacientes, el 71.8% (79 pacientes) presentó alteración alguna intraepitelial presentaron una prevalencia casi tres veces mayor de padecer alguna lesión intraepitelial, en comparación con las mujeres VIH seronegativas donde la muestra fue de 407 mujeres y el 27% (109 pacientes) presentó alguna lesión (77). En contraste con nuestra población donde la presencia de alteración en PAP solo se encontró en el 14.2% (34 pacientes) de las mujeres con VIH (Fig 8). La gran diferencia entre las prevalencias de alteraciones en citología,

donde en nuestro estudio la prevalencia fue de 14.2% en comparación con el 71%, puede explicarse por la diferencia entre las medias de CD4 entre las dos poblaciones. Donde los autores mencionan que la media de CD4 en su población era de 200 cel/mL y en nuestra población la media fue de 514 cel/mL.

Se estudió la presencia de cualquier alteración en Papanicolaou en las pacientes VIH positivas, en relación a su conteo de células CD4. Como se había mencionado anteriormente el 14.2% (34 pacientes) sí presentaron alteración en el PAP (Fig 8). El rango de conteo de CD4 >500 cel/mL correspondió al 47.5% (114 pacientes) de toda la población de estudio, donde solo el 5% (6 pacientes) si presentó alguna alteración en el PAP. El rango de células CD4 200-500 cel/mL obtuvo el 43.75% (105 pacientes) de la población, y en este rango el 21% (22 pacientes) si presentaron alteración en el PAP. Y finalmente en el rango de células CD4 <200 cel/mL se observó en el 8.75% (21 pacientes) de la población y en este grupo el 29% (6 pacientes) si presentaron alteración en el PAP. Se evidencia la asociación entre la presencia de alteración en el PAP y el grado de inmunodepresión mediante la prueba de chi-cuadrado (CHI CUADRADO = 13.308, $p = 0.001$) (Tabla 6). En la distribución de porcentajes de presencia o no de alteración en PAP se pudo observar que las pacientes VIH positivas con un conteo de células CD4 menor a 200 cel/mL tienden a padecer más alteraciones en el PAP (29%) mientras que el grupo con un conteo mayor a 500 es el menos probable (5%). El rango de conteo de células CD4 que presentó una mayor ausencia de alteraciones en PAP fue el grupo con un conteo >500 cel/mL con un 95% (108 pacientes), mientras que el rango con un conteo menor a 200 cel/mL fue el menor de los tres grupos con un 71% (15 pacientes) (Fig 10).

En el presente estudio se observó como resultado el número de mujeres positivas para VIH y VPH-AR que consten con alteraciones en el Papanicolaou (PAP), en donde el 42% (29/69 pacientes). presentaron

alteración en el PAP (Fig 11). Dentro del grupo con conteo de células CD4 >500 cel/mL se encontró que el 17% (4/23 pacientes) de las mujeres presentaban alteración en el PAP. Entre el rango 200-500 cel/mL el 54% (19/35 pacientes) si presentó alteración en PAP. En las pacientes que se encontraban en fase SIDA el 55% (6/11 pacientes) presentaron alteración (Fig 13). Se pudo comprobar la asociación entre la alteración en el PAP y el grado de inmunodepresión según el conteo de células CD4 en las pacientes positivas para VIH y VPH-AR mediante la prueba de chi cuadrado (CHI CUADRADO = 7.964, $p = 0.019$) (Tabla 8). En base a los datos previamente mencionados se observó que en las mujeres con ambas infecciones el porcentaje de ellas que presentaron alteración en el Papanicolaou era mayor en el rango CD4 menor 200 cel/mL, y el porcentaje de presencia de alteración en PAP disminuye mientras más elevado es el rango de células CD4.

En el estudio realizado se pudo evidenciar los diferentes tipos de alteraciones en PAP y su relación con el conteo de CD4 en mujeres VIH y VPH-AR positivas, en donde se pudo observar que las pacientes con CD4 < 200 cel/mL las de lesiones de tipo LIEBG obtuvieron un total de 36.4% (4 pacientes) y las lesiones LIEAG conformaron el 18.2% (2 pacientes), por otro lado las pacientes que presentaron un conteo de CD4 de 200-500 cel/mL el 31.4% (11 pacientes) presentó alteraciones de tipo LIEBG, un 20.0% (7 pacientes) presentó lesiones tipo LIEAG y un 3% (1 paciente) presentó lesión de tipo CGA, en cuanto al grupo de pacientes que presentó conteo de CD4 >500 el 8.7% (2 pacientes) presentó LIEBG, el LIEAG 8.7% (2 pacientes). Las alteraciones de tipo ASCUS, ASC-H y CA no se encontraron presentes en las pacientes VPH-AR positivas de esta población. Se utilizó la prueba de chi cuadrado con el fin de buscar asociación entre las diferentes alteraciones y el grado de inmunodepresión según el conteo de células CD4 y no encontró alguna (CHI CUADRADO =

9.379, $p = 0.153$) (Tabla 9). Conocer la prevalencia y los determinantes de las lesiones precancerosas del cuello uterino en las mujeres ayuda a emprender acciones como programas de vacunación, mejorar la cobertura de detección y un control y seguimiento estrechos que podrían disminuir la morbimortalidad causada por el cáncer de cuello uterino (78).

En un metaanálisis donde se estudió las alteraciones en Papanicolaou y positividad para VPH-AR en mujeres VIH positivas. A 16978 mujeres se les realizó prueba de VPH-AR y PAP: donde el 52.75% (8956 pacientes) obtuvo un resultado positivo para VPH, el 30.8% (5239 pacientes) presentó alguna alteración en el PAP, y el 24.5% (4158 pacientes) obtuvo ambas pruebas alteradas (3). Mientras que en otro estudio en 121 mujeres VIH positivas se encontró la presencia de ambas pruebas alteradas en el 31% (38/121 pacientes) (79). En nuestro estudio la presencia de VPH-AR fue del 28.75% (69/240 pacientes), mientras que la presencia de alteración en Papanicolaou fue del 14.2% (34/240 pacientes), y finalmente solo el 12% (29/240 pacientes) presentó VPH-AR junto con alteración en el PAP (Fig 5 y 8, tabla 8).

Comparando en nuestro estudio los tres rangos de conteo de células CD4 y la presencia de Papanicolaou o de VPH-AR, se encontró que la proporción de PAP alterado o VPH-AR positivo va aumentando mientras el recuento de CD4 va disminuyendo. En el grupo con un conteo menor a 200 cel/mL el 52% (11/21 pacientes) presentó VPH-AR y el 28.5% (6/21 pacientes) prueba de Papanicolaou alterado. Mientras que el grupo con un conteo de células CD4 entre 200-500 cel/mL el 33% (35/105 pacientes) eran VPH-AR positivo y el 20.9% (22/105 pacientes) PAP alterado. El grupo con un conteo mayor a 500 fue el que presentó menores porcentajes con el 20% (23/114 pacientes) positivo para VPH-AR y solo el 5% (6/114 pacientes) alguna alteración en el Papanicolaou (Fig 15). Estos fueron los porcentajes de la presencia de alguna de las dos pruebas alteradas, pero el porcentaje de mujeres que presentó alteración en el PAP y también

prueba positiva para VPH-AR también va aumentando mientras el conteo de células CD4 va disminuyendo. Donde en el grupo con un conteo > 200 cel/mL el 28.5% (6/21 pacientes) presentó PAP alterado y prueba de VPH-AR positiva, en el rango entre 200-500 cel/mL el 18% (19/105 pacientes), y en el grupo con un conteo mayor a 500 cel/mL solo el 3.5% (4/114 pacientes) (Fig 16).

Existe poca estadística documentada e indexada acerca de la infección por VIH y VPH en nuestra región. La poca información que se obtiene es por estadística no publicada en los hospitales. En el hospital Dr. Abel Gilbert Ponton, en el servicio de patología cervical y colposcopia, durante los años 2008-2012 se estudió a 246 mujeres mayor a 30 años sin infección con VIH con pruebas de VPH-AR y Papanicolaou. Donde en el 41.4% (102 pacientes) se recabó un resultado positivo para VPH-AR, y el 14.6% (36 pacientes) no presentó alteración en el papanicolaou. La distribución del 85% (210 pacientes) donde sí se encontró alteración en el PAP fue la siguiente: 53.6% (132 pacientes) LIEBG, 12.6% (31 pacientes) LIEAG, 18.2% (45 pacientes) ASC-US, 0.8% (2 pacientes) ASC-H. Es útil comparar nuestros resultados con los del estudio previamente mencionado por ser una población parecida, es decir mujeres que acuden al mismo servicio de patología cervical pero no padecen de infección por VIH. Las mujeres VIH de nuestro estudio con una población de 240 pacientes solo el 14.2% (34 pacientes) obtuvo un PAP alterado y el 28.7% (69 pacientes) positivo para VPH-AR. Es decir que en el estudio de mujeres sin infección por VIH el número de pacientes, en proporción, que tuvo prueba alterada de PAP o prueba positiva de VPH-AR fue mucho mayor que las pacientes VIH positivas de nuestro estudio. Esto puede sonar contradictorio a la literatura previamente mencionada, que habla de la mayor prevalencia de alteraciones en PAP e infección por VPH en mujeres seropositivas (75), pero la posible explicación sería la diferencia entre las modalidades de los estudios y los rangos de edad estudiados.

La infección persistente por VPH 16, VPH 18 y otros genotipos de VPH-AR (virus del papiloma humano de alto riesgo) son el factor de riesgo más importante para la presentación de lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino (80). Los VPH 16 / 18 son tipos esenciales de VPH-AR que contribuyen significativamente a la progresión de la enfermedad a un cáncer de cuello uterino (67). Donde la infección por el VPH 16 en nuestro estudio representa el 7% (17 pacientes) y el VPH 18 4% (10 pacientes).

En el presente estudio se determinó la prevalencia VPH de alto riesgo en mujeres VIH positivas, la cual correspondió al 28.7%. Se identificó el tipo de alteración citológica más frecuente en mujeres con VPH de alto riesgo, la cual fue la lesión intraepitelial de bajo grado afectando a 17 pacientes, que corresponden al 24,6%. El 58% de los pacientes con VPH-AR no presentó alteraciones en la citología cervical. Badial et al (1), en Sao Paulo 2018 realizaron un estudio en 40 mujeres VIH positivas, donde a todas se les realizó pruebas de VPH-AR y se encontró que el 57.5% (23 pacientes) salió positiva para esta prueba, el 15% (6 pacientes) positivo para VPH 16 y ninguna paciente presentó VPH 18, en comparación con nuestra población donde solo el 28.7% (69 pacientes) presentó infección por VPH-AR, el 7% (17 pacientes) VPH 16, y 4% (10 pacientes) VPH 18.

4.3 Conclusión

Las lesiones intraepiteliales son cambios en el tejido del cuello uterino que hacen más propensas a la aparición de cáncer de cuello del útero. El principal factor predisponente a la aparición de estas lesiones es el VPH. La infección por VIH también juega un rol importante en la patogénesis del VPH. La disminución del conteo celular CD4 por parte del VIH permite con mayor facilidad la infección por VPH y además la aparición de lesiones intraepiteliales. Se utilizan pruebas de detección temprana como prueba de VPH-AR y Papanicolaou para detectar estos factores de riesgo a tiempo. Según el INEC en el 2020, el cáncer de cuello de útero fue

la causa de muerte del 1.9% de todas las mujeres adultas en el Ecuador (8). Conocer la prevalencia del VPH de alto riesgo y la presencia de alteración en el PAP según el grado de inmunodepresión nos ayuda a emprender acciones como programas de vacunación, mejorar la cobertura de tamizaje y un control y seguimiento estrechos que podrían disminuir la morbilidad causada por el cáncer de cuello uterino.

En este estudio toda la población fue VIH positiva (240 pacientes) donde el 62.92% tuvo carga viral indetectable al momento del tamizaje, el 47.5% mantuvo el nivel de CD4 por encima de 500 células y sólo el 8.75% se encontraba en etapa SIDA. Todas las pacientes se encontraban recibiendo TARV, y todas llevaban más de 1 año con su tratamiento.

Dentro de toda la población solo el 28.7% (69/240 pacientes) presentó infección causada por VPH de alto riesgo y en el 6.25% (15/240 pacientes) se encontró múltiples genotipos VPH-AR. Comparando estos datos con la bibliografía publicada se observó porcentajes parecidos a los encontrados. En Sao Paulo se realizó un estudio en 40 mujeres VIH positivas, donde se encontró que el 57.5% (23/40 pacientes) obtuvo un resultado positivo para esta prueba (1). et al, en cambio en una población de 427 mujeres la prevalencia fue del 29% (124/427 pacientes) y el porcentaje de infección por múltiples genotipos fue de 12% (52/427 pacientes) (73). Mientras que en un metaanálisis se encontraron prevalencias más elevadas, donde en 16978 pacientes se observó que el 52.75% (8956/16978 pacientes) obtuvo un resultado positivo para VPH-AR (3). Existe una considerable diferencia entre los porcentajes expuestos, pero está dada por la variabilidad de kits diagnósticos utilizados y los tipos de VPH-AR estudiados.

Se estudió la presencia de VPH-AR según el grado de inmunodepresión y se encontró que las pacientes con un conteo CD4 menor a 200 cel/mL tenían una mayor prevalencia de VPH-AR positivo, con

un 52% (11/21 pacientes), que las pacientes con un mayor conteo CD4 donde se encontró una prevalencia del 33% (35/105 pacientes) y el 20% (23/114 pacientes) entre los rangos 200-500 y mayor a 500 cel/mL respectivamente. Después de emplear el estadístico Chi-cuadrado se encontró que si existía relación entre la presencia del VPH-AR y los rangos de CD4 (CHI CUADRADO = 10.893, $p = 0.004$). Este comportamiento de mayor prevalencia de VPH-AR mientras va disminuyendo el conteo de CD4. Se pudo comparar con un estudio realizado a 467 mujeres VIH positivas donde ocurrió algo parecido, se detectó VPH de alto riesgo en el 87.2% (75/86 pacientes) de las mujeres con recuentos de CD4 inferiores de 200 cél/mL. el 68,7% (68/99 pacientes) de aquellas con recuentos de CD4 entre 200 y 499 cél/mL y el 66% (52/79 pacientes) de las mujeres con recuentos de CD4 superiores o iguales a 500 cél/mL (6).

Las alteraciones en Papanicolaou, en nuestro estudio, se encontraron en el 14.2% (34/240 pacientes) de la población, mientras que la presencia de ambas pruebas del cotest alteradas (VPH-AR más presencia de alteración en PAP) fue del 12% (29/240 pacientes). En un metaanálisis que estudió a mujeres VIH positivas se encontró que entre 16978 mujeres la presencia de alteración en Papanicolaou fue del 30.8% (5239/16978 pacientes) y la presencia de PAP alterado más prueba de VPH-AR positiva fue del 24.5% (4158/16978 pacientes) (3). Mientras que en otro estudio en 121 mujeres VIH positivas se encontró la presencia de ambas pruebas alteradas en el 31% (38/121 pacientes) (79).

Se utilizó la terminología Bethesda para clasificar las alteraciones en el papanicolaou, la más frecuente en pacientes con VPH-AR fue la LIEBG con un 24.6% (17/69 pacientes), seguida por la LIEAG con un 16% (11/69 pacientes), y finalmente el 1.4% (1/69 pacientes) presentó CGA. El 58% (40/69 pacientes) de las pacientes con VPH-AR no presentaron alteración en el Papanicolaou y no se encontró casos de ASC-US, ASC-H, ni cáncer. Se utilizó el estadístico chi cuadrado con el fin de buscar relación entre la

presencia de algún tipo en especial de alteración en PAP y el rango de células CD4 en pacientes VIH y VPH-AR positivas y se encontró que no existe una asociación entre el tipo de alteración encontrada en la citología y el grado de inmunodepresión según el CD4 (CHI CUADRADO = 9.379, $p = 0.153$). Mientras que en un estudio a 200 mujeres positivas para VIH y VPH-AR se encontró que el 5% (10 pacientes) presentaron lesiones de bajo grado (LIEBG), el 4% (7 pacientes) presentaron lesiones de alto riesgo (LIEAG), el 8% (16 pacientes) presentaron cáncer de cérvix, y el 84% (167 pacientes) no presentaron lesiones (76).

Se comprobó la asociación entre la presencia o no de alteración en Papanicolaou y el grado de inmunodepresión en mujeres VIH y VPH-AR positivas mediante Chi-cuadrado (CHI CUADRADO = 7.964, $p = 0.019$). Y se encontró que en la mujeres con ambas infecciones el 55% (6/11 pacientes) de las pacientes se encontraba en el rango menor a 200 cel/mL, el 54% (19/35 pacientes) con rango entre 200-500 cel/mL, y el 17% (4/23 pacientes) con un conteo mayor a 500 cel/mL presentaron alteración en el PAP.

Analizando la presencia de alteración en Papanicolaou o de VPH-AR según el grado de inmunodepresión en toda la población. Primero se evidencia la relación entre la presencia de alteración en el PAP y el grado de inmunodepresión en toda la población mediante la prueba de chi-cuadrado (CHI CUADRADO = 13.308, $p = 0.001$). Luego se encontró que en el grupo con un conteo menor a 200 cel/mL el 28.5% (6/21 pacientes) presentaba alteración en PAP y el 52% (11/21 pacientes) positivo para VPH-AR. En el rango entre 200-500 cel/mL el 20.9% (22/105 pacientes) presentó alteración y el 33% (35/105 pacientes) prueba positiva de VPH. Y en el rango mayor a 500 cel/mL el 5% (6/114 pacientes) obtuvo alguna alteración en Papanicolaou y el 20% (23/114 pacientes) un resultado positivo para VPH-AR. La presencia de VPH-AR y alteración en PAP al mismo tiempo, según el rango CD4, fue del 28.5% (6/21 pacientes), 18%

(19/105 pacientes), y del 3.5% (4/114 pacientes) en los rangos CD4 menor a 200, 200-500 y mayor a 500 cel/mL respectivamente. Se pudo concluir que la presencia de VPH-AR o de alteración en Papanicolaou de manera individual o en conjunto es mayor mientras el conteo CD4 es menor a 200 cel/mL y estos porcentajes van disminuyendo mientras el rango CD4 va aumentando. Se observa el rol de la respuesta inmune en la presencia de infección por VPH-AR y la aparición de alteraciones en Papanicolaou como ha sido descrito por múltiples autores (2,3,4,18,73).

Recomendaciones

- El presente estudio representa un punto de partida para el desarrollo de investigaciones con una población más grande con respecto a la genotipificación no solo de VPH de alto riesgo sino también los de bajo riesgo.
- Ante la falta de antecedentes bibliográficos de manera específica en nuestra zona geográfica, es imprescindible realizar nuevos estudios, de preferencia que sean prospectivos donde se pueda observar a través del

tiempo la evolución de las lesiones pre malignas causadas por VPH en pacientes VIH durante las múltiples fases de su tratamiento antirretroviral.

- Se sugiere el empleo de técnicas de detección de VPH de bajo riesgo como examen de rutina durante el tamizaje preventivo de cáncer de cuello de útero en pacientes VIH seropositivos por su alta probabilidad de causar lesiones premalignas.

Aspectos éticos y legales

La investigación fue aprobada por el departamento de docencia e investigación del Hospital “Dr. Abel Gilbert Pontón”, Guayaquil, y miembros del consejo directivo de la Escuela de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Ortega Moreira”, Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Debido al diseño del estudio y las recomendaciones del CIOMS (siglas del inglés Council for International Organizations of Medical Sciences), no se contará con la necesidad de firmar consentimiento informado. No obstante, se requiere el permiso del Jefe de Sala y Departamento de Estadística y ética. Los datos serán manejados bajo códigos numéricos y solo serán manejados por el estudiante líder de estudio y tutor, para mantener la privacidad de los resultados y el completo anonimato de los pacientes.

Presupuesto

Recursos humanos:

Investigador: estudiante de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Enrique Ortega Moreira”: Paulo Sergio Leon Peñaranda

Docente Tutor Dr. Washinton Aleman

Recursos Materiales

| | |
|---------------------------------------|------------|
| Materiales | Valor (\$) |
| Computadora | 250.00 |
| Artículos académicos online comprados | 100.00 |
| Total | 350.00 |

Cronograma

| Año 2020 | Meses | | | | | | | |
|---|-------|---------|-------|-------|------|-------|-------|--------|
| Actividad | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto |
| Elaboración de ficha técnica y anteproyecto | X | X | X | | | | | |
| Entrega de ficha técnica y anteproyecto | | | | X | | | | |
| Aprobación de parte del consejo académico | | | | | X | | | |
| Sustentación de anteproyecto/observaciones Del tribunal | | | | | X | | | |
| Ajustes del anteproyecto | | | | | | X | | |
| Solicitud actualizada de base de datos al Hospital | | | | | | X | | |
| Obtención de acceso a base de datos | | | | | | X | | |
| Recolección de los datos | | | | | | X | X | |
| Tabulación y procesamiento de los datos | | | | | | | X | |
| Entrega de borrador final | | | | | | | | X |
| Entrega correcciones finales de la tesis | | | | | | | | X |

ANEXOS

**AUTORIZACIÓN DEL HOSPITAL DR ABEL GILBERT PONTÓN PARA
LLEVAR A CABO TRABAJO DE TITULACIÓN.**



Memorando N° HAGP-2021-UDI-121-M
Guayaquil, agosto 02 del 2021

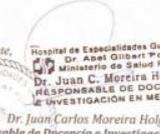
Psicólogo
Richarth Armijos Patiño
COORDINADOR DE ADMISIONES
Presente

De mis consideraciones:

A través de la presente solicito a usted, muy comedidamente se sirva brindar las facilidades al estudiante **PAULO SERGIO LEÓN PEÑARANDA**, quien se encuentra realizando su tema de tesis "RELACIÓN DE LA INFECCIÓN POR HPV DE ALTO RIESGO Y EL GRADO DE INMUNOSUPRESIÓN EN MUJERES VIH REACTIVAS". Para la cual deberá recabar información en el Hospital de Especialidades Guayaquil Dr. Abel Gilbert Pontón durante el periodo comprendido desde enero del 2017 hasta abril del 2021. CIE-10 (N87.0)

Agradeciéndole por la atención brindada.


Dra. Gabriela Tandazoc
Coordinadora Docencia e Investigación

Atentamente,

Dr. Juan Carlos Moreira Holguin
Responsable de Docencia e Investigación en Medicina

Correo: gabriela.tandazoc@ug.edu.ec
emilia.valenciaam@ug.edu.ec

Bibliografía

1. Badial RM, Dias MC, Stuqui B, Melli PP dos S, Quintana SM, Bonfim CM do, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women and its relationship with HPV/HIV co-infection: Medicine (Baltimore). 2018 Apr;97(14):e9545.
2. Clifford GM, de Vuyst H, Tenet V, Plummer M, Tully S, Franceschi S. Effect of HIV Infection on Human Papillomavirus Types Causing Invasive Cervical

- Cancer in Africa: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Nov;73(3):332–9.
3. Clifford GM, Tully S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clin Infect Dis.* 2017 May 1;64(9):1228–35.
 4. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies: *Curr Opin HIV AIDS.* 2017 Jan;12(1):6–11.
 5. Kriek J-M, Jaumdally SZ, Masson L, Little F, Mbulawa Z, Gumbi PP, et al. Female genital tract inflammation, HIV co-infection and persistent mucosal Human Papillomavirus (HPV) infections. *Virology.* 2016 Jun;493:247–54.
 6. Hanisch RA, Sow PS, Toure M, Dem A, Dembele B, Toure P, et al. Influence of HIV-1 and/or HIV-2 infection and CD4 count on cervical HPV DNA detection in women from Senegal, West Africa. *J Clin Virol.* 2013 Dec;58(4):696–702.
 7. Kelly H, Mayaud P, de Sanjose S. Concomitant Infection of HIV and HPV: What Are the Consequences? *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2015 Dec;4(4):213–9.
 8. 2020 I. Registro Estadístico de Defunciones Generales, INEC 2020. *Ecuad En Cifras.* 2020 2021;1(6):2–15.
 9. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet [Internet]. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>. 2020 [cited 2021 Sep 29]. Available from: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
 10. Tobar R, Vélez F. Boletín Anual de VIH/sida Ecuador -2020. *Bol Anu VIHsida Ecuad.* 2021 Apr;2020–2021(5):2–20.
 11. Cambou MC, Levi JE, Lake JE, de Andrade A, Jalil EM, Russomano F, et al. Time trend analysis of cervical high-risk human papillomavirus (HPV) in HIV-infected women in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil: the rise of non-16/18 HPV. *Int J Infect Dis.* 2015 Dec;41:17–20.
 12. Farahani M, Mulinder H, Farahani A, Marlink R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS.* 2017 Jun;28(7):636–50.
 13. Nyambe N, Hoover S, Pinder LF, Chibwasha CJ, Kapambwe S, Parham G, et al. Differences in Cervical Cancer Screening Knowledge and Practices by HIV Status and Geographic Location: Implication for Program Implementation in Zambia. *Afr J Reprod Health.* 2018 Dec;22(4):92–101.
 14. HPV, HIV and cervical cancer: leveraging synergies to save women’s lives. :44.
 15. Fuenmayor A, Fernández C, Pérez V, Coronado J, Ávila M, Fernandes A, et al. Detection of precancerous lesions in the cervix and HPV infection in women in the region of Maniapure, Bolivar State. *ecancermedicalsecience.* 2018 Dec 3;12:884.
 16. Fowler JR, Maani EV, Jack BW. Cervical Cancer. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Jul 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431093/>
 17. Brisson M, Drolet M. Global elimination of cervical cancer as a public health problem. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):319–21.
 18. Mensah K, Assoumou N, Duchesne V, Pourette D, DeBeaudrap P, Dumont A. Acceptability of HPV screening among HIV-infected women attending an HIV-dedicated clinic in Abidjan, Côte d’Ivoire. *BMC Womens Health.* 2020

- Jul 28;20(1):155.
19. Adler DH, Wallace M, Bennie T, Abar B, Meiring TL, Williamson A-L, et al. Cumulative Impact of HIV and Multiple Concurrent Human Papillomavirus Infections on the Risk of Cervical Dysplasia. *Adv Virol.* 2016;2016:1–5.
 20. Wentzensen N, Schiffman M, Palmer T, Arbyn M. Triage of HPV positive women in cervical cancer screening. *J Clin Virol.* 2016 Mar;76:S49–55.
 21. 2015 STD Treatment Guidelines. 2015;64(3):140.
 22. McMichael AJ, Rowland-Jones SL. Cellular immune responses to HIV. *Nature.* 2001 Apr;410(6831):980–7.
 23. About HIV/AIDS | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
 24. Buchacz K, Lau B, Jing Y, Bosch R, Abraham AG, Gill MJ, et al. Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000–2010. *J Infect Dis.* 2016 Sep 15;214(6):862–72.
 25. Heeney JL. Origins of HIV and the Evolution of Resistance to AIDS. *Science.* 2006 Jul 28;313(5786):462–6.
 26. Vallari A, Holzmayer V, Harris B, Yamaguchi J, Ngansop C, Makamche F, et al. Confirmation of Putative HIV-1 Group P in Cameroon. *J Virol.* 2011 Feb 1;85(3):1403–7.
 27. Vidya Vijayan KK, Karthigeyan KP, Tripathi SP, Hanna LE. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Front Immunol* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 28];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2017.00580/full>
 28. Conway JM, Ribeiro RM. Modeling the immune response to HIV infection. *Curr Opin Syst Biol.* 2018 Dec;12:61–9.
 29. Frazer C, Ferguson NM, Wolf F de, Anderson RM. The role of antigenic stimulation and cytotoxic T cell activity in regulating the long-term immunopathogenesis of HIV: mechanisms and clinical implications. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 2001 Oct 22;268(1481):2085–95.
 30. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, et al. CD4+ T Cell Depletion during all Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract. *J Exp Med.* 2004 Sep 20;200(6):749–59.
 31. Okoye AA, Picker LJ. CD4 + T-cell depletion in HIV infection: mechanisms of immunological failure. *Immunol Rev.* 2013 Jul;254(1):54–64.
 32. Deeks SG, Walker BD. The immune response to AIDS virus infection: good, bad, or both? *J Clin Invest.* 2004 Mar 15;113(6):808–10.
 33. Sodora DL, Silvestri G. Immune activation and AIDS pathogenesis. *AIDS.* 2008 Feb 19;22(4):439–46.
 34. Pedersen C, Lindhardt BO, Jensen BL, Lauritzen E, Gerstoft J, Dickmeiss E, et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. *BMJ.* 1989 Jul 15;299(6692):154–7.
 35. Streeck H, Jolin JS, Qi Y, Yassine-Diab B, Johnson RC, Kwon DS, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1-Specific CD8+ T-Cell Responses during Primary Infection Are Major Determinants of the Viral Set Point and Loss of CD4+ T Cells. *J Virol.* 2009 Aug 1;83(15):7641–8.
 36. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection: *Curr Opin HIV AIDS.* 2008 Jan;3(1):10–5.
 37. Hsu DC, Sereti I. Serious Non-AIDS Events: Therapeutic Targets of Immune Activation and Chronic Inflammation in HIV Infection. *Drugs.* 2016 Apr;76(5):533–49.
 38. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging

- and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organization; 2007.
39. Sarvepalli AK, Dharana PK. Spectrum of opportunistic infections with correlation to CD4 counts in newly diagnosed HIV seropositive cases. *Int J Adv Med*. 2017 Jan 23;4(1):252.
 40. Cornett JK, Kirn TJ. Laboratory Diagnosis of HIV in Adults: A Review of Current Methods. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep 1;57(5):712–8.
 41. Braun DL, Kouyos RD, Balmer B, Grube C, Weber R, Günthard HF. Frequency and Spectrum of Unexpected Clinical Manifestations of Primary HIV-1 Infection. *Clin Infect Dis*. 2015 Sep 15;61(6):1013–21.
 42. Arora DR, Maheshwari M, Arora B. Rapid Point-of-Care Testing for Detection of HIV and Clinical Monitoring. *ISRN AIDS*. 2013 May 23;2013:287269.
 43. Luft LM, Gill MJ, Church DL. HIV-1 viral diversity and its implications for viral load testing: review of current platforms. *Int J Infect Dis*. 2011 Oct;15(10):e661–70.
 44. Church D, Gregson D, Lloyd T, Klein M, Beckthold B, Laupland K, et al. Comparison of the RealTime HIV-1, COBAS TaqMan 48 v1.0, Easy Q v1.2, and Versant v3.0 assays for Determination of HIV-1 Viral Loads in a Cohort of Canadian Patients with Diverse HIV Subtype Infections. *J Clin Microbiol*. 2011 Jan;49(1):118–24.
 45. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):191–210.
 46. Volberding PA. HIV Treatment and Prevention: An Overview of Recommendations From the 2016 IAS–USA Antiretroviral Guidelines Panel. *Top Antivir Med*. 2017;25(1):17–24.
 47. Cihlar T, Fordyce M. Current status and prospects of HIV treatment. *Curr Opin Virol*. 2016 Jun 1;18:50–6.
 48. Aksoy P, Gottschalk EY, Meneses PI. HPV entry into cells. *Mutat Res Mutat Res*. 2017 Apr;772:13–22.
 49. De la Fuente-Villarreal D, Guzmán-López S, Barboza-Quintana O, González-Ramírez RA. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. *Med Univ*. 2010 Oct 1;12(49):231–8.
 50. Araldi RP, Sant'Ana TA, Módolo DG, de Melo TC, Spadacci-Morena DD, de Cassia Stocco R, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacother*. 2018 Oct;106:1537–56.
 51. de Villiers E-M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013 Oct;445(1–2):2–10.
 52. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*. 2017 Mar;543(7645):378–84.
 53. Hernández DE. Biología del Virus del Papiloma Humano y su relación con el cáncer. 2017;29:10.
 54. Martinez-Zapien D, Ruiz FX, Poirson J, Mitschler A, Ramirez J, Forster A, et al. Structure of the E6/E6AP/p53 complex required for HPV-mediated degradation of p53. *Nature*. 2016 Jan;529(7587):541–5.
 55. Mattoscio D, Medda A, Chiocca S. Human Papilloma Virus and Autophagy. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 15;19(6):1775.
 56. Karani LW, Musyoki S, Orina R, Khayeka-Wandabwa C, Nyagaka B. Cytological physiognomies and genotype distribution of human papillomaviruses among HPV/HIV co-infected and HPV mono-infected women. *Afr Health Sci*. 2021 Apr 16;21(1):254–62.

57. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7–30.
58. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2008 May 15;168(2):123–37.
59. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009 Apr 1;124(7):1626–36.
60. Laukkanen P, Koskela P, Pukkala E, Dillner J, Läärä E, Knekt P, et al. Time trends in incidence and prevalence of human papillomavirus type 6, 11 and 16 infections in Finland. *J Gen Virol.* 2003 Aug 1;84(8):2105–9.
61. Arbyn M, Fabri V, Temmerman M, Simoons C. Attendance at Cervical Cancer Screening and Use of Diagnostic and Therapeutic Procedures on the Uterine Cervix Assessed from Individual Health Insurance Data (Belgium, 2002-2006). Harper DM, editor. *PLoS ONE.* 2014 Apr 1;9(4):e92615.
62. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet.* 2014 Feb;383(9916):524–32.
63. Hathaway JK. HPV: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Sep;55(3):671–80.
64. Hoffman SR, Le T, Lockhart A, Sanusi A, Dal Santo L, Davis M, et al. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review: Patterns of persistent HPV infection after treatment for CIN. *Int J Cancer.* 2017 Jul 1;141(1):8–23.
65. Kreimer AR. Human Papillomavirus Testing Following Loop Electrosurgical Excision Procedure Identifies Women at Risk for Posttreatment Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or 3 Disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 May 1;15(5):908–14.
66. Aerssens A, Claeys P, Garcia A, Sturtewagen Y, Velasquez R, Vanden Broeck D, et al. Natural history and clearance of HPV after treatment of precancerous cervical lesions. *Histopathology.* 2008 Feb;52(3):381–6.
67. Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med.* 2015 Feb 19;372(8):711–23.
68. Maver PJ, Poljak M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review. *Vaccine.* 2018 Aug;36(36):5416–23.
69. Vesikari T, Brodzski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9–15-Year-Old Girls. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Sep;34(9):992–8.
70. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of Early Adolescent Females with Human Papillomavirus Type 16 and 18 L1 Virus-Like Particle Vaccine Containing AS04 Adjuvant. *J Adolesc Health.* 2007 Jun;40(6):564–71.
71. Tsehay B, Afework M. Precancerous lesions of the cervix and its determinants among Ethiopian women: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 2020 Oct 28;15(10):e0240353.
72. Guía de Práctica Clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas,

- niños, adolescentes y adultos. Dir Nac Normatización – MSP [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 5];5. Available from: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/06/gpc_VIH_acuerdo_ministerial05-07-2019.pdf
73. Adebamowo SN, Olawande O, Famooto A, Dareng EO, Offiong R, Adebamowo CA, et al. Persistent Low-Risk and High-Risk Human Papillomavirus Infections of the Uterine Cervix in HIV-Negative and HIV-Positive Women. *Front Public Health*. 2017;5:178.
 74. Ulloa Ochoa P, Palomeque Bueno J, Ronquillo Torresano S. Mujeres con VIH y su asociación con atipia y lesiones intraepiteliales del cérvix en Guayaquil, Ecuador. *Rev Medica Sinerg*. 2019 Nov 1;4(11):e298.
 75. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer: *AIDS*. 2018 Mar;32(6):795–808.
 76. Mbuya W, Mcharo R, Mhizde J, Mnkai J, Mahenge A, Mwakatima M, et al. Depletion and activation of mucosal CD4 T cells in HIV infected women with HPV-associated lesions of the cervix uteri. *Apetrei C*, editor. *PLOS ONE*. 2020 Oct 2;15(10):e0240154.
 77. Chambuso RS, Shadrack S, Lidenge SJ, Mwakibete N, Medeiros RM. Influence of HIV/AIDS on Cervical Cancer: A Retrospective Study From Tanzania. *J Glob Oncol*. 2016 Jun 1;3(1):72–8.
 78. Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, De Carvalho-Leite M de LR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum". *An Bras Dermatol*. 2021 Mar 5;96:1–16.
 79. Karani LW, Musyoki S, Orina R, Nyamache AK, Khayeka-Wandabwa C, Nyagaka B. Human papillomavirus genotype profiles and cytological grades interlinkages in coinfection with HIV. *Pan Afr Med J*. 2020 Mar 10;35:67.
 80. Schettino MT, Ammaturo FP, Grimaldi E, Legnante A, Marcello A, Donnarumma G, et al. Persistent papillomavirus type-31 and type-45 infections predict the progression to squamous intraepithelial lesion. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014 Dec;53(4):494–7.