

## Relación de la infección por VIH en pacientes con lesiones preinvasoras de cérvix asociadas a VPH

Luis E. Téllez G.<sup>1</sup>, Silvana A. Vielma A.<sup>1</sup>, Saberio A. Pérez L.<sup>1</sup>, José A. Mendoza<sup>1</sup>,  
Noraida del C. Mosqueda<sup>1</sup>, Paulina C. Castillo<sup>2</sup>, Maria E. Noguera<sup>2</sup>, Maritza D. de Muñoz.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Los Andes, y de Salud Pública del Estado Mérida

Ministerio de Salud – Universidad de Los Andes, Unidad de Larga Estancia. Mérida,

<sup>2</sup>Departamento de Obstetricia y Ginecología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida

Recibido Marzo 15, 2007. Aceptado Abril 17, 2007

### RELATIONSHIP OF HIV INFECTION IN PATIENTS WITH PREINVASIVE CERVICAL LESIONS ASSOCIATED WITH HPV

#### Resumen

La infección por VIH en mujeres se ha identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias en cuello uterino asociadas a la presencia del virus papiloma humano (VPH). Es así como desde el año 1993 el cáncer cervical se considera como una de las enfermedades que define al síndrome de inmunodeficiencia adquirida en mujeres VIH (+). En este estudio, se determinó la relación de la infección por VIH en el seguimiento de las lesiones intraepiteliales (LIE) en mujeres infectadas por el VPH y que recibieron tratamientos para sus lesiones cervicales, en un periodo de tres años y que acudieron a la consulta de la Unidad de VIH-SIDA y Ginecología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. El tipo de estudio utilizado fue el de cohorte con grupo control. Se llevó a cabo la recolección de datos epidemiológicos, evolución clínica y tratamiento aplicado. Se estudiaron 25 pacientes seropositivas para VIH (casos) y 30 pacientes seronegativas para VIH (controles), ambos grupos con lesiones preinvasoras de cérvix asociadas a VPH. Se les realizó exámen ginecológico, citología, colposcopia, prueba de Hinsellman, de Schiller, biopsia *punch*, y detección y tipificación de VPH mediante técnicas de biología molecular. Los resultados obtenidos indican que las pacientes VIH (-) tratadas tienen una mejoría superior de las LIE positivas para VPH, que las VIH (+) tratadas; el grado de avance de lesiones citológicas fue mayor en las pacientes VIH (+) tratadas ( $p < 0,005$ ) con respecto a las pacientes VIH (-) tratadas. En las mujeres VIH (+), se demostró una relación importante entre los niveles de linfocitos TCD4+, carga viral para VIH y presencia de VPH de alto riesgo oncogénico.

#### Abstract

*In women, HIV infection had being identified as a risk factor of cervical carcinoma development associated with human papilloma virus (HPV) infection. Since 1993, cervical cancer became part of the acquired immunodeficiency syndrome associated-diseases in HIV (+) women. The objective was to define the relationship between HIV infection and the evolution of intraepithelial lesions (TIED) in women with HPV cervical infection. This study was performed in women previously treated for their cervical lesions by the Department of Gynecology of the Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Venezuela, during a three year period. The type of study used was a hospital cohort. The data related to epidemiological characteristics, clinical evolution and type of treatment applied were collected in each patient. Twenty-five cases of women seropositive for HIV and 30 women seronegative controls, both with preinvasive lesions associated with cervical HPV infection were studied. They were subjected to gynecological exam, cervical cytology, colposcopy, test of Hinsellman, test of Schiller, biopsy punch, VPH detection and typing. The results obtained showed that improvement in the intraepithelial lesion was bigger in HIV (-) HPV (+) treated patients, that those HIV (+) HPV (+) treated patients. Similar results were observed when the degree of evolution of the cytological lesions ( $p < 0,005$ ) were considered. In the HIV (+) women, there was a clear relationship between levels of TCD4+ lymphocytes, HIV viral load and high oncogenic risk-HPV.*

**PALABRAS CLAVE:** Infección por VIH; Infección por VPH, Lesiones preinvasoras de cérvix y VPH

**KEY WORDS:** HIV infection, HPV infection, cervical preinvasive lesions.

## Introducción

En la actualidad más de 42.000.000 de personas viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en su organismo y más de 20.000.000 han fallecido a causa del SIDA, de estas muertes casi el 50% corresponde al género femenino (1).

A nivel mundial se infectan unas 15.000 personas al día con el VIH, y las mujeres representan más del 40% de este total, constituyendo en la actualidad una cifra alarmante de nuevos casos diagnosticados de infección por este agente viral (2).

Una de las razones que explica la vulnerabilidad de las mujeres frente al VIH es biológica; la amplia estructura mucosa de la vagina y la alta concentración del virus presente en el semen ponen a la mujer en un mayor riesgo de adquirir el VIH durante una relación sexual sin protección (3, 4).

Se ha detectado el VIH en el cuello uterino y la vagina de mujeres seropositivas como virus libre y virión vinculado con células (5). Este hecho suele relacionarse con infección viral crónica y la presencia de neoplasias cervicouterinas mediadas por el virus del papiloma humano (VPH), lo que sugiere que puede ocurrir pérdida de continuidad del sistema inmunitario de la mucosa genital antes de la desregulación del sistema inmunológico (6).

La "zona de transformación" del cuello uterino, donde hay transición de células de revestimiento normal de un epitelio escamoso estratificado a un epitelio cilíndrico de una sola capa, es más vulnerable a la infección por el VPH posiblemente de alto riesgo oncogénico y, por tanto, es la localización donde se prevé que ocurrirá el cáncer cervicouterino. Las mujeres infectadas por VIH tienen de dos a tres veces más probabilidades, que las no infectadas, de detección de ADN del VPH en muestras cervicovaginales (5) y casi cinco veces más de lesiones intraepiteliales escamosas (LIE). No es de sorprender que la prevalencia de LIE en mujeres infectadas por VIH sea alta, comunicándose que va del 12 al 40 % (7, 8). La prevalencia de infección por VPH es significativamente mayor en mujeres infectadas con VIH (68 %) que en mujeres no infectadas (27%), estudiadas por métodos como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (9).

Las adolescentes son particularmente susceptibles, con tasas de prevalencia de LIE hasta

del 55%. Tanto LIE como las infecciones clínicamente evidentes por VPH se han vinculado con una cifra decreciente de linfocitos TCD4 (10). Además, las mujeres con cifras elevadas de ARN de VIH en plasma, tienen un mayor riesgo de infección cervicouterina por VPH, posiblemente de alto riesgo oncogénico y anomalías citológicas cervicouterinas (11, 12).

Aunque el riesgo de avance de la enfermedad cervicouterina en mujeres infectadas con VIH con LIE de bajo grado o NIC I es relativamente pequeño o de casi 14 a 20% al año (13, 14), el de enfermedad recurrente después del tratamiento en mujeres con neoplasia intracervical II o III alcanza 40 a 60% al año, y tiene relación con una cifra baja de células TCD4 (12).

La incidencia del carcinoma cervicouterino sigue siendo baja en mujeres infectadas por VIH, aunque la prevalencia de LIE es alta. No obstante, pudiera ser el cáncer más frecuentemente vinculado con el SIDA en mujeres infectadas por VIH en zonas con alta prevalencia de infección por VPH (15).

En la población general, las neoplasias de cuello uterino se asocian en un alto porcentaje de los casos (hasta un 80%) a la infección por VPH (16), especialmente los tipos 16, 18, 31, 33 y 35. Varios estudios epidemiológicos han demostrado que mujeres VIH positivas tienden a infectarse simultáneamente por múltiples tipos de VPH (17), los que persisten por más tiempo, y donde la prevalencia de LIE es mayor, al igual que la progresión de bajo a alto grado de malignidad, y la probabilidad de recaídas después de terminado el tratamiento para las neoplasias intracervicales II o III (17).

La infección por VIH en mujeres y su relación con lesiones preinvasoras de cérvix asociadas a la presencia de VPH ha ido en aumento, representando la coinfección con estos dos agentes virales uno de los problemas de salud más importantes, debido al poderío oncogénico del VPH y su potenciación con la inmunodeficiencia que facilita o acelera el desarrollo de neoplasia a nivel del tracto genital (1).

Por esta razón, conocer la prevalencia de esta relación, así como los eventos que se desarrollan a causa de la coinfección con estos dos virus, y la evolución que las pacientes muestran ante el tratamiento aplicado, puede aportar pautas en relación a la creación de protocolos de manejo en la mismas, en cuanto a metodología diagnóstica, uso de la citología, colposcopia, biopsia, biopsia cono y

detección y tipificación del VPH mediante la utilización de métodos de biología molecular.

## Material y Métodos

Se realizó un estudio de cohorte con grupo control para conocer la relación de la infección por el VIH en mujeres con lesiones preinvasoras de cérvix asociadas a VPH tratadas durante tres años, las cuales se compararon con un grupo control de mujeres seronegativas para VIH con lesiones preinvasoras de cérvix asociadas a VPH y que se trataron de manera similar. Se realizó la recolección de datos en un formato diseñado para tal fin. Se estudiaron 25 mujeres seropositivas para VIH que acudieron al programa regional de SIDA (casos), las cuales se compararon con 30 mujeres seronegativas para VIH (controles), ambos grupos portadoras de VPH y con neoplasias intraepiteliales cervicales que fueron tratadas. Los criterios de inclusión para los casos fueron: edad reproductiva, seropositividad para la infección por VIH, presencia de LIE asociadas a VPH, asistencia a los controles sucesivos, realización de tratamiento adecuado para las LIE asociadas a VPH. Los criterios de exclusión fueron: inasistencia a las consultas de seguimiento periódico, embarazo, estado de inmunosupresión diferente al VIH, presencia de lesiones premalignas de cervix sin VPH. Los criterios de inclusión para los controles fueron: edad reproductiva, seronegatividad para infección por VIH, lesiones intraepiteliales asociadas a VPH, asistencia periódica a las consultas de seguimiento, tratamiento adecuado para las LIE asociadas a VPH. Como criterios de exclusión se aceptaron: seropositividad para la infección por VIH, inasistencia a las consultas de seguimiento, ausencia de LIE asociadas a VPH. Una vez obtenida la aprobación de los servicios asistenciales y por parte del comité de ética del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), se hizo la evaluación que consistió en la revisión de historias clínicas y elaboración del examen clínico ginecológico un día de la semana, cada 3 y 6 meses. La evaluación clínica incluyó la descripción macroscópica de los genitales externos, toma de muestra para citología cervical mediante uso de espátula de Ayre y cepillo endocervical (*cytobrush*), la cual se procesó por la técnica de Papanicolau, expresando los resultados

de acuerdo a la clasificación de Bethesda 2001. La colposcopia se realizó con colposcopio marca Olympus, realizando las pruebas de Hinsellmam y de Schiller; los resultados se expresaron de acuerdo a la clasificación internacional de colposcopia y patología cervical (Roma 90). A toda paciente con citología y/o colposcopia positiva para lesión cervical se le tomó biopsia con sacabocados (*punch*), y finalmente se realizó la detección y tipificación del VPH mediante la técnica de polimorfismo de longitud del fragmento de restricción (PCR-RFLP). El tratamiento de las lesiones premalignas se realizó según las pautas establecidas por el servicio de ginecología del IAHULA. Los datos obtenidos se transcribieron a una base de datos y se analizaron mediante el programa SPSS 10.0. Se realizaron las pruebas de rango con signo de Wilcoxon para muestras pareadas, para comparar la evolución de las mujeres entre consultas para las variables citología, colposcopia y biopsia, así como la prueba de Mann Whitney para muestras independientes, que comparan entre los tipos de mujeres VIH (+) y VIH (-) y las variables antes mencionadas.

## Resultados

La distribución por edad mostró que el 35% de las mujeres de ambos grupos tenían entre 26 y 45 años de edad. El 81,03% tuvo su primera relación sexual entre los 15-25 años, destacándose un 61% que inicio su relación sexual antes de los 20 años de edad; el 98,25% declaró haber tenido entre 1 y 4 compañeros sexuales. En relación al análisis de las LIE asociadas a VPH por estudio citológico en ambos grupos y durante las diferentes consultas, se observaron diferencias significativas para la tercera, cuarta, quinta y sexta consulta, con un valor de  $P(0,002)$ ,  $P(0,005)$ ,  $P(0,000)$  y  $P(0,002)$  respectivamente, entre pacientes VIH(+) y VIH(-); los rangos promedio indicaron que las pacientes VIH (-) con LIE asociadas a VPH tratadas, tuvieron menor grado de alteración citológica que las pacientes VIH (+) con LIE asociadas a VPH tratadas, cuando se evaluaron sus citologías en consultas sucesivas (Tabla 1). La tasa de mejoría en las pacientes VIH (-) tratadas fue de 30%-60%, con una tasa de avance de las lesiones entre 6,67% a 30%, mientras que para las VIH (+) la mejoría osciló entre 24%-53,85%, con una tasa de avance de las lesiones entre 11,54% a 40%, con

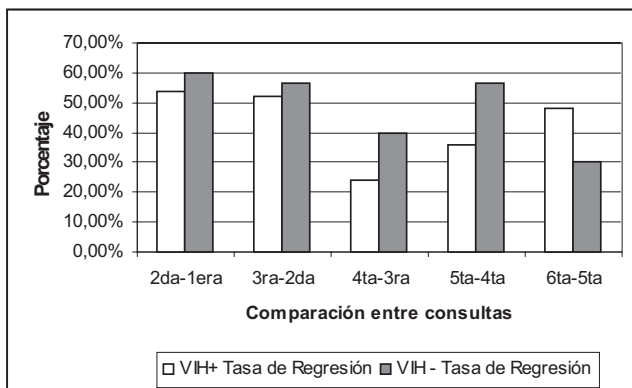
**Tabla 1. Prueba de Mann-Whitney para el análisis de las LIE asociadas a VPH por grado de reporte citológico en mujeres VIH (+) y VIH (-) durante las consultas. Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004.**

Rangos					
Citología	Tipo de paciente	Número	Rango promedio	Suma de rangos	
Citología 1era consulta	VIH+	26	28,50	741,00	
	VIH-	30	28,50	855,00	
	Total	56			
Citología 2da consulta	VIH+	26	30,79	800,50	
	VIH-	30	26,52	795,50	
	Total	56			
Citología 3era consulta	VIH+	25	35,20	880,00	
	VIH-	30	22,00	660,00	
	Total	55			
Citología 4ta consulta	VIH+	25	34,50	862,50	
	VIH-	30	22,58	677,50	
	Total	55			
Citología 5ta consulta	VIH+	25	36,80	920,00	
	VIH-	30	20,67	620,00	
	Total	55			
Citología 6ta consulta	VIH+	25	34,52	863,00	
	VIH-	30	22,57	677,00	
	Total	55			

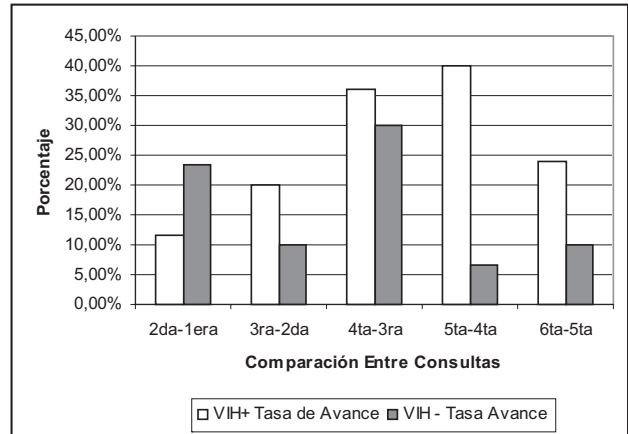
Estadísticos de contraste <sup>a</sup>						
	Citología 1era consulta	Citología 2da consulta	Citología 3era consulta	Citología 4ta consulta	Citología 5ta consulta	Citología 6ta consulta
U de Mann-Whitney	390,000	330,500	195,000	212,500	155,000	212,000
W de Wilcoxon	855,000	795,500	660,000	677,500	620,000	677,000
Z	,000	-,988	-3,079	-2,779	-3,843	-3,052
Sig. Asintót. (bilateral)	1,000	,323	,002	,005	,000	,002

diferencias significativas ( $P < 0,005$ ) (Figs 1 y 2).

<sup>a</sup> Variable de agrupación: Tipo de paciente

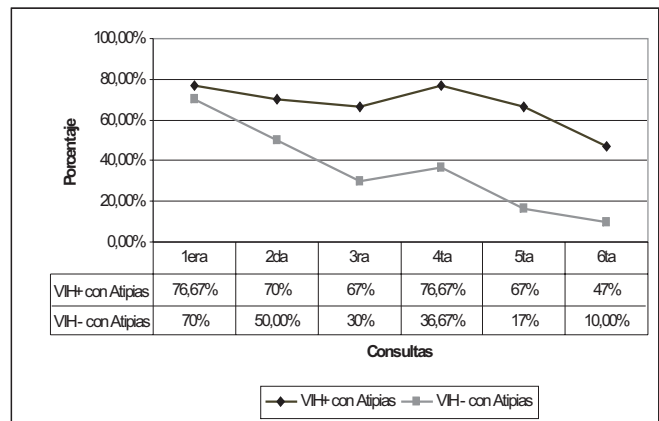


**Figura 1. Tasa de regresión de lesión citológica entre consultas según tipo de paciente. Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004.**



**Figura 2. Tasa de avance de lesión citológica entre consultas según tipo de paciente. Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004**

En relación a la colposcopia, la presencia en ambos grupos de atipias asociadas a VPH mostró diferencias significativas para la tercera, cuarta, quinta y sexta consultas con un valor de  $P(0,027)$ ,  $P(0,010)$ ,  $P(0,001)$  y  $P(0,021)$ , respectivamente, entre pacientes VIH (+) y VIH(-); los rangos promedio indicaron que las pacientes VIH (-) tratadas tuvieron menos presencia de atipias colposcópicas que las pacientes VIH (+) tratadas (Fig. 3).



**Figura 3. Comparación de las atipias colposcópicas entre consultas y según tipo de paciente. Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004**

El estudio de las biopsias de cuello uterino en pacientes VIH (+) mostró diferencias significativas en el grado de alteración entre la segunda y primera muestra tomadas; de 19 muestras se observó regresión en el grado de la biopsia en 11 de ellas, 5 muestras conservaron el grado de alteración y 3 mostraron avance de la lesión, lo que significa que en la mayor parte de estas pacientes se produjo una

regresión de las lesiones preinvasoras de cérvix asociadas a VPH (Tabla 2).

**Tabla 2. Prueba de Wilcoxon para el análisis del grado de alteración en las biopsias de cuello uterino en mujeres VIH (+). Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004.**

Biopsias	Rangos	Número	Rango promedio	Suma de rangos
2da Muestra - BIOPSIA vs. 1era muestra	Rangos negativos	11 <sup>a</sup>	7,64	84,00
	Rangos positivos	3 <sup>b</sup>	7,00	21,00
	Empates	5 <sup>c</sup>		
	Total	19		

<sup>a</sup> 2da muestra < BIOPSIA 1era muestra

<sup>b</sup> 2da muestra > BIOPSIA 1era muestra

<sup>c</sup> BIOPSIA 1era muestra = 2da muestra

Estadísticos de contraste <sup>b, c</sup>		2da muestra- BIOPSIA 1era muestra
Z		-2,094 <sup>a</sup>
Sig. (bilateral)	asintót.	,036

<sup>a</sup> Basado en los rangos positivos

<sup>b</sup> Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

<sup>c</sup> Tipo de paciente= VIH +

De igual modo en las pacientes VIH (-), de 16 muestras se observó regresión en el grado de la biopsia en 9 de ellas, 6 muestras conservaron el grado de alteración y 1 muestra exhibió avance de la lesión, evidenciándose una regresión de las lesiones preinvasoras de cérvix asociadas a VPH en la mayor parte de estas pacientes (Tabla 3).

**Tabla 3. Prueba de Wilcoxon para el análisis de las biopsias de cuello uterino en mujeres VIH (-). Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004.**

Biopsias	Rangos	Número	Rango promedio	Suma de rangos
2da Muestra - BIOPSIA vs. 1era muestra	Rangos negativos	9 <sup>a</sup>	5,83	52,50
	Rangos positivos	1 <sup>b</sup>	2,50	2,50
	Empates	6 <sup>c</sup>		
	Total	16		

<sup>a</sup> 2da muestra < BIOPSIA 1era muestra

<sup>b</sup> 2da muestra > BIOPSIA 1era muestra

<sup>c</sup> BIOPSIA 1era muestra = 2da muestra

Estadísticos de contraste <sup>b, c</sup>		2da muestra- BIOPSIA 1era muestra
Z		-2,573 <sup>a</sup>
Sig. (bilateral)	asintót.	,010

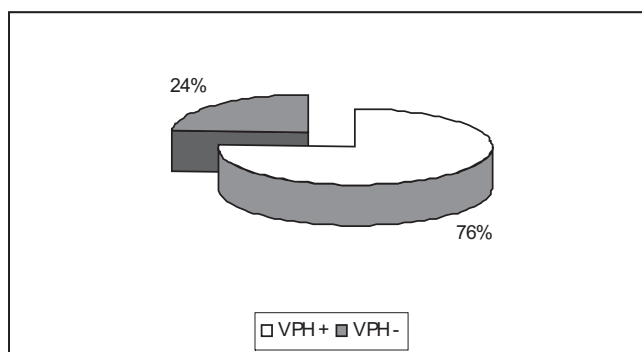
<sup>a</sup> Basado en los rangos positivos

<sup>b</sup> Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

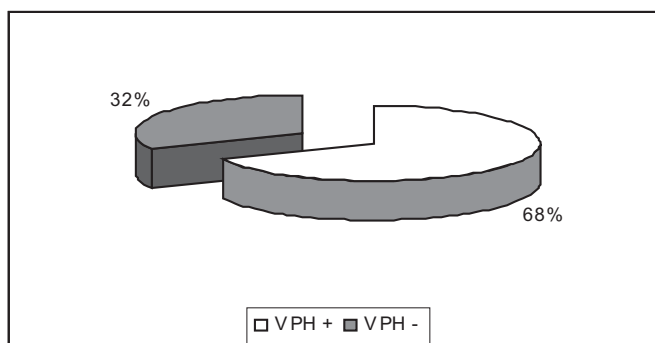
<sup>c</sup> Tipo de paciente= VIH -

La tasa de mejoría determinada por estudios histopatológicos (biopsia) entre ambos grupos VIH (+) y VIH (-), no presentó diferencias significativas.

La detección molecular para VPH mostró en el grupo VIH (+) un 76% de positivos y un 24% de negativos (Fig. 4); por otra parte, en el grupo VIH(-) se encontró un 68% de positivos y un 32% de negativos (Fig. 5).



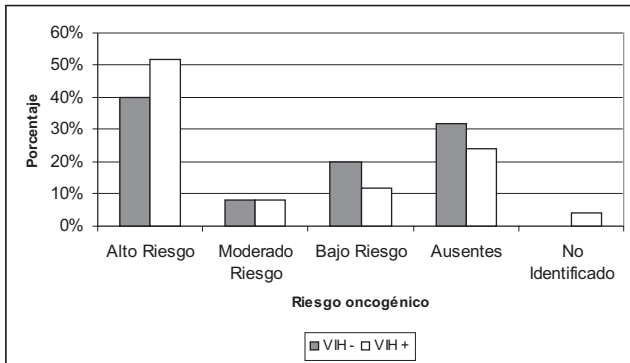
**Figura 4.** Distribución porcentual de muestras positivas y negativas para la detección molecular de VPH en pacientes VIH (+). Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004.



**Figura 5.** Distribución porcentual de muestras positivas y negativas para la detección molecular de VPH en pacientes VIH (-). Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004

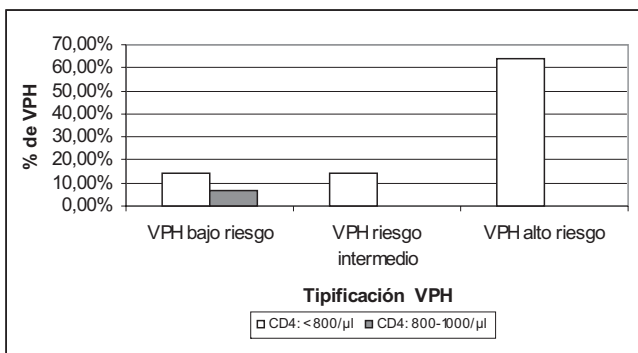


La relación porcentual según el riesgo oncogénico del VPH en pacientes VIH (+) y VIH (-) mostró un 52% para VPH de alto riesgo en el grupo VIH (+) y 40% en el grupo VIH (-) (Fig. 6).



**Figura 6.** Distribución porcentual de grupos de VPH según riesgo oncogénico en pacientes VIH (-) y VIH (+). Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004

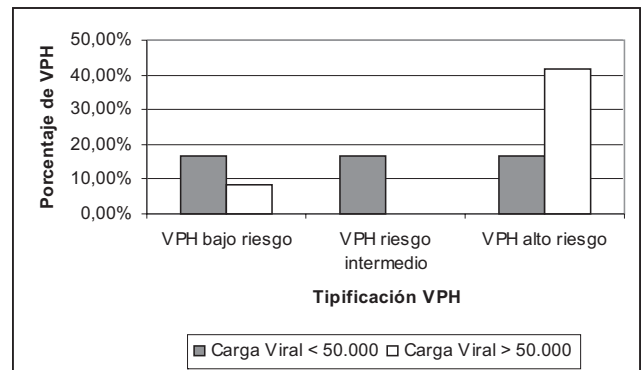
En las pacientes VIH (+) la presencia de VPH de alto riesgo oncogénico se relacionó de manera importante con niveles de linfocitos TCD4 < a 800 / µl de sangre (64,29%) y de estas, un 41% indicó una carga viral > 50.000 copias (Figs. 7 y 8).



**Figura 7.** Relación entre el nivel de linfocitos TCD4 circulantes y la tipificación por grupos de VPH según riesgo oncogénico en pacientes VIH (+). Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004

El análisis de homogeneidad permitió observar claramente la relación estrecha que se encontró en el grupo de pacientes VIH (+) entre los niveles de linfocitos TCD4 < 800/ µl en sangre, la presencia de VPH de alto riesgo oncogénico y una carga viral > 50.000 copias. En relación al tratamiento aplicado, el 32,70% de todas las pacientes recibieron métodos ablativos (electrocoagulación y excéresis), y un 10,9% de las VIH (-) no necesitaron tratamiento. De las VIH (+) 10,9% ameritaron posteriormente cono e

histerectomía y un 5,5 % de éstas pacientes requirieron de entrada métodos excisionales (cono por radiocirugía) e histerectomía abdominal.



**Figura 8.** Relación entre el nivel de carga viral de VIH y la tipificación por grupos de VPH según riesgo oncogénico en pacientes VIH (+). Servicio de Ginecología. IAHULA. Mérida. 2002-2004

### Discusión

La relación entre la infección por VIH y la evolución de las lesiones intraepiteliales de cérvix asociadas a VPH tratadas, es evidente, y se ha demostrado en este estudio. En los dos grupos estudiados, 25 pacientes con VIH (+) tratadas para LIE asociadas a VPH y las 30 pacientes VIH (-) tratadas para LIE asociadas a VPH, se evidenció con respecto a la edad, una frecuencia mayor en menores de 45 años de edad, hallazgo que se relaciona con reportes de la literatura mundial en la que se cita que la mayor parte de nuevas infecciones por VIH y casos de SIDA, así como de infecciones por VPH, se presentan en mujeres entre 20-30 años de edad (18-20). En este estudio, el inicio de las relaciones sexuales fue precoz, destacándose que mas del 60 % de las pacientes de ambos grupos iniciaron su actividad sexual antes de los 20 años, lo cual ha sido reportado por otros investigadores (21). Es posible que este hecho esté relacionado con infección y progreso del VIH y LIE asociado a VPH, ya que la inmadurez del cuello uterino actúa como asiento para la producción de lesiones cervicales de diversa índole, que asociado al estado de inmunosupresión puede empeorar el pronóstico. En mujeres infectadas por el VIH suele encontrarse LIE, y en general los trastornos son mas graves y frecuentes en aquellas con mayor inmunosupresión (22); por ello, este estudio se baso en la vigilancia

de la evolución de éstas lesiones post-tratamiento, a través de la utilización de una metodología diagnóstica dada por citología, colposcopia, biopsia, detección y tipificación de VPH por biología molecular, medición de niveles de linfocitos TCD4 circulantes y de la carga viral mediante el conteo de copias del material genético del VIH.

En mujeres VIH (+) y VIH (-) se han realizado investigaciones importantes de tipo multicéntrico, detectándose diferencias significativas para la presencia de LIE, NIC III y persistencia de la infección por VPH, con predominio en el grupo de pacientes infectadas por el VIH (23-25). En este estudio, las tasas de mejoría y avance en las pacientes VIH (-) con tratamiento para las LIE asociadas a VPH mostraron diferencias significativas con respecto a las VIH (+), observándose porcentajes de mejoría elevados que van desde un 40 % hasta un 62%, mientras que en el grupo VIH (-) se apreciaron menores porcentajes de avance de lesiones, con un rango entre 16% y 33%, resultados similares a los reportados por otros autores (26-29). La colposcopia demostró ser significativa para la presencia de atipias en ambos grupos, y esencial en la estimación de la evolución de las LIE asociadas a VPH post-tratamiento. En la literatura se define a la colposcopia como fundamental en grupos con mayor prevalencia de displasias, mujeres infectadas con VIH con diagnóstico de LIE y en quienes se demuestre la presencia de uno o varios tipos de VPH con riesgo oncogénico (29). En esta investigación, por biopsia no se identificó cáncer invasor, lo que coincide con reportes en la literatura que establecen que las mujeres infectadas con VIH, casi todas, hasta un 91%, presentan LIE de bajo grado (25), asimismo, en pacientes VIH (+) se demostró la mejoría lenta de los LIE asociadas a VPH debido a las alteraciones virus-hospedero que afecta la historia natural de las LIE (25). La coinfección del VIH con el VPH es sin duda uno de los problemas de salud más importantes, debido al poder oncogénico del VPH y su potenciación con la inmunodeficiencia, que facilita o acelera el desarrollo de neoplasias a nivel del tracto genital (30). Algunas investigaciones realizadas en mujeres han relacionado la infección por VIH con una mayor probabilidad de detección de VPH (dos a tres veces más) que en las no infectadas por VIH, y un mayor riesgo de desarrollar LIE (alrededor de

cinco veces más) (31). La literatura refiere que en mujeres seropositivas para VIH, los VPH tipo 16, 18 y 31 están asociados con mayor frecuencia a NIC (32). Estos reportes coinciden con los hallazgos de este estudio donde las pacientes VIH (+) mostraron la presencia de VPH con predominio del grupo de alto riesgo oncogénico. Asimismo, el grupo de mujeres VIH (+) con lesiones preinvasoras de cáncer de cérvix asociadas a VPH tratadas, exhibió una relación importante entre los niveles de linfocitos TCD4 circulantes  $< 800 /\mu\text{l}$ , carga viral para VIH  $> 50.000$  copias y la presencia de VPH de alto riesgo oncogénico. En otros estudios, el análisis multivariado en mujeres VIH (+) ha mostrado que la infección por VPH, VIH y el recuento de linfocitos TCD4 están independientemente asociados con NIC (22,33).

En conclusión, el seguimiento de las LIE asociadas a VPH tratadas en mujeres VIH (+) y VIH (-), permitieron evidenciar una tasa elevada de mejoría en las pacientes VIH (-) desde un 30% hasta un 60%, con una tasa de avance baja entre 6,67 % y 30 %, resultados que fueron significativos con respecto al grupo VIH (+); en este último grupo se observó una mejoría lenta debido a la inmunodeficiencia. En pacientes VIH (+) con lesiones premalignas asociadas a VPH tratadas, se demostró también una relación importante entre los niveles de linfocitos TCD4 circulantes, la cuantificación de la carga viral para VIH e infección con VPH de alto riesgo oncogénico. La detección y tipificación del VPH por métodos moleculares mostró en mujeres VIH (+) una mayor prevalencia de infección por VPH, y de ellos los de elevado riesgo oncogénico.

**Correspondencia:** Dr. Luis E. Téllez G.: Urbanización Terrazas del Sol, calle N° 3 casa N° 77, sector Campo Claro. Mérida. Teléfono: 0414-7474814, t e l e f a x : 0 2 7 4 - 2 4 0 3 5 4 5 / 3 1 5 1 . e-mail: letellezenator@gmail.com.

## Referencias

1. Maiman, M. 1997. Management of cervical neoplasia in HIV positive women. En Cotton, D y Watts, D.H., editors. The Medical Management of Aids in Women. Wiley-Liss, New York. 221-234.
2. Barre-Sinoussi, F. 1996. HIV as the cause of AIDS. Lancet 348:31-35.

3. Howard, M. 2001. Infección por virus de inmunodeficiencia humana y embarazo. *Clín. Obstét. Ginecol.* 2:157-166.
4. Burger, H, Weiser, B. 2001. Biología del virus de inmunodeficiencia humana-1 en mujeres y varones. *Clín. Obstét. Ginecol.* 2:127-133.
5. Al- Harthi, L., Landay, L. 2001. Infección del aparato genital femenino por virus de inmunodeficiencia humana: descamación viral e inmunidad de la mucosa. *Clín. Obstét. Ginecol.* 2:135-143.
6. Miller, C.J., Kong, D.W., Marthas, M., et al. 1992. Genital secretory immune response to chronic simian immunodeficiency virus (SIV) infection: A comparison between intravenously and genitally inoculated rhesus macaques. *Clin. Exp. Immunol.* 99: 520-526.
7. Carpenter, C.J.C., Mayer, K.H., Stein, M.D., et al. 1991. Human immunodeficiency virus infection in North American women : Experience with 200 cases and a review of the literature. *Medicine* 7: 307-325.
8. Clark, R.A., Brandon, W., Dunestre, J., et al. 1993. Clinical manifestations of infection with the human immunodeficiency virus in women in Louisiana. *Clin. Infect. Dis.* 17:173-177.
9. Lonky, N.M. 2002. Factores de riesgo relacionados con la aparición y mortalidad por cáncer cervicouterino invasor. Utilidad clínica e impacto en la prevención. *Clín. Ginecol. Obstet.* 4:809-833.
10. Juque, A., Deneter, L., Rauhert, R., et al. 1998. Prediction of cervical human papillomavirus infection and disease by magnitud of HIV-1 in plasma RNA level. 5Th Conferencie Retroviruses and Opportunistic Processes. Chicago. Abstract N° 258.
11. Assad, L.S., Riester, K., Fruchter, R.G., et al. 1998. HIV RNA level in a risk factor for abnormal cervical cytology. 5Th Conference Retroviruses and Opportunistic Processes. Chicago. Abstract N° 716.
12. Hillemanns, P., Ellesbreck, T.V., Me-Philips, S., et al. 1996. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cytology abnormalities in VIH seropositive women. *AIDS* 1:1641-1647.
13. Biggens, S.D., La Guardia, K.D. 1996. The natural history of low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix in women with human immunodeficiency virus infections: Evidence for an algorithm for management. XI international Conference on AIDS. Vancouver, B.C. Abstract N° 4138.
14. Klevens, R.M., Fleminy, P.L., Mays, M.A., et al. 1996. Characteristics of women with AIDS and invasive cervical cancer. *Obstet. Gynecol.* 88:269-273.
15. Wright, T.C., Mocarelli, R.D., Dole, P., et al. 1996. Therapeutic significance of mild etiologyc atypia in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet. Gynecol.* 87:515-519.
16. Muñoz, N., Bosch, F.X., de Sanjosé, S., et al. 2003. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 348:518-527.
17. Palefsky, J.M., Minkoff, H., Cáliz, J.A., et al. 1999. Cervico vaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-I (HIV) positive and high-risk HIV negative women. *J. Natl. Cancer Inst.* 91:226-236.
18. Fowler M.G., Melnick S.L., Mathieson B.J. 1997. Women and HIV. *Epidemiology and global overview. Obstet. Gynecol Clin North Am.* 24:705-729.
19. Pinching, A. 1986. The immunology of AIDS and HIV infection. *Clin. Immunol. Allergy* 6:645.
20. Anderson, B. 1992. Effects of disease stage and Zidovudine therapy and the detection of human immunodeficiency virus semen. *JAMA* 267: 2769-2774.
21. Allen, S., Lindan, C., Serufinila, A. 1991. Human immunodeficiency virus infection in urban Rwanda. Demographic and behavioral correlates in a representative sample of childbearing women. *JAMA* 266 : 1657-1663.
22. Frankel, R.E., Selwgn, P.A., Mezger, J., et al. 1997. High prevalence of gynecologic disease among hospitalized women with human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect. Dis.* 25:706-712.
23. Massad, L.S., Riester, K.A., Anastos, K.M. et al. 1999. Prevalence and predictors of squamous cells abnormalities in Papanicolau smears from women infected with HIV-1. Women`s Interagency HIV Study Group. *J. Acquir. Immune Defici. Syndr. Hum. Retroviral* 21:33-41.
24. Young, M.A., Clark, R.A. 2001. Temas selectos en el tratamiento de mujeres infectadas por virus de inmunodeficiencia humana. *Clín. Obstét. Ginecol.* 2:157-169.
25. Wright, T.C. Jr., Ellebrock, T.V., Chiasson, M.A., et al. 1994. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstet. Gynecol.* 84:591-597.
26. Nash, J., Burke, T., Hoskins, W. 1987. Biologic course of cervical human papillomavirus infection. *Obstet. Gynecol.* 69:160-162.
27. Nasiell, K., Roger, V., Nasiell, M. 1986. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet. Gynecol.* 67:665-669.
28. Cox, J.T. 2002. Tratamiento de mujeres con lesiones precursoras de cáncer cervicouterino. *Clín. Ginecol. Obstét.* 4:745-807.
29. Maiman, M., Frutcher, R.G., Sedis, A., et al. 1998. Prevalence, risk factors, and accuracy of cytologic screening for cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Gynecol. Oncol.* 68:233-239.
30. Maiman, M. 1998. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus infected women. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 23:43-49.
31. Sun, X.W., Ellebrock, T.V., Lungu, O., et al. 1995. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus seropositive women. *Obstet. Gynecol.* 85:680-686.
32. Mandel-Blatt, J.S., Fash, M., Garibaldi, K., et al. 1992. Association between HIV infection and cervical neoplasia: Implications for clinical care of women al risk for both conditions. *AIDS* 6:173-178.
33. Petry, K.V., Dohmen, G., Ifthest, T., et al. 1999. Human papillomavirus testing in primary screening for cervical cancer of human immunodeficiency virus-infected women. 1990-1998. *Gynecol. Oncol.* 75:427-431.