



VIH-VPH y su influencia en el conteo de células CD4

Sánchez-Hernández José Antonio,* Gutiérrez-Fernández Estrella del Carmen,*
Pérez y Terrón Rocío,† Cedillo-Ramírez Lilia,§ Rivera-Tapia José Antonio§

Palabras clave:

VIH, VPH, conteo de células CD4.

Key words:

HIV, HPV, CD4 cell count.

* Departamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

† Escuela de Biología de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

§ Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Correspondencia:
Dr. José Antonio Sánchez-Hernández
Departamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
13 Sur Núm. 2702, Col. Volcanes, 72410. Puebla, México.
E-mail: jart70@yahoo.com

Recibido:
01/03/2017

Aceptado:
22/03/2017

RESUMEN

El virus de la inmunodeficiencia humana continúa su propagación global con al menos 40 millones de individuos infectados alrededor del mundo. Por otra parte, el virus del papiloma humano es la infección viral sexualmente transmisible más común en el ser humano y se le considera el principal agente etiológico del cáncer cervical. En los últimos años se ha observado un incremento considerable de pacientes que adquieren estas enfermedades y más grave aún es que continúan reportándose más casos de pacientes que cursan con ambas enfermedades al mismo tiempo, lo que aumenta de manera sustancial la posibilidad de cambiar el curso clínico de las enfermedades convirtiéndose en un riesgo potencial de desarrollar otras patologías como el cáncer anorrectal y el cáncer cervical que se han vuelto las principales causas de muerte en México. Se ha demostrado también que padecer ambas enfermedades parece tener un efecto negativo en la inmunidad humana, puesto que se presentan marcados cambios durante el transcurso de estas afecciones, pues el conteo de las células CD4 se ve afectado. El objetivo del presente trabajo fue analizar pacientes que padecen tanto VIH como VPH y su influencia en el conteo de células CD4, ya que padecer ambas enfermedades puede cambiar el curso clínico de las mismas y afectar de manera significativa la inmunidad humana. Se investigaron 40 pacientes VIH positivas confirmadas por Western blot por el Hospital General del Sur de Puebla y el Laboratorio de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México, a quienes también se les realizó toma de células cervico-vaginales (Papanicolaou), dichas muestras fueron procesadas con la técnica de tinción de Papanicolaou modificado, además de tomarse muestras con *citobrush* para realizar PCR y determinar qué tipos de VPH coexistían con VIH. Asimismo, se les realizó conteo de células CD4 para su posterior análisis y comparación. Se reportaron cinco pacientes positivas a VPH con valores de células CD4 dentro de los límites normales, nueve pacientes negativas a VPH con disminución del conteo de células CD4, 26 pacientes positivas a VPH con disminución del conteo de células CD4 y 12 pacientes positivas a VPH revelaron la presencia de coilocitos en la citología exfoliativa. En conclusión, las pacientes que padecen ambas enfermedades, tienen mayor tendencia a sufrir una baja significativa en la inmunidad celular a pesar de la terapia retroviral, lo que las hace susceptibles a adquirir otras patologías, ya que un conteo inferior a 200 células CD4 por mL revela un daño sustancial en el sistema inmunitario.

ABSTRACT

HIV continues its global spread to at least 40 million people infected worldwide. Moreover, the human papilloma virus is the most common sexually transmitted viral infection in humans and is considered the major etiologic agent of cervical cancer. In recent years there has been a considerable increase in patients who get these diseases and more serious still that continue reporting more cases of patients presenting with both diseases at the same time, which significantly increases the possibility of changing the course clinical disease becoming a potential risk for the development of other diseases such as anorectal cancer and cervical cancer that have become major causes of death in Mexico. It has also been shown to have both diseases seems to have a negative effect on human immunity as noteworthy changes occur during the course of these conditions as the CD4 count is affected. The objective of this work was analyze patients with both HIV and HPV and its influence on CD4 cell count as the developing both diseases can change the clinical course of the same and significantly affect human immunity. Forty HIV positive patients confirmed by Western blot by General Hospital, Puebla and Cellular Biology Laboratory of Medicine Faculty of Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México; to which were also made making cells were investigated cervical-vaginal (Pap), the samples were processed with the technique of modified Papanicolaou stain, plus citobrush samples taken for RC and determine what types of HPV coexisted with HIV. They were also made to CD4 cell count patients for further analysis and comparison. Five HPV-positive and CD4 values within normal limits 9 HPV-negative patients and decreased CD4 counts and 26 HPV-positive patients with decreased CD4 cell count patients and 12 HPV-positive patients revealed the presence of koilocytes in exfoliative cytology. In conclusion, we conclude that patients with both diseases are more likely to suffer a significant drop in cellular immunity despite retroviral therapy and makes them susceptible to other diseases and acquire a lower count to 200 CD4 cells per cubic mL reveal significant damage to the immune system.

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa su propagación global con al menos 40 millones de individuos infectados alrededor del mundo, de los cuales más de la mitad son mujeres. Por otra parte, el virus del papiloma humano (VPH) es la infección viral sexualmente transmisible más común en el ser humano y el principal agente etiológico de cáncer anogenital causante de cerca de 95% de todos los casos de cáncer cervical. Se han identificado más de 200 tipos de VPH, de los cuales aproximadamente 40 pueden infectar al ser humano por vía sexual a través del contacto de lesiones infectadas.¹⁻³

El VIH es un retrovirus de la familia de los lentivirus, dentro del núcleo viral se encuentran las proteínas p24, p7/p9, dos copias de ARN genómico viral y las enzimas proteasa, transcriptasa inversa e integrasa que ayudan a mejorar su replicación viral, este virus afecta diferentes células de la respuesta inmunitaria, ya sea como consecuencia directa o indirecta de la infección por múltiples mecanismos que incluyen, entre otros, la inducción de apoptosis mediada por varias proteínas virales solubles (Nef, Tat, Vpu, Vif), la muerte celular secundaria al estado de hiperactivación inmunológica inducido por esta infección, la formación de sincitios y el daño progresivo de los órganos linfoides primarios y secundarios.⁴⁻⁷

Es de esperarse entonces que mujeres VIH-positivas estén predispuestas a adquirir otra enfermedad de transmisión sexual, debido a que modifica su presentación clínica, curso, complicaciones y respuesta a los tratamientos convencionales además de la inmunosupresión que produce, predisponiendo a las mujeres a complicaciones ginecológicas.⁸

Por otra parte la organización del genoma de VPH consta de una región temprana E (*early*), una región tardía L (*late*) y una región larga de control L (*long control region*). El L1 codifica la proteína principal de la cápside y el gen L2 codifica una proteína secundaria. Otras proteínas codificadas por los genes del virus son E1 y E2 que regulan la replicación del ADN viral, la propia expresión de los genes y las proteínas E6 y E7, las cuales inactivan el p53 supresor de tumores.³

El VPH se clasifica por su localización en cutáneo y mucoso o por su riesgo oncogénico en alto, medio o bajo grado. Los considerados de bajo riesgo son los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81; mientras que los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 son considerados de alto riesgo.⁵⁻⁹

Es reconocido que la infección por VIH está relacionada con la persistencia de infecciones por VPH

con serotipos de alto riesgo y por lo tanto con lesiones cervicales graves, por lo que padecer VIH con serotipos de alto riesgo de VPH induce a padecer tipos de cáncer cervicales más invasivos.¹⁰⁻¹²

Padecer ambas enfermedades lleva a las pacientes a un cambio radical en su organismo, puesto que podemos referir que desde la fase aguda de la infección por VIH-1 se activa una respuesta específica de LTh contra este virus; no obstante, esta respuesta no es efectiva para controlar la infección y se va perdiendo gradualmente a medida que va dándose la eliminación de estas células; sin embargo, hay evidencias clínicas que sugieren que la respuesta dependiente de las células T CD4+ puede ser eficiente para controlar la infección o la replicación de VIH-1 en algunos individuos.¹³

Cursar con ambas enfermedades ha demostrado que afecta la inmunidad de cierta manera, ya que el conteo de las células CD4 puede afectar la asociación entre VPH y VIH, pues en mujeres VIH positivas con severa inmunosupresión (cuenta de CD4 por debajo de $200 \times 10^6/L$) se observa una mayor proporción de casos positivos para algún tipo de VPH en comparación con aquellas pacientes que presentan conteos de células CD4 más altos. A su vez la patogenicidad mostrada por VPH también se ve modificada por la supresión inmunológica causada por VIH, pues la inmunosupresión podría permitir un aumento en la replicación viral, por lo que en las pacientes que padecen ambas enfermedades no sólo su inmunidad se ve afectada sino que también son cinco veces más propensas a padecer neoplasias del tracto genital inferior.^{8,9}

Un aspecto importante en las mujeres que presentan la coinfección de VIH con VPH es que la progresión de la infección por VIH está marcada por un decremento de las células CD4 incrementando la carga viral de VIH muy asociada a la persistencia de VPH y a las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL). Otros cambios en la población general a nivel de la inmunidad que pueden presentarse al padecer ambas enfermedades son los asociados a un infiltrado leucocitario asociado a una función disminuida de los linfocitos T citotóxicos y una baja en la regulación de CD25 activados (a nivel de la cadena α del receptor IL-2R α para IL2) además de un decremento en la proporción de células CD4 con una proporción de CD4/CD8 preservada.¹⁰

Por otro lado la respuesta inmunitaria a VPH no se conoce del todo, aunque una vez establecida la infección se sabe que la respuesta inmunitaria es mediada por células, la infección puede erradicarse o mantenerse en un estado de latencia. Con la pérdida de la respuesta inmunitaria debido a la infección por VIH, la inmunidad específica a

VPH se ve disminuida, activando la replicación de VPH. La información obtenida también sugiere que los mecanismos para el incremento en los niveles de anticuerpos para VPH son diferentes en mujeres VIH positivas respecto a las VIH negativas.¹¹

Otro aspecto relevante es la capacidad de VPH para evadir la vigilancia inmunitaria cambiando la polarización de las células Th, disminuyendo la expresión del complejo principal de histocompatibilidad clase I y reduciendo la función de las células presentadoras de antígeno intraepiteliales, lo cual puede causar una falta de polarización de Th1 desde el inicio de la infección por VPH. Esto provoca un cambio en la producción de IL 4, IL-6 e IL-10. De forma similar, la progresión de la infección por VIH al desarrollo de SIDA se ha asociado a la polarización del análisis de Th2 en las secreciones cérvico-vaginales, las cuales podrían contribuir a la persistencia de la infección por VPH.¹⁰

En cuanto al tratamiento se sabe que cuando existen ambas enfermedades, el tratamiento y las recurrencias de VPH están relacionados con la cuenta de CD4, pues

restaurar la inmunocompetencia podría elevar la cuenta de los mismos. La terapia antirretroviral también se le ha asociado a regresión de lesiones de VPH.¹²

El objetivo de la presente investigación fue analizar pacientes que padecen tanto VIH como VPH y su influencia en el conteo de células CD4.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se investigaron 40 pacientes VIH positivas confirmadas por la técnica Western blot en el Hospital General del Sur de Puebla, México a quienes se les tomaron muestras con *citobrush* para realizar PCR y determinar qué especies virales de VPH coexistían con VIH, el material obtenido fue transportado en una solución tampón TE (Tris-HCl y ácido etilendiaminotetraacético en pH de 8), la identificación de genotipos de VPH se efectuó mediante PCR utilizando los siguientes *primers*: MY09/11 y GP5 + /GP6 y se usaron *primers* para el gen de la actina como control interno. Los productos de PCR fueron separados por electroforesis en gel de agarosa al 2% y se

Cuadro I. Reacción en cadena de la polimerasa en el virus del papiloma humano y conteo de células CD4.

Caso	VIH positivas	Conteo de células CD4/mL cúbico	PCR para VPH	Caso	VIH positivas	Conteo de células CD4/mL cúbico	PCR para VPH
1	+	282	Negativo	21	+	70	Positivo
2	+	485	Positivo	22	+	103	Positivo
3	+	388	Positivo	23	+	104	Positivo
4	+	580	Positivo	24	+	161	Positivo
5	+	102	Positivo	25	+	132	Positivo
6	+	65	Positivo	26	+	258	Positivo
7	+	410	Positivo	27	+	317	Negativo
8	+	175	Positivo	28	+	602	Positivo
9	+	22	Positivo	29	+	180	Positivo
10	+	405	Positivo	30	+	160	Negativo
11	+	127	Positivo	31	+	503	Positivo
12	+	280	Positivo	32	+	255	Positivo
13	+	506	Positivo	33	+	655	Positivo
14	+	481	Positivo	34	+	146	Negativo
15	+	294	Negativo	35	+	60	Positivo
16	+	380	Positivo	36	+	364	Negativo
17	+	30	Positivo	37	+	63	Negativo
18	+	16	Positivo	38	+	208	Positivo
19	+	521	Negativo	39	+	76	Positivo
20	+	726	Negativo	40	+	744	Positivo

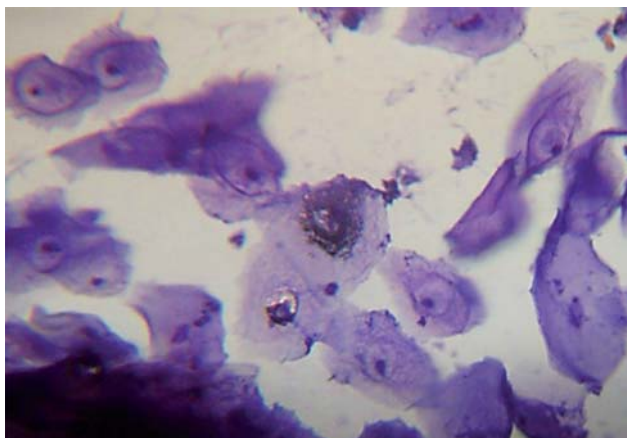


Figura 1. La citología reveló en algunas pacientes presencia de coilocitos, representativos de infección por VPH (40X).

visualizaron bajo luz ultravioleta, los productos de PCR fueron secuenciados en un secuenciador AbiPrism 310 (Applied Biosystems) utilizando GP5+ como *primer* en todas las reacciones de secuenciación. Las secuencias obtenidas fueron alineadas y comparadas con la base de datos Genbank:

http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PROGRAM=blastn&BLAST_PROGRAMS=megaBlast&PAGE_TYPE=BlastSearch&SHOW_DEFAULTS=on&LINK_LOC=blasthome.

Los datos fueron analizados con el Software SPSS, versión 9.0 (SPSS Inc., Chicago, IL EUA). El genotipaje se llevó a cabo en las instalaciones del Laboratorio de Biología Molecular Diagnóstica (BIMODI), Querétaro, México. También se realizó conteo de células CD4 a todas las pacientes para su posterior comparación y análisis. A todas las pacientes se les realizó citología exfoliativa de control que reveló en algunos casos coilocitos típicos propios de VPH, aunque su descripción escapa a los objetivos de la presente investigación.

RESULTADOS

A 40 pacientes que resultaron positivas a VIH por Western blot se les aplicó un interrogatorio ginecológico, posteriormente se realizó la recolección de células para Papanicolaou, acto seguido se tomó una segunda muestra con *citobrush* para efectuar PCR; si tomamos en cuenta que los valores normales en el conteo de células CD4 es entre 500 y 1,500 células por mililitro cúbico, los re-

sultados que se obtuvieron fueron los siguientes: cinco pacientes positivas a VPH y con valores de células CD4 dentro de los límites normales, nueve pacientes negativas a VPH con disminución del conteo de células CD4, 26 pacientes positivas a VPH con reducción en el conteo de células CD4 (*Cuadro 1*) y 12 pacientes positivas a VPH revelaron la presencia de coilocitos en la citología exfoliativa (*Figura 1*).

DISCUSIÓN

Cabe destacar que todas las pacientes diagnosticadas con VIH están recibiendo terapia retroviral. De acuerdo con los resultados obtenidos en 26 pacientes (65%) positivas a VPH se observó una baja significativa en el conteo de células CD4, ya que sólo cinco (12.5%) de ellas obtuvieron valores dentro del rango normal del conteo de células CD4; sin embargo, nueve resultaron negativas a VPH y también su conteo de células CD4 resultó disminuido.

Debido a que las células CD4 (también conocidas como T-4) son un tipo de linfocito y forman parte importante del sistema inmunológico, puesto que dirigen el ataque contra infecciones, su baja afecta al paciente y lo hace susceptible al ataque de otras infecciones como la neumonía por pneumocistosis, toxoplasmosis o criptococosis, entre otras. De acuerdo con los resultados obtenidos sugerimos que las pacientes que padecen ambas enfermedades tienen mayor tendencia a sufrir una baja significativa en la inmunidad celular pese a la terapia antirretroviral y las hace susceptibles a adquirir otras patologías, ya que un conteo inferior a 200 células CD4 por mililitro revela un daño sustancial en el sistema inmunitario.^{12,13}

REFERENCIAS

1. Ayers LW, Silver S, McGrath M, Orenstien JM. The AIDS and cancer specimen resource: role in HIV/AIDS scientific discovery. *Infect Agent Cancer*. 2007; 2: 2-7.
2. Ng'andwe C, Lowe JJ, Richards PJ, Hause L, Wood C, Angeletti PC. The distribution of sexually-transmitted human papillomaviruses in HIV positive and negative patients in Zambia. *Africa. BMC Infect Dis*. 2007; 7: 67-77.
3. Sirera G, Videla S, Herranz P, Corzo-Delgado JE. Virus del papiloma humano y virus de la inmunodeficiencia humana/sida. *Enf Infec Microbiol Clin*. 2006; 24 (Supl 2): 40-46.
4. Clarke B, Chetty R. Postmodern cancer: the role of human immunodeficiency virus in uterine cervical cancer. *Mol Pathol*. 2002; 55: 19-24.
5. Zarco OC, Postigo LC, Llamas MR, Suárez MA, Picazo de la Garza J, Castaño SE y cols. Detección y tipado de Papilomavirus humano en raspados de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifiliogr*. 2003; 94: 17-23.
6. Hameed M, Fernandes H, Skurnick J, Moore D, Kloser P, Heller D. Human papillomavirus typing in HIV-positive women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2001; 9: 89-93.

7. Sánchez HJ, Varela SO, Gómez LC, Islas DG, Pezzad SE, Martínez HJ et al. Relación entre VIH y VPH estudio de 40 casos. *Revista UAS*. 2011; 2: 45-49.
8. Sobel JD. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. *Clin Infect Dis*. 2000; 31: 1225-1233.
9. Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins C. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract. *CMAJ*. 2003; 169: 431-434.
10. Gonçalves MA, Soares EG, Donadi E. The influence of human papillomavirus type and HIV status on the lymphomononuclear cell profile in patients with cervical intraepithelial lesions of different severity. *Infec Agent Cancer*. 2009; 4: 11-16.
11. Villanueva P, Díaz P, Guido M, Rangel A, Sotelo R, García-Carranca A. Prevalencia de virus de papiloma humano de alto riesgo en el epitelio anal de hombres VIH positivos. *Bioquímica*. 2002; 27: 94-102.
12. Höpfel R, Petter A, Thaler P, Sarcletti M, Widschwendter A, Zangerle R. High prevalence of high risk human papillomavirus-capsid antibodies in human immunodeficiency virus-seropositive men: a serological study. *BMC Infect Dis*. 2003; 3: 6.
13. Montoya GCJ, Moreno FE, Rugeles LT. Reacciones y alteraciones del sistema inmune durante la infección por el VIH-1. *Infectio*. 2006; 10: 250-265.

www.medigraphic.org.mx