

J.C. Santos-Mora<sup>a</sup>  
F. Palomeque<sup>a</sup>  
J.J. Borrero<sup>b</sup>  
A. Ruano<sup>a</sup>  
J. Conde<sup>b</sup>  
E. Pujol<sup>c</sup>  
J.M. Garzón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Juan Ramón Jiménez de Huelva. Huelva. <sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Juan Ramón Jiménez de Huelva. Huelva. <sup>c</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital General Juan Ramón Jiménez de Huelva. Huelva. España.

**Correspondencia:**

Dr. J.C. Santos Mora.  
Fernández Merchante, 17. Bollullos Par del Condado.  
21710 Huelva. España.  
Correo electrónico: jsantosm@arrakis.es

Proyecto de investigación financiado por el SAS (Expediente 249; BOJA n.º 11, página 1302, 26 de Enero 2002)

Fecha de recepción: 10/03/03  
Aceptado para su publicación: 13/04/04

## Tipificación del papilomavirus como método de cribado de la patología cervical en mujeres con el virus de la inmunodeficiencia humana

119

*Human papilloma virus typing as a screening method for cervical lesions in women with HIV infection*

### RESUMEN

**Objetivo:** Estudio transversal que compara la técnica de tipificación del papilomavirus humano (VPH) con la citología, en el diagnóstico precoz de la neoplasia de cérvix en mujeres con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como la relación entre el nivel de inmunosupresión y la infección por el VPH.

**Material y métodos:** Se seleccionó a 67 pacientes VIH-positivas que cumplían los criterios de inclusión. Se realizaron 3 pruebas: citología, tipificación del VPH y colposcopia-biopsia. Se valoraron los factores de riesgo para la patología cervical dependiente del VPH, subtipo de VPH, tipo de lesión citológica y lesión biopsiada, cifra de CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup> y carga viral.

**Resultados:** El 35,8% de la muestra fue positiva para el VPH, el subtipo más frecuente fue el

VPH 18 (9 casos). Los factores de riesgo más fuertemente asociados a la infección por el VPH fueron los antecedentes de drogadicción, prostitución y uso infrecuente del preservativo. Hubo 22 biopsias positivas. El test de tipificación resultó más sensible que la citología (63,6 frente a 45,5%) pero menos específico. La cifra media de CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup> en pacientes VPH-positivas fue de 255,75 frente a 529,58 en VPH-negativas (p = 0,000).

**Conclusiones:** La prueba de tipificación, asociada a la citología, aumenta la sensibilidad en el diagnóstico precoz de la neoplasia de cérvix en mujeres infectadas por el VIH. Las bajas cifras de CD<sub>4</sub> se asociaron significativamente con presencia de lesión cervical e infección por el VPH.

### PALABRAS CLAVE

VPH. VIH. Cérvix. Neoplasia. Tipificación.

## 120 ABSTRACT

**Objective:** We performed a cross-sectional study to compare human papilloma virus (HPV) typing and cytology in the prevention of cervical neoplasia in women with HIV infection and to determine the relationship between the degree of immunosuppression and HPV infection.

**Material and methods:** Three tests (cytology, HPV typing and colposcopy-biopsy) were performed in 67 women with HIV infection who fulfilled the inclusion criteria. Risk factors for cervical lesions were evaluated according to HPV status, HPV subtype, type of cytology and biopsy lesions, CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup> count and viral load.

**Results:** A total of 35.8% of the sample were HPV-positive. The most common HPV subtype was HPV 18 (9 patients). The risk factors most strongly associated with HPV infection were a history of drug abuse, prostitution and infrequent condom use. There were 22 positive biopsies. HPV typing was more sensitive than cytology (63.6% vs 45.5%) but was less specific. The mean CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup> count was 255.75 in HPV-positive women and was 529.58 in HPV-negative women ( $P=0.000$ ).

**Conclusions:** HPV typing with cytology increased the sensitivity in the diagnosis of cervical neoplasia in HIV-infected women. A low CD<sub>4</sub> count was significantly associated with HPV infection and cervical lesions.

## KEY WORDS

HPV. HIV. Cervical. Neoplasia. Typing.

## INTRODUCCIÓN

En la última década, desde que el carcinoma de cérvix invasivo se incorporó a los criterios de sida, se han publicado algunos estudios en un intento de aclarar el papel del virus de la inmunodeficiencia

humana (VIH), como factor determinante y pronóstico en el desarrollo de esta patología, así como de establecer la relación existente entre el grado de inmunosupresión causado por el virus y la evolución de esta enfermedad<sup>1</sup>.

El aumento en la supervivencia de estos pacientes como consecuencia del avance en las terapias antirretrovirales les lleva a una prolongación del estado de inmunosupresión que permite que determinadas enfermedades con largo período de latencia, como las neoplasias malignas, se desarrollen y constituyan actualmente una causa de mortalidad<sup>2</sup> en alza. El cáncer de cérvix, a diferencia de otras neoplasias frecuentes en pacientes con el VIH, como el sarcoma de Kaposi, el linfoma no hodgkiniano o el Hodgkin, se presenta precedido de una serie bien definida de lesiones (lesiones intraepiteliales escamosas o SIL) cuyo tratamiento previene su desarrollo<sup>3</sup>.

Algunos estudios demuestran un riesgo aumentado de infección por el papilomavirus humano (VPH) en mujeres infectadas por el VIH, además de una mayor prevalencia de subtipos virales de alto riesgo<sup>4</sup>. Parece ser que la incidencia de displasia y de otros acontecimientos relacionados con el VPH incrementa a medida que disminuye la función inmune de los grupos de mujeres VIH-positivas estudiados. Asimismo, la neoplasia de cérvix dependiente del VPH parece presentar una más rápida evolución en estadios y un más pobre pronóstico que en pacientes inmunocompetentes<sup>5</sup>.

Como el cáncer de cérvix se puede prevenir, parece imperativo establecer programas dirigidos específicamente a determinados grupos de riesgo, como las mujeres infectadas por el VIH. Estos programas pueden estar basados en la realización de citologías y exámenes colposcópicos de forma más regular, o incluso utilizar métodos alternativos de cribado como puede ser la suma de examen citológico y prueba de detección del VPH.

Con nuestro trabajo pretendemos estudiar el nivel de adecuación de la técnica de tipificación génica del VPH para el diagnóstico precoz de la neoplasia de cérvix en una muestra de pacientes VIH-positivas de nuestro entorno. Asimismo, pretendemos determinar la relación existente entre el nivel de inmunosupresión/carga viral y la presencia de infección por el VPH y el tipo de lesión cervical encontrada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos una muestra de 67 pacientes VIH-positivas incluidas en un programa de seguimiento de la patología cervical iniciado en marzo de 2002.

Incluimos en nuestro estudio a toda mujer VIH-positiva que cumpliera como criterios de inclusión, la ausencia de patología cervical precancerosa o maligna previamente documentada, la ausencia de patología inmunosupresora previa distinta a la infección por el VIH, no gestante, no histerectomizada y de edad comprendida entre 18 y 65 años. Por probabilidad elevada de pérdida durante el seguimiento, se excluyó a todas aquellas mujeres adictas a drogas por vía parenteral (ADVP) o alcohólicas en el momento del estudio, y a aquellas que preveían un traslado de domicilio en un plazo menor de 3 años. Se informó debidamente a todas las mujeres sobre su inclusión en el estudio y sobre las pruebas a realizar mediante consentimiento informado.

Las hipótesis iniciales planteadas en nuestro estudio fueron las siguientes:

— Hipótesis nula 1: *a)* la prueba de tipificación génica del VPH no aumenta la sensibilidad obtenida por la citología cervicovaginal para el diagnóstico de lesiones precursoras de cáncer de cérvix en las pacientes VIH-positivas, y *b)* las pacientes VIH-positivas con lesiones de cérvix y positividad para el VPH no presentan un mayor grado de inmunosupresión y de carga viral que las pacientes VIH-positivas sin lesiones de cérvix ni positividad para el VPH.

— Hipótesis alternativa 1: *a)* la prueba de tipificación génica del VPH aumenta la sensibilidad obtenida por la citología cervicovaginal para el diagnóstico de lesiones precursoras de cáncer de cérvix en las pacientes VIH-positivas, y *b)* las pacientes VIH-positivas con lesiones de cérvix y positividad para el VPH presentan un mayor grado de inmunosupresión y de carga viral que las pacientes VIH-positivas sin lesiones de cérvix ni positividad para el VPH.

En el protocolo se incluía una cita previa concertada con la paciente, en la que revisábamos los datos de la historia clínica para verificar los criterios de inclusión, y se entregaba el consentimiento informado y un cuestionario del que extraíamos datos que se sumaban a los ya obtenidos de la revisión de la historia clínica y la entrevista.

Se realizaron 3 pruebas a todas las pacientes: citología, toma de muestra para tipificación viral del VPH y colposcopia con toma de biopsia dirigida, en el caso de detectar algún tipo de lesión colposcópica. La colposcopia-biopsia se utilizó como estándar de oro o prueba de referencia. Para el análisis citológico se utilizó el frotis o test de Papanicolaou convencional previa recogida de la muestra con la Triple Toma de Wied. Para la tipificación viral se empleó la técnica de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), para la cual utilizamos 2 tipos de Kits, uno de cribado del VPH (Master Diagnostica-VITRO®), es decir, un test que determina la presencia de VPH pero no especifica el subtipo. En los casos en que esta primera prueba resultaba positiva, se utilizaba otro test más específico, llamado kit de tipificación (Master Diagnostica-VITRO®), capaz de identificar los subtipos de VPH más frecuentes (6/11, 16, 18 y 31/33), a través de un sistema que introduce 2 enzimas de restricción. Este kit, como el anterior, incluye un sistema de control interno y todos los reactivos necesarios para la extracción, amplificación y visualización del ADN viral.

Los parámetros a valorar en nuestro estudio se pueden dividir en 2 tipos, por un lado los obtenidos del análisis de la historia clínica, el cuestionario y la entrevista con la paciente, como son: edad, raza, estado civil, trabajo, nivel de ingresos mensual y presencia de factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de cérvix dependiente del VPH (primera relación sexual a edad temprana; antecedente de múltiples compañeros sexuales; compañero sexual con historia previa de verruga genital; tabaquismo activo o pasivo; adicción a drogas en el pasado). Por otro lado están los parámetros de los resultados de las pruebas realizadas: presencia o ausencia de VPH, subtipo de VPH, capacidad del subtipo determinado de producir patología precancerosa (consideramos a los subtipos 16 y 18 como de alto riesgo, a los subtipos 31 y 33 como de riesgo intermedio y a los subtipos 6 y 11 como de bajo riesgo), presencia de múltiples subtipos de VPH (2 o más), presencia o ausencia de lesión preneoplásica de cérvix en la citología, tipo de lesión citológica (según la clasificación de Bethesda 1991), presencia o ausencia de lesión en la biopsia, tipo de lesión obtenida en la biopsia, cifra de CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup>, grado de inmunosupresión en función de la cifra de CD<sub>4</sub> (> 1.000 CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup>; entre 1.000 y 500; entre 500 y 200; entre

122 200 y 50; y < de 50 CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup>), y carga viral (número de copias de VIH/ml).

Para la recogida de datos se elaboraron 2 bases de datos, una con el programa Access 2000 para la entrada, gestión y presentación de datos en formularios, y otra con el programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 10.0 para el análisis estadístico. Utilizamos para ello un ordenador clónico dotado con un microprocesador Pentium II a 333 Mz. Se estableció la significación estadística cuando  $p < 0,05$  y se usaron pruebas no paramétricas en los casos en que la variable no seguía una distribución normal. Todas las variables fueron codificadas para facilitar la entrada en las bases de datos antes mencionadas.

## RESULTADOS

Todas las mujeres que se incluyeron eran de raza blanca caucásica, con una media de edad de 34,18 años (rango entre 23 y 57 años). En cuanto a los factores sociodemográficos, el arquetipo en nuestro estudio correspondía a una mujer casada, desempleada, con un nivel de ingresos mensual nulo o inferior a 601 euros y un nivel de estudios nulo o mínimo (tabla 1). Si estudiamos los factores sociodemográficos dividiendo la muestra en 2 grupos, mujeres que dieron un resultado negativo para el VPH y mujeres que dieron un resultado positivo para el VPH, observamos que las casadas tuvieron un menor porcentaje de infección por el VPH (26,7%), aunque las diferencias no fueron significativas en relación al estado civil ( $p = 0,2$ ). Con respecto al trabajo, en el grupo de VPH-positivas había un mayor número de desempleadas (75 frente a 41,9%;  $p = 0,009$ ), menor nivel de ingresos (100% de ingresos < 601 euros en VPH-positivas frente al 86% en VPH-negativas;  $p = 0,15$ ) y un menor nivel de estudios adquiridos (4,2% de mujeres con nivel superior a la escolarización frente al 16,3% en el grupo de VPH-negativas;  $p = 0,14$ ).

Tras analizar los factores de riesgo comúnmente asociados a la infección por el VPH y el cáncer de cérvix, obtuvimos que el 97% de los pacientes tenía antecedentes de tabaquismo, y existía un 95,5% de mujeres con antecedente de pareja fumadora. El 67,2% presentaba antecedentes de drogadicción con un 46,3% de antecedentes de ADVP. En cuanto a los hábitos sexuales, el 79,1% manifestó haber tenido su

**Tabla 1 Factores sociodemográficos (n = 67)**

Estado Civil	Casada	30 (29,9%)
	Soltera	20 (48,8%)
	Separada-divorciada	11 (16,4%)
	Viuda	6 (9,0%)
Trabajo	Ninguno	36 (53,7%)
	Asistenta del hogar	12 (17,8%)
	Agricultura	5 (7,5%)
	Dependiente	4 (6,0%)
	Manipuladora	3 (4,5%)
	Cocinera	2 (3%)
	Monitora psiquiátrica	2 (3,0%)
	Autónoma	1 (1,5%)
	Becaria	1 (1,5%)
	Peluquera	1 (1,5%)
Nivel de ingresos	< 601 euros	61 (91,0%)
	Entre 601-1.202 euros	4 (6,0%)
	> 1.202 euros	2 (3,0%)
Nivel de estudios	Ninguno	8 (11,9%)
	Hasta graduado escolar	51 (76,1%)
	Bachillerato	6 (9,0%)
	Diplomada	2 (3,0%)
	Licenciada	0 (0,0%)

primera relación sexual antes de los 18 años y el 53,7% declaró haber tenido más de 5 compañeros sexuales, con un 34,3% de pacientes con antecedentes de 10 o más compañeros sexuales. Hasta un 31,3% de las pacientes confesaba haber ejercido la prostitución. En el 32,8% de casos existían antecedentes de parejas con verrugas genitales. La tabla 2 muestra dichos factores de riesgo diferenciando a las pacientes VPH-positivas de las VPH-negativas.

Se detectó el VPH en 24 pacientes (35,8%), y el subtipo más frecuentemente aislado fue el VPH 18 (9 casos; 13,4% del total de casos), seguido del VPH 16 (6 casos; 9%), VPH 6/11 (4 casos; 6%), VPH 31/33 (2 casos; 3%) y 8 casos (11,9%) que correspondían a subtipos inusuales de VPH que fueron detectados por el test de cribado pero que escaparon al test de tipificación específico del VPH. Se detectó coinfección (2 subtipos distintos de VPH) en 4 casos (un caso con VPH 18 y 6/11, otro con VPH 18 y 31/33, otro con VPH 16 y 31/33 y un caso de VPH 16 y 18). De los casos positivos para el VPH, el 54,2% correspondía a subtipos de alto riesgo (13 casos de 24).

**Tabla 2 Factores de riesgo para la neoplasia cervical e infección por VPH**

Factores de riesgo	VPH-positivas (%)	VPH-negativas (%)	p
Antecedente de tabaquismo	100	95,3	0,283
Antecedente de pareja fumadora	100	93,0	0,186
Antecedente de drogadicción	87,5	55,8	0,008
Antecedente de ADVP	62,5	37,2	0,047
Consumo actual de drogas no parenterales	25	4,7	0,014
Primera relación sexual antes de los 18 años	87,5	74,4	0,207
Cinco o más compañeros sexuales	62,5	48,8	0,282
Antecedente de prostitución	50	20,9	0,014
Antecedente de pareja con verruga genital	45,8	25,6	0,091
Uso frecuente de preservativo	41,7	67,4	0,040
Pertenencia a algún centro antidrogadicción	50	19,3	0,003

VPH: papilomavirus humano; ADVP: adictas a drogas por vía parenteral.

La citología fue positiva en 17 casos (25,4%), y el hallazgo citológico más frecuente fue la presencia de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) con 10 casos (14,9%), seguido de 5 casos de lesiones cervicales histopatológicas de alto grado (HSIL) (7,5%) y 2 de lesiones histopatológicas de bajo grado (LSIL) (3%).

Se realizó colposcopia en todos los casos y se efectuó una toma de biopsia dirigida en 34 casos de los 67 (50,7%), en la mayoría de ellos se encontró la presencia de un epitelio acetoblanco o un mosaico (82,4% de lesiones colposcópicas). De las 34 biopsias, 22 resultaron realmente positivas en el estudio histopatológico (32,8% del total de casos), 10 negativas (14,9%) y 2 no valorables (3%) por presencia de un material artefactuado. Entre los 22 casos positivos, hubo el mismo número de LSIL que de HSIL, con 11 casos para cada una (16,4% del total).

De los 22 casos de biopsia positiva solamente 10 tenían citología positiva, lo que supone una sensibilidad para el citodiagnóstico del 45,5%. El hallazgo citológico más frecuente en estos casos, en los que

la biopsia fue positiva, fue el de HSIL (5 casos), seguido de ASCUS (4 casos) y 1 caso de LSIL. De los 11 casos con diagnóstico histológico de HSIL, se observó una citología anormal en 8 casos, mientras que sólo se apreciaron en 2 casos de LSIL.

De los 22 casos de biopsia positiva 14 eran positivos para VPH, lo que supone una sensibilidad para el test de tipificación del VPH del 63,6%. Todos los casos de HSIL eran portadores de VPH, lo que supone una sensibilidad del 100% de la prueba de tipificación viral para el diagnóstico de HSIL. De los 11 casos de HSIL, 7 tenían subtipos de alto riesgo, 3 escaparon a la tipificación específica y uno tenía subtipo de bajo riesgo. Se detectó HSIL en 3 de los 4 casos en los que hubo coinfección por el VPH.

En la tabla 3 se expone la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de cada una de las pruebas para los 34 casos en los que se realizó una biopsia.

En cuanto al grado de inmunosupresión, la cifra media de linfocitos CD<sub>4</sub>/mm<sup>3</sup> en el grupo de pacientes positivas para el VPH fue significativamente

**Tabla 3 Valores estadísticos de las diferentes pruebas**

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
Tipificación génica del VPH	63,6	66,7	77,8	50
Citología	45,5	83,3	83,3	45,5
Citología + tipificación	68,2	66,7	78,9	53,3

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; VPH: papilomavirus humano.

**Tabla 4** Grado de inmunosupresión

<i>Grado de inmunosupresión</i>	<i>n (%)</i>	<i>Estadio clínico de sida</i>	<i>n (%)</i>
> 1.000 CD <sub>4</sub>	6 (9,0)	A1	7 (10,4)
Entre 1.000 y 500 CD <sub>4</sub>	15 (22,4)	A2	20 (29,9)
Entre 500 y 200 CD <sub>4</sub>	26 (38,8)	A3	8 (11,9)
Entre 200 y 50 CD <sub>4</sub>	15 (22,4)	B2	2 (3,0)
< 50 CD <sub>4</sub>	5 (7,5)	B3	9 (13,4)
		C2	2 (3,0)
		C3	19 (28,4)

menor que en el grupo de pacientes VPH-negativas (255,75 frente a 529,58;  $p = 0,000$ ). El 91,7% de las pacientes con positividad para el VPH presentaba cifras inferiores a 500 CD<sub>4</sub> frente al 55,8% de pacientes VPH-negativas ( $p = 0,002$ ). Asimismo, la media de linfocitos CD<sub>4</sub> fue más baja en el grupo de pacientes con lesión cervical confirmada mediante biopsia (329,09 frente a 481,56 en mujeres sanas para la patología cervical;  $p = 0,6$ ), y existía un mayor porcentaje de pacientes con lesiones de cérvix que tenían cifras inferiores a 500 CD<sub>4</sub> (81,8 frente a 62,2%;  $p = 0,1$ ). La tabla 4 refleja el grado de inmunosupresión de la muestra en función de la cifra de CD<sub>4</sub> y del estadio clínico de sida.

La carga viral media (copias de VIH/ml) encontrada en el grupo de pacientes positivas para el VPH fue de 141.593,96 con un rango entre 0 y 1.230.000, frente a las 15.621,72 de media en el grupo de mujeres VPH-negativas, con un rango entre 0 y 167.000 ( $p = 0,19$ ). La media de copias virales fue más alta también en el grupo de pacientes con lesión cervical confirmada mediante biopsia, pero sin alcanzar la significación estadística (72.601,31; rango: 0–549.000 frente a 54.950,22; rango: 0–1.230.000 en mujeres sanas para la patología cervical;  $p = 0,7$ ).

En el grupo de pacientes con HSIL, las cifras medias de carga viral y de linfocitos CD<sub>4</sub> fueron 88.338,64 y 231,18 respectivamente, mientras que en el grupo de LSIL estas cifras fueron de 56.864 y 427 respectivamente.

## DISCUSIÓN

El carcinoma de cérvix dependiente del VPH se ha asociado clásicamente a factores de riesgo que actúan como cocarcinogénicos a la infección por el

VPH, como son los déficit nutricionales (sobre todo de vitamina A), tabaquismo, tanto activo como pasivo, uso prolongado de anticonceptivos orales, multiparidad, primera relación sexual a edad temprana, múltiples compañeros sexuales, compañero sexual con historia previa de verruga genital, inmunosupresión o positividad al VIH, o presencia de otras enfermedades de transmisión sexual (especialmente la infección por herpes simplex 2 y *Chlamydia*)<sup>6-9</sup>. Algunos de estos factores se asociaron en nuestra muestra a la infección por papilomavirus, sin embargo sólo alcanzaron la significación estadística los antecedentes de drogadicción, de prostitución y el uso poco frecuente del preservativo. Además, el grupo de pacientes positivas para el VPH tuvo un menor nivel sociocultural medido según el nivel de ingresos y de estudios y por la ausencia de trabajo.

En los últimos 10 años se han recopilado gran cantidad de datos sobre hallazgos citológicos en mujeres VIH-positivas y algunos estudios demuestran que las mujeres infectadas por el VIH presentan, con una mayor frecuencia, múltiples subtipos de VPH, además de una mayor prevalencia de subtipos de alto riesgo<sup>10</sup>. Se ha observado también en algunos estudios, que la incidencia de displasia relacionada con el VPH incrementa a medida que la función inmune de los grupos de mujeres VIH-positivas estudiados disminuye, sin embargo continúa habiendo controversias y discordancias con respecto a estos hallazgos, además de toda una gama de recomendaciones médicas para la prevención, diagnóstico y tratamiento de las lesiones preneoplásicas de cérvix en mujeres con infección por el VIH<sup>11,12</sup>.

La citología ha demostrado su utilidad como método de cribado en la población general, sin embargo creemos que algunas de sus limitaciones, como la alta tasa de falsos negativos, pueden hacer que

esté lejos de ser la prueba idónea para el cribado en determinados grupos de riesgo, como el de las infectadas por el VIH, donde se suman otros inconvenientes como el de la alta incidencia de frotis no valorables por presencia de material inflamatorio o infectado. Además, el resultado citológico etiquetado como ASCUS constituye todo un reto en la práctica clínica en lo que al seguimiento de estas lesiones se refiere, ya que se sabe que hasta el 5-10% de pacientes con resultados citológicos de este tipo tienen realmente lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado<sup>13</sup>. Es en la lesión catalogada como ASCUS donde juegan un papel substancial las técnicas de tipificación del VPH capaces de determinar la probabilidad de que esa lesión sea verdaderamente una lesión de alto grado en función del subtipo de VPH aislado. En la mujer infectada por el VIH, en la que la prevalencia de frotis citológicos informados como ASCUS puede estar aumentada (en nuestra muestra ASCUS representó el 58,8% de todas las lesiones citológicas halladas), pueden constituir un método eficaz para la reducción de la tasa de falsos resultados negativos asociada normalmente a la citología. En cierta manera, la prueba de tipificación viral proporcionaría un cierto nivel de certeza ante los resultados citológicos dudosos y minimizaría la pérdida de casos de alto riesgo durante el seguimiento<sup>14</sup>. Por otra parte, en lo que respecta a la citología, el uso de la nueva clasificación Bethesda 2001, al reducir el concepto de ASCUS, permitiría simplificar el manejo diagnóstico y terapéutico en estas pacientes.

Los resultados preliminares de nuestro estudio arrojan datos que sugieren un aumento considerable en la sensibilidad obtenida mediante la prueba de tipificación viral del VPH, comparándola con la citología convencional; sin embargo la especificidad de este test sigue siendo menor que la de la citología.

De entre los casos positivos para el VPH, un porcentaje muy elevado de nuestra muestra correspondió a subtipos de alto riesgo y riesgo intermedio (hasta el 87,5%), este dato coincidió con los resultados obtenidos en otros trabajos sobre pacientes VIH-

positivas; sin embargo el subtipo de VPH más frecuentemente aislado fue el 18, que además fue el subtipo que más se asoció a HSIL, lo que contrasta con otros estudios sobre pacientes VIH-positivas en los que son otros los subtipos más frecuentemente aislados<sup>15,16</sup>.

Como ocurre en otros trabajos, la presencia o ausencia de VPH se relacionó significativamente con las cifras de CD<sub>4</sub> de forma que, a menores cifras de CD<sub>4</sub> el porcentaje de VPH-positivas aumentaba. De igual forma, nos encontramos con menores cifras de CD<sub>4</sub> conforme la lesión de cérvix era más evolucionada<sup>17,18</sup>. Esto nos da una idea de la enorme implicación que pueden tener los estados inmunodepresivos en el desarrollo de la patología cancerosa en general. La relación VIH/neoplasia de cérvix puede por tanto aportar indicios sobre el mecanismo por el que una función inmune disminuida puede actuar como promotor de transformación maligna<sup>3</sup>.

En nuestra muestra, la carga viral no se asoció significativamente a la infección por el VPH y lesión cervical, debido quizás a la presencia de valores muy dispares y al reducido tamaño muestral.

Como dato anecdótico, el 88,1% de la muestra negó tener conocimiento previo de la existencia de un agente viral capaz de producir patología del cuello uterino que predispone a tener cáncer, lo que refleja una vez más el reducido nivel de educación sanitaria que tienen estas pacientes con respecto a las patologías más frecuentes que pueden presentar. Se impone pues la necesidad imperiosa de establecer programas de educación e información dirigidos a determinados grupos de riesgo como las infectadas por el VIH.

Nuestro estudio arroja resultados similares a los encontrados en otros trabajos, sin embargo la muestra es aún pequeña para que algunos de los factores estudiados alcancen la significación estadística. Los resultados finales de nuestro estudio que resulten del seguimiento de estas pacientes incluidas en el programa, posiblemente aporten datos que sean estadísticamente más concluyentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hessol NA. The changing epidemiology of HIV-related cancers. *AIDS Read* 1998;8:45-68.
2. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
3. Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:415-28.
4. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000;283:1031-7.
5. Schwartz PE, Hadjimichael O, Lowell DM, et al. Rapidly progressive cervical cancer: the Connecticut experience. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1105-9.
6. Verreault R, Chu J, Mandelson M, et al. A case-control study of diet and invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1989;43:1050-4.
7. Hellberg D, Nilsson S, Haley NJ, et al. Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:910-3.
8. Gram IT, Macaluso M, Stalsberg H. Oral contraceptive use and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:40-4.
9. Temmerman M, Tyndall MW, Kidula N, Claeys P, Muchiri L, Quint W. Risk factors for human papillomavirus and cervical precancerous lesions, and the role of concurrent HIV-1 infection. *Int J Gynaecol Obstet* 1999;65:171-81.
10. Sun X-W, Kuhn L, Tedd V, et al. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997;337:1343-9.
11. Naud P, Brum S, Hunsche A, et al. Human papillomavirus, cervical dysplasia and viral type [abstract PO-B14-1646]. *Int Conf AIDS* 1993;9:409.
12. Vermund SH, Kelley KF, Klein RS, et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:392-400.
13. Manos MM, Kinney WK, Leo B, et al. Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 1999;281:1065-610.
14. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-5.
15. Levi JE, Kleter B, Quint WG, Fink MC, Canto CL, Matsubara R, et al. High prevalence of human papillomavirus (HPV) infections and high frequency of multiple HPV genotypes in human immunodeficiency virus-infected women in Brazil. *J Clin Microbiol* 2002;40:3341-5.
16. Mayaud P, Gill DK, Weiss HA, Uledi E, Kopwe L, Todd J, et al. The interrelation of HIV, cervical human papillomavirus, and neoplasia among antenatal clinic attenders in Tanzania. *Sex Transm Infect* 2001;77:248-54.
17. Delmas MC, Larsen C, Van Benthem B, Hamers FF, Bergeron C, Poveda JD, et al. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. *AIDS* 2000;14:1775-84.
18. Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obstet Gynecol* 2000;96:403-9.