



Rev Mex Med Forense, 2023, 8(1):107-123
DOI: <https://doi.org/10.25009/revmedforense.v8i1.2987>
ISSN: 2448-8011

Estudio Clínico-Patológico y Molecular del Virus del Papiloma Humano en Mujeres Portadoras del VIH en el municipio de Veracruz
Artículo Original

Clinical-Pathological and Molecular Study of the Human Papilloma Virus in Women Carriers of HIV in the municipality of Veracruz

Barragán-Ortiz, MA ^{1,2}; Torres Hernández, RM ³; González Jiménez, B ³; Schettino Peredo, MV ⁴; Hernández-Romano, P ^{3,5}; Silva Cañetas, CS ⁶; Denis Rodríguez, P ⁷; López-Balderas, N ⁷

Recibido: 6 octubre 2022; aceptado: 7 noviembre 2022; Publicado: 15 enero 2023

1. Clínica de Displasias, Hospital de Alta Especialidad de Veracruz, Veracruz, México.
2. Programa Maestría Investigación Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.
3. UV-CA-477 “Investigación Clínica” Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, Veracruz, México.
4. Departamento de Patología, Hospital de Alta Especialidad de Veracruz, Veracruz, México.
5. Centro Estatal de la Transfusión Sanguínea del Estado de Veracruz, Boca del Río, Veracruz
6. Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana
7. UV-GC-212 “Ciencias Forenses” Instituto de Medicina Forense, Universidad Veracruzana, Boca del Río, México.

Autor de correspondencia: Nayali López Balderas, nayalopez@uv.mx

Revista Mexicana de Medicina Forense y Ciencias de la Salud.
Editorial Universidad Veracruzana
Periodo Enero-junio 2023

RESUMEN

Introducción: El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus del papiloma humano (VPH) son de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) más frecuentes a nivel mundial. La coinfección VPH-VIH aumenta la infección persistente de VPH y la progresión a cáncer en menor tiempo.

Objetivo: Analizar las características clínico-patológicas y moleculares de la infección por VPH en mujeres veracruzanas portadoras de VIH.

Metodología: Se evaluaron 40 mujeres VIH positivo de entre 20 y 65 años. Se les realizó colposcopia, detección de VPH de alto riesgo (sub tipo 16,18 y Pool de alto riesgo) y citología de base líquida.

Resultados: Un total de 24 mujeres (60%) presentaron clínicamente lesiones por VPH, 5 casos con lesiones muticéntricas (12.5%), 18 con lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBG, 45%), y 1 caso de lesión intraepitelial de alto grado (LEIAG, 2.5%). Se identificó 1 neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA, 2.5%), 1 caso de cáncer cervicouterino invasor (2.5%), 1 caso de cáncer vulvar (2.5%), 2 condiloma vulvar (5%), y 1 condiloma anal (2.5%). En las pruebas moleculares, 45% (18) fueron positivas a infección de VPH de alto riesgo, 37.5% corresponden al Pool de alto riesgo, 8% a VPH-16, 4% a VPH-18 y 5% de las pacientes presentaron más de un subtipo viral (VPH-18 + Pool).

Conclusiones: La prevalencia de lesiones y detección de VPH-AR en la población de mujeres veracruzanas VIH positivo fue más alta en relación a la población general. El subtipo más frecuente fue el Pool de alto riesgo.

Palabras clave: VPH, VIH, Cáncer.

SUMMARY

Introduction: Human immunodeficiency virus (HIV) and human papillomavirus (HPV), both are some of the most frequent sexually transmitted infections (STIs) worldwide. HPV-HIV coinfection increase the risk of persistent HPV infection and the progression to cancer in a shorter time.

Objective: To analyze the clinical-pathological and molecular characteristics of HPV infection in Veracruz women infected with HIV.

Methodology: 40 HIV positive women between 20 and 65 years old were evaluated. Colposcopy, high-risk HPV detection (subtype 16,18 and high-risk Pool) and liquid-based cytology were performed.

Results: A total of 24 women (60%) clinically presented HPV lesions, 5 cases with multicentric lesions (12.5%), 18 with low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL, 45%), and 1 case of high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL, 2.5%). 1 vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN, 2.5%), 1 case of invasive cervical cancer (2.5%), 1 case of vulvar cancer (2.5%), 2 vulvar condyloma (5%), 1 anal condyloma (2.5%) were identified.

In the molecular tests, 45% (18) were positive for high-risk HPV infection, 37.5% corresponded to the high-risk Pool, 8% to HPV-16, 4% to HPV-18, and 5% of the patients presented more than one viral subtype (HPV-18 + Pool).

Conclusions: The prevalence of lesions and the detection of high-risk HPV in HIV-positive women from Veracruz was higher than in the general population. The most frequent subtype was high-risk Pool.

Keywords: HPV, HIV, Cancer.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS), son aquellas infecciones que se propagan principalmente por contacto sexual sin protección (sexo vaginal, anal y oral). Algunos de los agentes infecciosos causantes de ITS, también pueden transmitirse durante el embarazo, el parto, lactancia y por transfusión de productos sanguíneos infectados (OMS, 2022c). Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de un millón de personas contraen cada día una ITS, muchos de los cuales cursan con infecciones asintomáticas, sin embargo, al no recibir tratamiento pueden tener consecuencias graves, como enfermedades neurológicas, cardiovasculares, cáncer, daños en la salud sexual y reproductiva como son infertilidad, embarazo ectópico y muerte prenatal; además de representar un mayor riesgo de contraer el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Así mismo, son causa de estigmatización y violencia doméstica (OMS, 2021a, 2022c)

Se han identificado más de 30 bacterias, virus y parásitos que se transmiten por contacto sexual. Entre las ocho causas más frecuentes de ITS, se encuentran cuatro agentes virales para los cuales no hay cura: el virus de hepatitis B (VHB), el virus del herpes simple (VHS o herpes), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, se cuenta con vacuna para VHB y VPH, y para VIH y VHS se tiene tratamientos que permiten contener más no eliminar al virus (OMS, 2021a).

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). A casi cuarenta años de su descubrimiento continúa siendo uno de los mayores problemas para la salud pública mundial. Según estimaciones de la OMS, hasta el año 2021 había 37.7 millones (30.2-45.1 millones) de personas viviendo con VIH (más de dos terceras partes aún concentrados en la Región de África). En año 2021, murieron 680 000 personas por causa relacionadas con el VIH y hubo aproximadamente 1.5 millones de nuevas infecciones. Por otro lado, aproximadamente el 50% de las personas viviendo con VIH y de los nuevos casos de infección son mujeres o niñas (ONUSIDA, 2021).

El VIH pertenece a la familia de los Lentivirus y se clasifican en dos tipos el VIH-1 y el VIH-2. El que predomina a nivel mundial es el VIH-1 y las cepas circulantes se han clasificado en tres grupos, M, O y N. El VIH-1 grupo M es el responsable principal de la pandemia de sida en el mundo (Delgado, 2011; OMS, 2021b).

La partícula viral de VIH mide entre 100-120 nm, es un virus envuelto por una bicapa lipídica que toma al salir de la célula humana, en la cual se encuentran ancladas las proteínas virales que reconocen al receptor y correceptor específico. La célula blanco del VIH son los linfocitos T CD4+, y requiere el correceptor CCR5 en las fases tempranas de la infección y CXCR4 en las fases avanzadas. Al atacar el sistema inmunitario debilita las defensas y las personas infectadas se vuelven susceptibles a distintos tipos de cáncer y diversas infecciones oportunistas, este mal funcionamiento provoca un avance gradual hacia una inmunodeficiencia, principalmente por la pérdida de células CD4+ (Delgado, 2011).

En cuanto al virus del papiloma humano (VPH), es la infección vírica más habitual del aparato reproductor. La mayoría de las personas se infectan poco después de iniciar su actividad sexual, sin embargo, más del 90% consiguen eliminar la infección entre 12-24 meses después de haberse infectado. A pesar de infectar tanto a hombres como mujeres, la carga de la enfermedad es mayor en las mujeres, debido a la susceptibilidad de las células cervicales y a que las infecciones persistentes progresan a lesiones pre-neoplásicas que pueden resultar en cáncer. De tal manera que, la infección por VPH se asocia con cáncer de cuello uterino y ano en alrededor del 90% de casos. También se asocia a una proporción significativa de cáncer vulvar y vaginal (70%), de pene (60%), así como también se relaciona con aproximadamente el 60-70% del cáncer orofaríngeo (CDC, 2022; de Sanjose, Brotons, & Pavon, 2018).

Los reportes de la OMS consideran que hay más de 300 millones de mujeres infectadas por el VPH a nivel mundial. El cáncer de cuello uterino es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en mujeres alrededor del mundo, y tiene una incidencia estimada de 604 000 nuevos casos, y fue la causa de 342 000 muertes durante el año 2020, resaltando que más del 90% de los casos y muertes se presentaron en países de bajos y medianos ingresos (Bogale, Belay, Medhin, & Ali, 2020; OMS, 2021a, 2022a, 2022b).

El VPH se clasifica taxonómicamente en cinco géneros de acuerdo a la estructura del genoma viral y tropismo del tejido epitelial humano. El género alfa (Alpha-PV) infecta tanto el epitelio cutáneo como el epitelio mucoso del tracto anogenital, causando desde verrugas comunes hasta lesiones neoplásicas. Adicionalmente, se dividen en virus del alto y bajo riesgo con base a su poder oncogénico (Bogale et al., 2020; Connect, 2019; de Sanjose et al., 2018; Dreyer, 2018).

Según la Agencia internacional para investigación en cáncer (IARC, por sus siglas en inglés International Agency for Research on Cancer) hay doce tipos de VPH considerados como de alto riesgo o VPH-AR (16,18,31,33,35, 39,45,51,52,56,58 y 59), y el segundo grupo de bajo riesgo (VPH-BR) incluye los genotipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 y 81. De tal manera que el VPH provoca dos tipos de enfermedades cervicales, los condilomas acuminados (asociados a VPH de bajo riesgo) y el desarrollo de lesiones pre-neoplásicas que progresan a cáncer de cuello uterino (asociado a los VPH de alto riesgo) (Bogale et al., 2020; CDC, 2022; Connect, 2019; de Sanjose et al., 2018).

Con respecto a la coinfección de estos agentes virales, se sabe que la infección por VPH aumenta el riesgo de adquirir la infección por VIH, sin embargo, la infección por VIH modifica la historia natural de la infección por VPH, incluso es considerado como un cofactor para el desarrollo de cáncer (de Sanjose et al., 2018; Dreyer, 2018; OMS, 2021b). Con el acceso al tratamiento antirretroviral (TAR), las incidencias de diversas comorbilidades asociadas a VIH, así como algunas infecciones oportunistas han disminuido. Sin embargo, la incidencia y consecuencias de la infección por VPH han permanecido estables o incluso han ido en aumento (Dreyer, 2018; Stier & Baranoski, 2008).

Las mujeres con VIH tienen seis veces más probabilidades de padecer cáncer de cuello uterino que las mujeres sin VIH, y la mayor parte de los casos recaen de forma desproporcionada sobre las mujeres más jóvenes (OMS, 2020, 2022a). En las mujeres con un sistema inmunitario normal, el cáncer de cuello uterino tarda en aparecer de 15 a 20 años, mientras que, en las mujeres con un sistema inmunitario debilitado, puede tardar 5 a 10 años (OMS, 2022a).

La población portadora de VIH, también tiene un mayor riesgo de presentar neoplasias anogenitales, de presentar enfermedad asociada a VPH de bajo riesgo (6 y 11 los más comunes), así como de desarrollar verrugas genitales, sobre todo en individuos con cuentas de CD4 menores a 200 y los hombres que tienen sexo con hombre (HSH), ya que en esta población, el VPH se presenta entre el 75-94% de las lesiones precancerosas del canal anal (NIA) de alto grado, y en más del 80% del cáncer anal escamoso (INSP, 2018).

Por tal motivo, el objetivo de este estudio es analizar las características clínico-patológicas y moleculares de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) en una muestra de mujeres veracruzanas portadoras del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y transversal, realizado en las instalaciones de la Clínica de Coloscopia de la Facultad de Medicina Región Veracruz, Universidad Veracruzana.

Población: Mediante un muestreo intencionado se invitó a participar un grupo a pacientes femeninas VIH positivo (diagnóstico confirmado), de la zona conurbada Veracruz-Boca del Río, de entre 18 y 65 años de edad para la realización de colposcopia y toma de muestra citológica. No se incluyeron pacientes con complicaciones neurológicas o motoras que complicaran su deambulación o que mermen sus facultades mentales.

Recolección de datos: Posterior a la explicación del objetivo de la investigación y firma del formato de consentimiento informado, se realizó un interrogatorio y llenado de la historia clínica, donde se registró edad, ocupación, escolaridad, estado civil, hábitos de tabaquismo y alcoholismo, así como los antecedentes gineco obstétricos como son inicio de vida sexual activa, número de embarazos, número de parejas sexuales, método de planificación familiar, y prácticas sexuales de riesgo. Se les realizó colposcopia, toma de cepillado cervicovaginal para análisis molecular de virus VPH de alto riesgo (sub tipo 16,18 y Pool de alto riesgo), así como citología de base líquida a las pacientes con reporte positivo.

La recolección de muestras para colposcopia, biopsia líquida y prueba de molecular se realizó bajo los estándares médicos requeridos por la legislación nacional. Brevemente, se realizó una exploración visual de los genitales externos (monte de venus, clítoris, labios mayores y menores, introito, perineo y ano) en busca de cambios como úlceras, verrugas, lunares, pérdida de la solución de continuidad o tumores. Posterior a la colocación del espejo vaginal, se examinó el cuello uterino bajo visión colposcópica y se registraron los hallazgos (secreciones, úlceras, sangrados, etc.).

Sin limpiar el cérvix se introdujo un cepillo endocervical en la vagina para obtener material citológico para la prueba molecular y se colocó en el tubo recolector BD SurePath en menos de 5 segundos desde la toma hasta la fijación, se liberó el cepillo de la varilla dentro del recipiente, se tapó el frasco y procedió al embalaje, identificándolo con el código de barras correspondiente y se resguardó en refrigeración entre 2 y 8°C para su envío a un laboratorio de biología molecular y citología externo. Consecutivamente se limpió el cérvix con una torunda con solución salina para eliminar el exudado, se observaron las características vasculares y registraron los hallazgos. Posteriormente, se aplicó solución de ácido acético al 5% en cérvix y paredes vaginales y se registraron las reacciones en el epitelio que los recubre. Se tomó biopsia dirigida a las pacientes que presentaron áreas aceto-reactivas sospechosas de lesión epitelial.

Se registraron los hallazgos en la hoja clínica con base a los criterios de la clasificación de Rio, y las guías estandarizadas de colposcopia (AEPCC, 2018). Los hallazgos fueron entregados a las participantes, y las que requerían atención médica especializada fueron referidas a los respectivos servicios médicos de la secretaría de salud del estado de Veracruz.

El análisis molecular de VPH lo realizó un laboratorio externo siguiendo las especificaciones del proveedor (Sistema COBAS 4800, Roche), el cual utiliza el método de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, por medio de la detección de sondas fluorescentes, amplificando secuencias que codifican para proteínas de la cápside del VPH ubicadas en la región conservada L1. Como control interno se amplifica la secuencia de la β -globina (Canal 4, Cy5.5), y controles internos adicionales que validan resultados positivos y negativos. Los resultados se interpretan según el genoma viral detectado como: Pool Alto Riesgo (HR): Canal 1 (FAM) HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68; VPH 16: Canal 2 (HEX) HPV 16 y VPH 18: Canal 3 (JA270) HPV 18.

Análisis estadístico: Todos los datos recabados fueron concentrados en una hoja de Excel de manera consecutiva asignándoles clave y número progresivo para asegurar la confidencialidad de las usuarias. Los resultados descriptivos se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes para las variables cualitativas y en media \pm desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrada. Para efectos comparativos, se utilizaron los datos de la población general en los reportes del SUIVE de la secretaria de salud del estado de Veracruz por patologías encontradas. Todos los cálculos se realizarán con el paquete estadístico SPSS versión 26.0 para Windows. Se considerará significancia estadística un valor de $p < 0,05$.

Aspectos éticos: Este proyecto se llevó a cabo bajo los estándares éticos internacionales y nacionales, respetando los derechos humanos, confidencialidad y dignidad de las participantes. Así mismo, el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética y el Comité de investigación de la Facultad de Medicina.

RESULTADOS

Se evaluaron a 40 mujeres con diagnóstico confirmado VIH positivo, en un rango de edad de entre 20 a 65 años, la edad promedio fue de 41 ± 12 años. La mayor parte contaban con un nivel de educación de secundaria (45%) y solo dos participantes contaban con licenciatura (5%). Con respecto a su estado civil, se encontró que más del 50% vive con una pareja (40% en unión libre y 12.5% casada). Por otro lado, solo hubo 3 tipos de ocupación reportados, la mayor parte se dedican exclusivamente al hogar (62.5%), mientras que un 22.5% tienen un empleo formal y 15% se dedica al comercio. Adicionalmente, un 47.5% tenía un diagnóstico reciente de VIH (menor de 3 años) y el 27.5% más de 10 años con el diagnóstico (Tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de las mujeres participantes.

| N=40 participantes | n (%) |
|-----------------------------|----------------|
| Edad promedio | 41± 12.32 años |
| Rango de edad | |
| 18 a 25 | 5 (12.5) |
| 26 a 35 | 9 (22.5) |
| 36 a 49 | 15 (37.5) |
| ≥ 50 | 11 (27.5) |
| Nivel de educación | |
| Primaria. | 10 (25) |
| Secundaria | 18 (45) |
| Bachillerato | 10 (25) |
| Licenciatura | 2 (5) |
| Estado civil | |
| Soltera | 15 (37.5) |
| Unión libre | 16 (40) |
| Casada | 5 (12.5) |
| Viuda o divorciada | 4 (10) |
| Ocupación | |
| Hogar | 25 (62.5) |
| Empleada | 9 (22.5) |
| Comerciante | 6 (15) |
| Años con diagnóstico de VIH | |
| 1-3 | 19 (47.5) |
| 4-9 | 10 (25) |
| ≥10 | 11 (27.5) |

Con respecto a los antecedentes gineco-obstétricos, la edad media de menarca fue de 12 ± 2 años, con un rango de 9 a 17 años. Mientras que el inicio de vida sexual activa promedio fue 16 ± 3 años, con un rango de 9 a 24 años. Por otro lado, todas las pacientes habían tenido al menos una gestación, el número promedio fue 2 ± 1 , con un número de partos promedio de 2 ± 1 . Un total de 9 pacientes (22.5%) refirieron antecedente de abortos. Adicionalmente, 29 de las pacientes (72.5%) reportaron presentar un ciclo menstrual normal, mientras que 8 (20%) mencionaron haber presentado sangrado transvaginal y 15 (37.5%) mencionaron tener dispareunia. Fue inusual el uso de preservativos durante las relaciones sexuales (5%), sin embargo, un 65 % refieren usar algún método de planificación familiar, el más común fue la oclusión tubaria bilateral (OTB) (Tabla 2).

Tabla 2. Antecedentes gineco-obstétricos de las mujeres participantes.

| Característica | Promedio (DE) |
|----------------------------------|---------------|
| Menarca | 12±2 |
| Número de parejas sexuales | 4±2 |
| Inicio de vida sexual activa | 16±3 |
| Gestas | 2±1 |
| Partos | 2±1 |
| Cesáreas | n (%) |
| Ninguna | 20 (50) |
| 1 | 11 (27.5) |
| 2-3 | 8 (20) |
| Abortos | |
| Ninguno | 31 (77.5) |
| 1 | 7 (17.5) |
| 2-3 | 2 (5) |
| Normorreica | |
| Si | 29 (72.5) |
| No | 11 (27.5) |
| Dispareunia | |
| Si | 15 (37.5) |
| No | 25 (62.5) |
| Sangrado transvaginal | |
| Si | 8 (20) |
| No | 32 (80) |
| Método de planificación familiar | |
| Ninguno | 14 (35) |
| OTB | 19 (47.5) |
| Implante | 3 (7.5) |
| Preservativo | 2 (5) |
| DIU | 2 (5) |

DE: desviación estándar, OTB: Oclusión Tubaria Bilateral, DIU: dispositivo intrauterino.

Previo a la revisión colposcópica se les interrogó acerca del tiempo que había transcurrido desde su última revisión o citología cervical, encontrándose que el 80% (32) había tenido al menos una revisión en los últimos 3 años, el 12.5% (5) entre 4-6 años y 3 (7.5%) tenía más de 7 años sin revisión.

Al analizar las comorbilidades, se encontró una prevalencia de diabetes e hipertensión del 12.5% (5 pacientes cada uno), y dos pacientes presentaron ambas. Respecto al consumo de sustancias nocivas, se detectó una exposición baja al tabaquismo (7.5%), mientras que el consumo de alcohol fue del 25%.

En las pruebas moleculares, se encontró una prevalencia de 45% (18 muestras positivas) positivas a infección de VPH de alto riesgo (Figura 1a). Dentro de la población positiva a VPH, la mayor parte (13 pacientes, 72%) fueron positivas para Pool de alto riesgo (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), dos muestras fueron positivas a VPH-16 (11%), una a VPH-18 (11%) y dos pacientes presentaron infección con más de un tipo viral (VPH-18 + Pool) (8.3%).

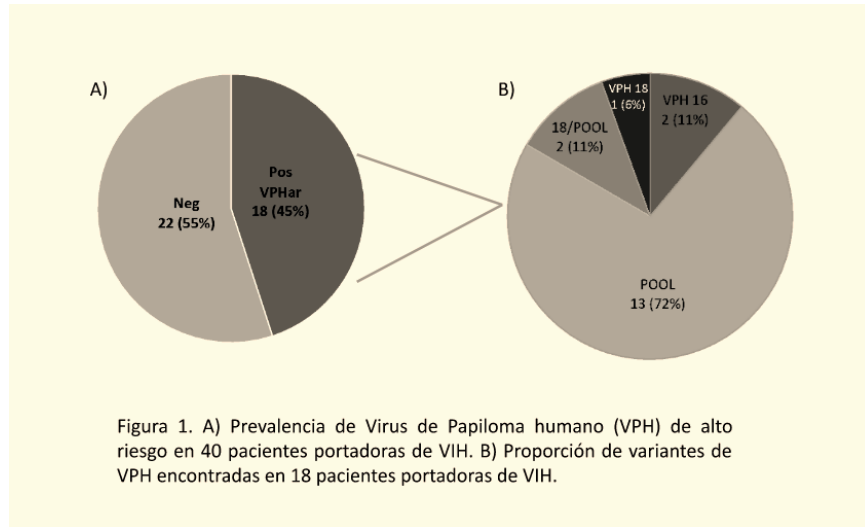


Figura 1. A) Prevalencia de Virus de Papiloma humano (VPH) de alto riesgo en 40 pacientes portadoras de VIH. B) Proporción de variantes de VPH encontradas en 18 pacientes portadoras de VIH.

Con respecto a la revisión por colposcopia, se encontró que 24 mujeres (60%) presentaron lesiones clínicamente relacionadas a VPH en el tracto genital inferior. En 5 casos se encontraron lesiones multicéntricas (12.5%), de cuales 4 casos fueron positivas para VPH de alto riesgo (3 Pool de alto riesgo y un caso a VPH-18). Se encontraron 18 casos de lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBG, 45%), y 1 caso de lesión intraepitelial de alto grado (LEIAG, 2.5%). También se identificó un paciente con neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA, 2.5%), un caso con cáncer cervicouterino invasor (2.5%), un caso de cáncer vulvar (2.5%), dos casos de condiloma vulvar (5%), una paciente con condiloma anal (2.5%) y un caso de molusco contagioso (Tabla 3).

Tabla 3. Hallazgos colposcópicos

| N=40 | n (%) | n (genotipo VPH-AR) |
|--|-----------|---------------------------------------|
| Sin alteraciones | 2 (5) | Neg |
| Alteraciones inflamatorias | 11 (27.5) | Neg |
| Eversión Glandular | 1 (2.5) | Neg |
| Atrofia epitelial | 1 (2.5) | Neg |
| *Datos perdidos | 1 (2.5) | Neg |
| LEIBG | 14 (35) | 8 (Pool), 2 (16), 2(18+Pool), 3 (Neg) |
| LEIBG + condiloma vulvar | 1 (2.5) | Pool |
| LEIBG + NIVA | 1 (2.5) | VPH 18 |
| LEIBG + condiloma vulvar y anal | 1 (2.5) | Pool |
| LEIBG + condiloma anal | 1 (2.5) | Neg |
| LEIAG + cáncer vulvar invasor + condiloma vulvar | 1 (2.5) | Pool |
| Cáncer cervicouterino invasor (CaCu) | 1 (2.5) | Pool |
| Condiloma vulvar (NIVU) | 2 (5) | 1(Pool), 1 (Neg) |
| NIVA | 1 (2.5) | Neg |
| Molusco Contagioso | 1 (2.5) | Neg |

LEIBG: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, LEIAG: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado, NIVA: Neoplasia intraepitelial de vagina, VPH-AR: Variantes de VPH de alto riesgo, Neg: negativo PCR VPH alto riesgo.

*Paciente con reporte inicial de colposcopia sin alteraciones, reporte de PCR negativa para VPH-AR pero reporte de citología de base líquida con lesión, no se pudo volver a revisar a la paciente por defunción.

A partir del análisis histológico de las 21 pacientes que se les tomo muestra para biopsia, se corroboraron 16 casos de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG), 2 casos lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG), un reporte de NIVA (neoplasia intraepitelial de vagina), un caso de cáncer cervicouterino invasor (CaCu), y un caso de carcinoma epidermoide de piel (Fig. 2Ay 2B).

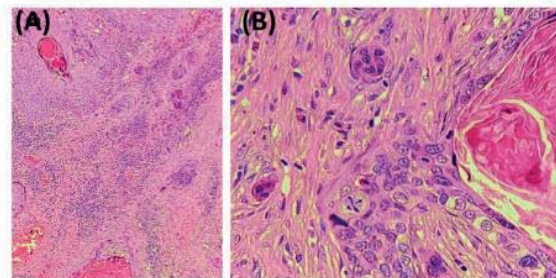


Figura 2. Carcinoma epidermoide invasor **A)** Nidos de células escamosa queratinizado, que infiltran el estroma con reacción desmoplásica e infiltrado de linfocitos peritumorales. (10x). **B)** Las células son grandes, pleomórficas con abundantes mitosis, que se observan de formas anormales, con división tetrapolar (40x).

De las pacientes con reporte de PCR positiva para VPH-AR se realizaron 24 citologías en base líquida. Se reportaron 29% negativos (7 casos), 50% casos con lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG), 2 (8%) casos con lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) y 1 caso (4%) ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado), 2 resultados (8%) se reportaron como muestras inadecuadas.

Al analizar los factores de riesgo mediante la prueba Chi cuadrada de Pearson, respecto a la ausencia o detección clínica de lesiones en el tracto genital inferior asociados a VPH, no hubo datos de asociación estadísticamente significativos al analizar las variables de antecedentes gineco-obstétricos, tabaquismo, alcoholismo, comorbilidades, y datos sociodemográficos. La única variable de riesgo con significancia estadística fue la detección de ADN viral de VPH de alto riesgo (VPH-AR) en la prueba de PCR ($p=0.0001$) con un OR de 3.5 (IC95% 1.780-6.883).

DISCUSIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es un agente infeccioso del tejido epitelial con alta relevancia clínica por su asociación con el desarrollo de lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cuello uterino (OMS, 2022a). Las pacientes portadoras de VIH, debido a la situación inmunológica deprimida presentan mayor riesgo de progresión a desarrollo del cáncer cervical (Bogale et al., 2020; Stier & Baranoski, 2008). Ha sido documentado que la infección por VIH está relacionada con la persistencia de infecciones por VPH con serotipos de alto riesgo de VPH y por lo tanto, con un rápido desarrollo de lesiones cervicales graves (CDC, 2022; OMS, 2022a; Stier & Baranoski, 2008).

En población de riesgo, como son las mujeres infectadas por el VIH, la búsqueda intencionada de lesiones asociadas a la infección por el VPH, combinando la colposcopia, citología, histología y las técnicas moleculares, ayudan incrementando la eficacia en la detección temprana y tratamiento de los cánceres relacionados con el VPH (OMS, 2020, 2022a; OPS, 2014; Stier & Baranoski, 2008).

Se ha reportado de manera consistente, que la prevalencia de citología cervical alterada, positividad a VPH-AR o infecciones por más de un subtipo viral, así como la prevalencia de cáncer ano-genital es más alta en población VIH positiva que en población general (Bogale et al., 2020; Dreyer, 2018; OMS, 2020, 2022a; Stier & Baranoski, 2008). En regiones de África donde la prevalencia de VIH es muy alta, se han reportando prevalencias de VPH de entre 89-98%, y para subtipos de alto riesgo (VPH-AR) de entre 75-85%. Sin embargo, la prevalencia de VPH en mujeres de población VIH negativas, también es más alta que la reportada a nivel mundial (67% contra 11.7%, respectivamente), por lo que se asume que la prevalencia de VPH también depende de la región, control y acceso a TAR para VIH y factores sociales de cada región (Bogale et al., 2020; Dreyer, 2018).

En la región centro/este de Italia se reportó una prevalencia de VPH de 48% en mujeres VIH positivas, y de 28% en la población de mujeres VIH negativas (Tartaglia et al., 2017). La región este de la India, reportó una prevalencia de 26.85% a VPH en mujeres VIH positivas (Chakravarty et al., 2016) y Brasil reportó una prevalencia de 63.3% en mujeres VIH positivo (Monteiro et al., 2021). En este estudio se encontró una prevalencia a VPH-AR de 45%, que es mayor a la prevalencia mundial en mujeres VIH negativo, y pero dentro del rango reportado para la población de mujeres VIH positivo.

Con respecto a la prevalencia en México, se ha reportado una prevalencia de infección por VPH de entre 9-40% en mujeres con citología normal, de entre 30-70% en mujeres con lesión epitelial escamosa de bajo grado y de 60 a 100% con lesiones de alto grado (Juárez-González K, 2020; Ochoa Carrillo, 2015). En el estado de Veracruz, durante el periodo de 2018-2022 se registró una prevalencia promedio de lesiones cervicales asociadas a VPH de 5.98%, y a nivel de la jurisdicción sanitaria No. VIII (JSVIII), en la cual se encuentra el municipio de Veracruz, se reportó una prevalencia promedio de 6.39% (fuente www.sicam.salud.gob.mx). La prevalencia de lesiones en el tracto genital inferior asociadas a infección por VPH encontrada en este estudio fue del 60%, de las cuales un 75% presentaron una infección cervical por VPH-AR, lo cual es significativamente más alta que los reportes a nivel estatal y jurisdiccional ($p=0.0001$).

Respecto a los genotipos virales, se ha reportado que en la población VIH positivo además del subtipo VPH-16 y VPH18, es frecuente encontrar otras variantes de riesgo (no frecuentes en población general), así como la presencia de varios subtipos de manera simultánea (Dreyer, 2018; Stier & Baranoski, 2008; Tartaglia et al., 2017). Una de las limitantes de este estudio es que no se llevó a cabo una genotipificación específica para cada virus de alto riesgo, por lo cual se debe continuar estudiando la población VIH positiva para determinar los genotipos más frecuentes, ya que según Ochoa-Carrillo y cols., en la región sur de México predominan los subtipos 16, 18, 31 y 58 (Ochoa Carrillo, 2015). En este estudio, la mayor prevalencia fue para el pool de alto riesgo (72.2%), el cual incluye los genotipos HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68; seguido de VPH 18/pool (11%), y VPH-16 (11%), y VPH-18 (6%). Como se puede apreciar, el VPH-18 estuvo presente en mayor número de muestras que el VPH-16 (4 vs 2). Esta información puede contribuir en las políticas de vacunación de esta población de riesgo, al seleccionar vacunas que incluyan los virus más frecuentes (Chakravarty et al., 2016; Monteiro et al., 2021; OMS, 2020).

Por otra parte, existen pocos reportes en México de datos de prevalencia y análisis clínico-patológico en población coinfectada VIH-VPH. En el año 2011, un estudio de una población que también incluyó 40 mujeres VIH positivas originarias del estado de Puebla, encontró una prevalencia promedio de VPH de 77.5%, y una prevalencia a VPH de alto riesgo similar a la encontrada en este estudio (48.4 vs 45, respectivamente) (Sánchez-Hernández, 2011).

Respecto a los factores de riesgo tanto para VPH como para VIH, como el inicio de la vida sexual, multiparidad, nivel socioeconómico, nivel de educación, edad, etc., (Chakravarty et al., 2016; Monteiro et al., 2021; Ochoa Carrillo, 2015) en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre la población positiva a VPH, esto probablemente debido al limitado número de participantes.

Además de la ya documentada relación de la infección persistente de VPH-AR y cáncer cervicouterino, la persistencia de VPH-AR es asociada también con diferentes tipos de cáncer en la región anogenital. Según una revisión realizada por Saidu R (2016), el cáncer de vulva es raro, representando entre el 3-5% de los tipos de cáncer ginecológicos, pero se ha reportado un aumento de la incidencia de éste en mujeres jóvenes en las últimas décadas. El cáncer de vulva procede de una lesión precursora, una neoplasia intraepitelial vulvar (NIVU)), pero a diferencia del cervicouterino, se ha estimado que solo un 40% de los casos de cáncer de vulva están asociados a VPH (uVIN, usual-type), y se caracteriza por presentar lesiones pigmentadas multicéntricas y multifocales que pueden estar asociadas con cáncer intraepitelial o invasivo de otras partes del tracto anogenital femenino inferior. Sin embargo, no hay suficientes estudios sobre la patogénesis, prevalencia, persistencia y progresión de cáncer de vulva en la coinfección VIH-VPH, pero la evidencia sugiere que hay un mayor riesgo de desarrollar cáncer de vulva o de tener recurrencias, si la infección por VIH se adquiere en edad temprana.

Por este motivo, se recomienda la atención multidisciplinaria y frecuente, atendiendo cualquier lesión en vulva en mujeres VIH positivas (INSP, 2018; Saidu, 2016). En este estudio, a pesar del limitado número de participantes, se encontró un caso de cáncer epidermoide invasor de piel en área vulvar. La paciente recibía tratamiento para VIH hace más de 10 años; inició con lesiones de tipo condilomatoso tratadas de manera conservadora por dermatología con tratamiento tópico a base de Ácido Tricloroacético al 60% con pobre respuesta, por lo que se decidió realizar fulguración de las lesiones con electrocauterio. El abandono del tratamiento y falta de seguimiento, tuvo como consecuencia que 5 años después la paciente presentara aumento del número de lesiones, y aumento tanto en extensión como tamaño, las cuales disminuían y aparecían de forma intermitente hasta la aparición de tumoración amplia que le incapacita de realizar sus actividades rutinarias.

Actualmente, las mujeres con VIH viven más tiempo debido a la mayor disponibilidad de terapia antirretroviral (TAR), lo cual también les confiere un alto riesgo de reactivación de la infección por VPH y un alto riesgo de progresar a cáncer cervical y otros tipos de cáncer genital (INSP, 2018). De ahí la importancia de concientizar en la población VIH positiva acudir a revisiones cada tres años como indica la normatividad nacional. En nuestro estudio al menos el 80% tuvo una revisión en los últimos tres años, aun así, el caso de CaCu encontrado reportó tener su última revisión dos años antes y resultado positiva a pool de alto riesgo.

En este estudio, se encontró en mujeres veracruzanas positivas a VIH, una prevalencia de lesiones cervicales asociadas a la infección por VPH de 60%, y una prevalencia de detección de VPH de alto riesgo (VPH-AR,) de 45%, ambas prevalencias fueron más altas que lo reportado en mujeres de población general, tanto a nivel estatal como jurisdiccional, pero similar a reportado en otras poblaciones de mujeres portadoras de VIH del país y dentro del rango de lo reportado internacionalmente.

Todas las mujeres con VPH de alto riesgo (VPH-AR) presentaron lesiones intraepiteliales en cérvix, encontrándose 5 casos con lesiones muticéntricas (12.5%). Es alarmante el hallazgo de lesiones de alto grado y cáncer encontrados en una muestra pequeña como la de este estudio. Resaltando la importancia del seguimiento y prevención en esta población por la susceptibilidad a una afectación a otras áreas del tracto genital inferior y la progresión más rápida a cáncer.

Los hallazgos de este estudio demuestran la necesidad de una vigilancia periódica no solo destinados a las lesiones del cérvix uterino si no a todas las comprendidas en el tracto genital inferior que, aunque si bien es cierto son menos frecuentes pueden llegar a ser igual de mortales e incapacitantes. El abordaje debe estar acompañado de pruebas moleculares y colposcopia, previniendo de esa forma el desarrollo de lesiones graves o cáncer, así como del monitoreo de genotipos que ayudan a determinar la efectividad de la vacuna disponible frente a los virus más frecuentes.

REFERENCIAS

1. AEPC, Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. (2018). AEPC-Guía: COLPOSCOPIA. ESTÁNDARES DE CALIDAD. Retrieved from http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPC_revista10-colposcopia-web.pdf.
2. Bogale, A. L., Belay, N. B., Medhin, G., & Ali, J. H. (2020). Molecular epidemiology of human papillomavirus among HIV infected women in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Virology*, 17(1), 179. doi:10.1186/s12985-020-01448-1
3. CDC, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2022). El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer. Retrieved from https://www.cdc.gov/spanish/cancer/hpv/basic_info/cancers.htm
4. Chakravarty, J., Chourasia, A., Thakur, M., Singh, A. K., Sundar, S., & Agrawal, N. R. (2016). Prevalence of human papillomavirus infection & cervical abnormalities in HIV-positive women in eastern India. *Indian J Med Res*, 143(1), 79-86. doi:10.4103/0971-5916.178614
5. Connect, E. (2019). Tipos de papilomavirus humanos y sus asociaciones con otras enfermedades. Retrieved from <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/tipos-de-papilomavirus-humanos-y-sus-asociaciones-con-otras-enfermedades>

6. de Sanjose, S., Brotons, M., & Pavon, M. A. (2018). The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 47, 2-13. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.015
7. Delgado, R. (2011). [Virological characteristics of HIV]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29(1), 58-65. doi:10.1016/j.eimc.2010.10.001
8. Dreyer, G. (2018). Clinical implications of the interaction between HPV and HIV infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 47, 95-106. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.08.011
9. INSP, Instituto Nacional de Salud Pública. Secretaria de Salud. (2018). Prevención y manejo de la infección por virus de papiloma humano en población que vive con el VIH (Primera edición ed.). Retrieved from https://www.insp.mx/resources/images/stories/2019/Docs/190607_978-607-511-174-2.pdf
10. Juárez-González K, P.-C. V., Martínez-Salazar M, Gordillo-Rodríguez S, Vera-Arzave C, Martínez-Meraz M, et al. (2020). Prevalencia del virus del papiloma humano oncogénico en pacientes con lesión cervical. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 58(3), 243-249.
11. Monteiro, J. C., Fonseca, R. R. d. S., Ferreira, T. C. d. S., Rodrigues, L. L. S., da Silva, A. R. B., Gomes, S. T., . . . Machado, L. F. A. (2021). Prevalence of High Risk HPV in HIV-Infected Women From Belém, Pará, Amazon Region of Brazil: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Public Health*, 9. doi:10.3389/fpubh.2021.649152
12. Ochoa Carrillo, F., Guarneros de Regil, DB., Velazco jiménez, MT. (2015). Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14(3), 157-163.
13. OMS, Organización Mundial de la Salud. (2020). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
14. OMS, Organización Mundial de la Salud. (2021a). Infecciones de transmisión sexual. Notas descriptivas. Retrieved from [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
15. OMS, Organización Mundial de la Salud. (2021b). VIH/SIDA. Notas descriptivas. Retrieved from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
16. OMS, Organización Mundial de la Salud. (2022a). Cáncer cervicouterino. Nota descriptiva. Retrieved from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
17. OMS, Organización Mundial de la Salud. (2022b). Cancer Today. Retrieved from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1

18. OMS, Organización Mundial de la Salud. (2022c). Temas de salud Infecciones de Transmisión sexual. Retrieved from https://www.who.int/es/health-topics/sexually-transmitted-infections#tab=tab_1
19. ONUSIDA, Organización Mundial de la Salud. (2021). Hoja Informativa ONUSIDA. Retrieved from https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
20. OPS, Organización Panamericana de la Salud. (2014). Diagnóstico de laboratorio de las infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Retrieved from https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/38597/9789243505848_spa.pdf
21. Saidu, R. (2016). Vulvar Cancer, HPV Infection, and HIV Status. *Curr Obstet Gynecol Rep*, 5, 196-202. doi:DOI 10.1007/s13669-016-0164-0
22. Sánchez-Hernández, J., Varela-Saavedra, O., Gómez-Linares, C., Islas-Díaz, G., Pezzad-Said, EB., Martínez-Herrera, JF., Torres-Escobar, ID., Rivera-Tapia, JA., Ortiz-Gutiérrez, F., Allard-Pineda, V. (2011). Relación entre VIH y VPH: Estudio de 40 casos. *Revista Médica de la UAS*, 2(2), 45-49.
23. Stier, E. A., & Baranoski, A. S. (2008). Human papillomavirus-related diseases in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*, 20(5), 541-546. doi:10.1097/CCO.0b013e3283094ed8
24. Tartaglia, E., Falasca, K., Vecchiet, J., Sabusco, G. P., Picciano, G., Di Marco, R., & Ucciferri, C. (2017). Prevalence of HPV infection among HIV-positive and HIV-negative women in Central/Eastern Italy: Strategies of prevention. *Oncol Lett*, 14(6), 7629-7635. doi:10.3892/ol.2017.7140.



**Revista Mexicana de Medicina Forense
y Ciencias de la Salud**