

Daniel Tena^a
Nuria Garrido^b
Juan José Delgado^b
José Manuel Menéndez^b
Juan Romanyk^a
María del Rosario González^a
Álvaro Zapico^b
María Beltrán^a

^aServicio de Microbiología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España. ^bServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

Correspondencia:

Dr. D. Tena.
Sección de Microbiología.
Hospital General Universitario de Guadalajara.
Donante de sangre, s/n. 19002 Guadalajara. España.
Correo electrónico: daniel@seccam.jccm.es

Fecha de recepción: 8/7/05
Aceptado para su publicación: 17/2/06

Prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano en mujeres con citologías anormales del cérvix uterino y factores de riesgo asociados a la infección

Prevalence of human papillomavirus infection in women with abnormal pap-smears of the uterine cervix and risk factors associated to the infection

RESUMEN

Objetivo: Conocer la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en mujeres con citologías anormales del cérvix uterino y determinar los factores de riesgo asociados a la infección.

Sujetos y métodos: Ochenta y una mujeres, que presentaron una citología con el diagnóstico de atipia de significado incierto (ASCUS), lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-SIL) o de alto grado (H-SIL), se sometieron a un cuestionario epidemiológico, detección del VPH mediante la prueba Hybrid Capture II[®], estudio histológico y análisis de otras enfermedades de transmisión sexual.

Resultados: Se estudiaron 16 mujeres con citologías con resultado de ASCUS, 44 con L-SIL y 21 con H-SIL. La prevalencia global de la infección por el VPH fue del 67,9% (55 casos). Se detectó el VPH de alto riesgo (VPH-AR) en 50 (61,8%). Los porcentajes de infección por el VPH-AR en las mujeres con citologías con ASCUS, L-SIL y H-SIL fueron del 31,2, 63,6 y 80,9%, respectivamente. La infección por el

VPH se asoció de forma significativa con el número de parejas sexuales a lo largo de la vida (χ^2 de tendencia: 4,187; $p = 0,0407$).

Conclusiones: Las mujeres con citologías con resultado de ASCUS son las que más pueden beneficiarse de las técnicas que detectan el VPH-AR, debido a la menor prevalencia de la infección. El principal factor de riesgo asociado a la infección por el VPH fue el número de parejas sexuales a lo largo de la vida.

PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano. Carcinoma escamoso de cérvix. Citología cervical. Captura de híbridos.

ABSTRACT

Objectives: To determine the prevalence of human papillomavirus (HPV) infection in women with an abnormal pap smear of the uterine cervix and to determine the risk factors associated with HPV infection.

248 **Subjects and methods:** Eighty-one women with a cytological result of atypical cells of unknown origin (ASCUS), low-grade squamous intraepithelial lesions (LG-SIL) or high-grade squamous intraepithelial lesions (HG-SIL) were referred for epidemiological questionnaire, HPV detection performed using the Hybrid Capture II® test, histological study, and analysis of other sexually-transmitted diseases.

Results: Cytologic study identified 16 women with ASCUS, 44 with LG-SIL and 21 with HG-SIL. The global prevalence of HPV infection was 67.9% (55 patients) and high-risk HPV (HR-HPV) infection was detected in 50 patients (61.8%). The percentages of HR-HPV infection in women with ASCUS, L-SIL and H-SIL were 31.2%, 63.6% and 80.9%, respectively. The number of sexual partners over a woman's lifetime was significantly associated with HPV infection (χ^2 for trend: 4.187; $p = 0.0407$).

Conclusions: Women with ASCUS detected by cytology are those who could most benefit from HR-HPV detection techniques, because of the lower prevalence of the infection. The main risk factor associated with HPV infection was the number of sexual partners over a woman's lifetime.

KEY WORDS

Human papillomavirus. Squamous carcinoma of the uterine cervix. Pap smear. Hybrid capture.

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) interviene en la etiopatogenia de la mayor parte de los procesos neoplásicos anogenitales, sobre todo en el carcinoma escamoso de cérvix¹. Hay más de 100 genotipos diferentes de VPH, de los cuales unos 35 producen infecciones en el tracto genital. No todos los genotipos tienen la misma capacidad oncogénica, y se agrupan según dicha potencialidad en VPH de alto riesgo (VPH-AR) y de bajo riesgo (VPH-BR). Los genotipos más frecuentes son el 16 y el 18 en el grupo de alto riesgo, y el 6 y el 11 en el grupo de bajo riesgo¹. La capacidad oncogénica del VPH-AR

reside en las regiones E6 y E7 del genoma, en las que se producen proteínas que inhiben a las proteínas antioncogénicas Rb y p53, respectivamente, y dan lugar a procesos de transformación neoplásica por inhibición de la apoptosis².

La prevalencia de la infección por el VPH en el tracto genital femenino es muy variable y depende del tipo de población estudiada, de la edad y de la técnica empleada³. Se estima que un porcentaje elevado de mujeres (40-60%) se infectan por el VPH en las edades de mayor actividad sexual. El riesgo de infección en la mujer está relacionado con su comportamiento sexual y con el de su esposo o compañero habitual. La mayor parte de estas infecciones se resuelven de forma espontánea, de tal forma que menos de un 5-10% quedan infectadas de forma crónica después de los 35-40 años⁴. Este grupo constituye el de mayor riesgo de transformación neoplásica, sobre todo si la infección se produce por genotipos de alto riesgo. El VPH-AR se ha detectado en el 99,7% de los carcinomas escamosos de cérvix y se considera que es una causa necesaria para su aparición, aunque resulta insuficiente⁵. La infección por el VPH-AR debe asociarse a otros factores como la inmunosupresión⁶, el consumo prolongado de anticonceptivos orales⁷ o el tabaquismo⁸, para que aparezca el cáncer.

El desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular que detectan el VPH con gran sensibilidad ha generado grandes expectativas acerca de su utilidad clínica. El conocimiento de la distribución que presenta la infección en los diferentes tipos de citologías puede ayudar a clarificar la utilidad que presentan estas técnicas. El planteamiento de este trabajo es conocer la prevalencia de la infección por el VPH en mujeres con citologías anormales del cérvix uterino y determinar los factores de riesgo asociados a la infección.

SUJETOS Y MÉTODOS

En las consultas externas del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Príncipe de Asturias, entre enero de 2002 y diciembre de 2003, se evaluaron de forma prospectiva las mujeres cuyas citologías del cérvix uterino mostraron anomalías en las células epiteliales escamosas. El criterio de inclusión fue presentar durante el período de estudio

una citología con resultado de atipia de significado incierto (ASCUS), lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-SIL), lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL) o carcinoma. Quedaron excluidas las mujeres que fueron diagnosticadas o tratadas previamente por carcinoma de cérvix o sus lesiones precursoras y las que presentaron en la citología cambios celulares inflamatorios o reactivos. Todos los procedimientos realizados se llevaron a cabo tras la obtención del consentimiento informado.

La citología se realizó extendiendo en un portaobjetos 3 muestras: la primera y la segunda de vagina y exocérvix, mediante la espátula de Ayre y la tercera de endocérvix mediante un hisopo de algodón o cepillo endocervical. Las muestras se tiñeron con la técnica de Papanicolaou y se clasificaron, mediante los criterios de Bethesda⁹, en ASCUS, L-SIL, H-SIL y carcinoma. El estudio de los factores de riesgo asociados a la infección por el VPH se realizó mediante la valoración de los antecedentes epidemiológicos que presentaron, y se hizo especial hincapié en los datos relacionados con la historia sexual. Esta información se registró en un cuestionario en el momento de la inclusión de cada caso. Las variables que se estudiaron fueron: edad, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales a lo largo de la vida, paridad y presencia de infección genital por otros microorganismos en el momento de la inclusión de cada caso.

En todos los casos se procedió a la obtención de una muestra de exudado cervical mediante raspado con cepillo cónico para la detección del VPH. Los cepillos se introdujeron en tubos que contenían 1 ml de medio de transporte (Digene Cervical Sampler[®]) y se congelaron a -20° en el Servicio de Microbiología hasta su procesamiento. Tras la obtención de la muestra de exudado cervical, se procedió a la práctica de una colposcopia preparando previamente el cérvix uterino con una solución de ácido acético al 5%. Los hallazgos colposcópicos se describieron de conformidad con la clasificación de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia¹⁰. En las mujeres en las que se observaron zonas de transformación atípicas se realizaron biopsias exocervicales colposcópicamente dirigidas. Cuando la zona de transformación fue parcialmente visible o no evaluable, se practicó un legrado endocervical con legra de Kerkovian. Los resultados del examen histológico se informaron según la cla-

sificación de Richart¹¹ en los siguientes grados: ausencia de lesión, cambios celulares sugestivos de infección por el VPH, CIN 1, CIN 2, CIN 3 y carcinoma invasivo. En los casos en los que se describieron grados histológicos intermedios se consideró la anormalidad histológica de mayor grado. En el análisis de los resultados histológicos se aplicó posteriormente la clasificación de Bethesda, que agrupa los cambios celulares sugestivos de infección por el VPH con el CIN 1 en L-SIL, y el CIN 2 con el CIN 3 en H-SIL.

La detección del VPH se realizó mediante captura de híbridos con la prueba Hybrid Capture II[®] (Digene), siguiendo las instrucciones del fabricante. Se trata de una técnica basada en un proceso de hibridación molecular mediante una sonda de ARN cuya reacción se detecta por quimioluminiscencia. El kit consta de 2 sondas: una para genotipos de bajo riesgo oncogénico (6, 11, 42, 43, 44) y otra para genotipos de alto riesgo oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). La intensidad lumínica se midió en unidades relativas de luz (URL). La prueba se consideró positiva cuando las URL emitidas por la muestra fueron iguales o mayores que la media de 3 controles internos, lo que equivale a 1 pg/ml de ADN de VPH. En todos los casos se evaluaron las sondas de bajo y alto riesgo. Si el resultado positivo se obtuvo con las 2 sondas, se consideró que la paciente presentaba una infección mixta con participación de genotipos de bajo y alto riesgo.

El trabajo se completó con la obtención de muestras para el diagnóstico de otras infecciones genitales producidas por otros microorganismos. Los patógenos estudiados fueron: *Candida* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B y C, y *Treponema pallidum*. De esta forma, en cada paciente se obtuvieron 2 muestras de exudados cervicales con torunda: una para cultivo de *N. gonorrhoeae* y otra para la detección de antígeno de *C. trachomatis* (Chlamydiazyme[®], Abbott). Además, se recogió una muestra de exudado vaginal con torunda para cultivo de hongos y visión en fresco de *T. vaginalis*. Cada paciente fue citada con posterioridad para la extracción de una muestra de sangre para la determinación en suero de anticuerpos frente a los virus de la hepatitis B y C, VIH y *T. pallidum*.

250 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático Epi Info Versión 6. La edad se expresó en su media, desviación estándar y rango. La evaluación de las tendencias se realizó con la prueba de χ^2 de tendencia lineal. Mediante análisis univariado se calcularon las *odds ratio* (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% según el método de Cornfield, como medida de fuerza de asociación entre las variables estudiadas. En todo el estudio el nivel de significación estadística que se estableció fue en valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se analizaron 81 mujeres, con una edad media de $31,8 \pm 9,07$ años (rango: 18-58). La edad media de inicio de relaciones sexuales fue de $18,2 \pm 3,37$ años (rango de 13-33). El 82,7% era de nacionalidad es-

pañola. La citología mostró la presencia de ASCUS en 16 casos, L-SIL en 44 y H-SIL en 21. El porcentaje global de positividad para el VPH fue del 67,9% (55 casos). El VPH-AR se identificó de forma aislada en 46 pacientes (56,7%) y el VPH-BR en 5 (6,1%). En 4 mujeres se detectaron infecciones mixtas con participación de genotipos de bajo y alto riesgo (4,9%). El porcentaje total de positividad para el VPH-AR fue del 61,6% (50 casos). La prevalencia de la infección por el VPH-AR en función de la citología se muestra en la tabla 1. Los porcentajes de positividad de la infección por el VPH-AR aumentaron significativamente a medida que aumentaron los grados de las citologías (χ^2 de tendencia: 9,053; $p = 0,00262$). En la tabla 2 se muestra la relación entre el diagnóstico citológico y el histológico.

En la tabla 3 se refleja la asociación de las variables epidemiológicas con la infección por el VPH. No se observaron diferencias significativas entre la edad media y la edad de inicio de relaciones sexuales y la positividad para el VPH. Por el contrario, la

Tabla 1 Prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) en relación con las lesiones citológicas

Lesión citológica	Número de casos	VPH-AR ^a (+) <i>n</i> ₁ (%)	VPH-AR (-) <i>n</i> ₂ (%)	OR	IC del 95%	<i>p</i>
ASCUS	16	5 (31,2)	11 (68,8)	1,0	-	-
L-SIL	44	28 (63,6)	16 (36,4)	3,85	0,99-16,44	0,052
H-SIL	21	17 (80,9)	4 (19,1)	9,35	1,68-56,69	0,006
Total	81	50 (61,7)	31 (38,3)			

ASCUS: citología con atipia de significado incierto; H-SIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; IC: intervalo de confianza; L-SIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; OR: *odds ratio*.

χ^2 de tendencia: 9,053, p : 0,00262.

^aSe incluyen los casos de infecciones mixtas con participación de genotipos de bajo y alto riesgo.

Tabla 2 Relación entre el diagnóstico citológico y el histológico

Citología	<i>n</i>	Diagnóstico histológico ^a			
		Ausencia de lesión <i>n</i> ₁ (%)	L-SIL <i>n</i> ₂ (%)	H-SIL <i>n</i> ₃ (%)	Carcinoma <i>n</i> ₄ (%)
ASCUS	16	8 (50)	5 (31,2)	3 (18,8)	0
L-SIL	38	16 (42,1)	15 (39,4)	7 (18,5)	0
H-SIL	21	4 (19,1)	3 (14,2)	14 (66,7)	0
Total	75	28 (37,3)	23 (30,7)	24 (32)	0

ASCUS: citología con atipia de significado incierto; H-SIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; L-SIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

^aNo se dispone de esta información en 6 casos.

Tabla 3 Relación entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y las características epidemiológicas

	VPH (+)		VPH (-)		OR	IC del 95%	p
	n ₁	%	n ₀	%			
Edad (años)							
< 30	24	64,8	13	35,1	1	-	
≥ 30	31	70,4	13	29,5	1,29	0,26-3,65	0,76
Inicio de relaciones sexuales (años) ^a							
≤ 16	14	70	6	30	1,07	0,32-4,01	0,87
> 16	37	68,5	17	31,4	1	-	-
Número de parejas sexuales ^a							
1-2	26	61,9	16	38,1	1	-	-
3-5	16	69,5	7	30,4	1,41	0,42-4,75	0,72
> 5	9	100	0	0	Indefinido	Indefinido	0,042
p (tendencia) = 0,0407							
Paridad							
0	25	64,1	14	35,8	1	-	-
1	11	68,7	5	31,2	1,23	0,31-5,46	0,98
≥ 2	19	73,1	7	26,9	1,52	0,45-5,19	0,62
p (tendencia) = 0,448							
Coinfección genital							
No	37	62,7	22	37,2	1	-	-
Sí	18	81,8	4	18,1	2,68	0,74-12,14	0,17
Coinfección genital por <i>Chlamydia trachomatis</i> ^b							
No	40	64,5	22	35,4	1	-	-
Sí	9	100	0	0	Indefinido	Indefinido	0,048
Coinfección por el VIH ^c							
No	37	63,7	21	36,2	1	-	-
Sí	4	100	0	0	Indefinido	Indefinido	0,29

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

^aNo se dispone de esta información en 7 pacientes.

^bNo se dispone de esta información en 10 pacientes.

^cNo se dispone de esta información en 19 pacientes.

asociación con el número de parejas sexuales a lo largo de la vida fue estadísticamente significativa, y se observó una asociación creciente entre la detección del VPH y el número de parejas sexuales (χ^2 de tendencia: 4,187; p = 0,0407). Las 9 mujeres que tuvieron más de 5 parejas sexuales estuvieron infectadas por el VPH (p = 0,042; OR: indefinido; IC del 95%, indefinido) y en 8 de ellas el VPH fue de alto riesgo. En cuanto a la paridad, no se observó ningún tipo de asociación significativa.

El estudio de otras infecciones genitales no pudo completarse en su totalidad en todos los casos. Se diagnosticaron infecciones genitales en 22 mujeres (27,1%) y en 3 de ellas intervinieron más de 2 microorganismos. La frecuencia de los patógenos im-

plicados fue la siguiente: *Candida* spp. (14,1%), *C. trachomatis* (12,6%), VIH (6,4%), virus de la hepatitis C (3,1%) y *T. pallidum* (2%). No se detectó ningún caso de infección por *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis* y virus de la hepatitis B. En 18 de estas 22 pacientes (81,8%) se identificó el VPH, y fue predominante el VPH-AR (16 casos, 72,7%), seguido del VPH-BR y de las infecciones mixtas con 1 caso cada uno de ellos (4,5%). La probabilidad de detectar el VPH fue más del doble en las mujeres que presentaron infecciones por otros microorganismos, pero no se alcanzó significación estadística (p = 0,17; OR: 2,68; IC del 95%, 0,74-12,14). El único microorganismo que se asoció significativamente con la infección por el VPH fue *C. trachomatis* (p = 0,048; OR: in-

252 definido; IC del 95%, indefinido). Las 9 mujeres infectadas por *C. trachomatis* también lo estuvieron por el VPH, y en 8 de ellas fue de alto riesgo; al considerar únicamente el VPH-AR la asociación no fue significativa ($p = 0,25$; OR: 4,40; IC del 95%, 0,52-203,9).

DISCUSIÓN

Los programas de cribado cervical que se basan en la citología han reducido de manera espectacular la incidencia y la mortalidad por cáncer cervical, pero la citología adolece de sensibilidad y reproducibilidad que limitan su utilidad¹². Los estudios de epidemiología molecular realizados en los últimos años han puesto claramente de manifiesto el papel central del VPH-AR en el desarrollo del cáncer cervical. En la actualidad, se considera que el VPH-AR es una causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix, de tal forma que no existe el cáncer de cérvix si no hay una infección por este virus^{1,5}. Este hecho, junto con el desarrollo de técnicas de biología molecular que detectan el VPH con gran sensibilidad y reproducibilidad, ha generado grandes expectativas para la prevención del cáncer cervical mediante la integración de estas técnicas en los programas de cribado. Existen varias técnicas moleculares para la detección del VPH¹³, pero sólo hay una disponible comercialmente y aprobada por la organización Food and Drug Administration (FDA): la prueba de captura de híbridos¹⁴. La elevada sensibilidad que presenta esta técnica para el VPH-AR, en casos de H-SIL o carcinoma, se traduce en valores predictivos negativos muy altos para la presencia de H-SIL o carcinoma, con cifras que rondan el 96,5-100%^{15,16}. En consecuencia, esta técnica puede ser de gran utilidad en la evaluación de pacientes referidas por lesiones citológicas, puesto que su negatividad para el VPH-AR permite excluir con un elevado grado de certeza la presencia de H-SIL o carcinoma.

Los estudios de prevalencia de la infección por el VPH en función de la citología pueden estar limitados por la variabilidad que puede mostrar el diagnóstico citológico. En nuestro trabajo destaca la elevada prevalencia global de la infección por el VPH (67,9%), si bien hubo importantes diferencias según el tipo viral y el resultado de la citología. El VPH-BR sólo se detectó de forma aislada en 5 mujeres

(6,1%). Si se tienen en cuenta la escasa capacidad oncogénica que presenta este grupo viral y su baja frecuencia, la detección del VPH-BR tiene una utilidad escasa en este tipo de pacientes. Por el contrario, el VPH-AR se detectó en 50 de los 55 casos positivos para el VPH (90,9%), si bien su distribución fue muy diferente en función del tipo de citología, y se observó un incremento progresivo a medida que aumentó el grado citológico. En los casos con ASCUS, el porcentaje de positividad para el VPH-AR fue bajo (31,2%) y está en consonancia con las cifras publicadas en otros trabajos^{17,18}. Al no detectarse el VPH-AR en un número elevado de mujeres con ASCUS, la captura de híbridos puede ofrecer un gran potencial de cribado para descartar la presencia de H-SIL o carcinoma cuando no se detecta el virus, lo que permite seleccionar las mujeres con mayor riesgo de progresión. A pesar de que nuestra serie es muy corta, nuestros resultados en este tipo de citologías son concordantes con otros estudios^{17,18} y coinciden con las directrices reflejadas en el último consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), que recomiendan asociar la detección del VPH-AR en mujeres con citologías con ASCUS como herramienta útil de cribado. Al considerar las citologías con resultado de L-SIL se detectó el VPH-AR en un porcentaje elevado de casos (63,6%), por lo que la utilidad que tiene esta técnica para seleccionar los casos con mayor riesgo de progresión es limitada. Resulta llamativo que los porcentajes de positividad del VPH-AR en las citologías con L-SIL y H-SIL, aun siendo elevados (el 63 y el 81%, respectivamente), son inferiores a lo comunicado en otros trabajos¹⁹. La explicación puede estar en el elevado número de casos en los que el estudio histológico no demostró la presencia de lesiones: 42% en las citologías con L-SIL y 19% en las H-SIL.

El estudio de los factores de riesgo se centró en un único centro y está limitado por el bajo número de casos analizados. Por esta razón, consideramos que los resultados obtenidos en nuestro trabajo sólo tienen valor descriptivo en nuestro centro. Se comprobó como el número de parejas sexuales fue el principal factor de riesgo asociado a la infección por el VPH. Se observó una probabilidad creciente de infección por el VPH a medida que aumentaron las parejas sexuales, y la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,0407$). Además, todas las

mujeres que comunicaron haber tenido más de 5 parejas sexuales a lo largo de la vida estuvieron infectadas por el VPH ($p = 0,042$). Estos datos muestran la importancia que tiene el número de parejas sexuales como factor que incrementa el riesgo de exposición al virus. En este sentido, en mujeres sanas con antecedentes de 10 o más parejas sexuales a lo largo de la vida se han descrito porcentajes de infección del 69%²⁰ y en prostitutas el porcentaje puede llegar hasta el 82%²¹. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el riesgo que tiene una mujer de infectarse por el VPH también depende de la conducta sexual de sus parejas masculinas. Recientemente, Bosch et al²² comunicaron que el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix se incrementaba en las mujeres cuyas parejas masculinas tuvieron múltiples parejas sexuales, especialmente si se incluían prostitutas.

Las mujeres infectadas por el VPH pueden estar también por otros microorganismos de transmisión sexual. El papel que pueden desempeñar algunos de estos microorganismos en la etiopatogenia del cáncer de cérvix o sus lesiones precursoras resulta muy controvertido. La principal dificultad en la evaluación de estos microorganismos radica en saber si están implicados en los mecanismos de oncogénesis cervical o si son simples marcadores de actividad sexual. De todos ellos, el VIH es el que parece tener un papel más importante. Se sabe que las mujeres infectadas por el VIH tienen mayor riesgo de que la infección por el VPH sea persistente y, por lo tanto, la probabilidad de evolucionar hacia procesos neoplásicos se incrementa⁶. Los mecanismos etiopatogénicos que explican la mayor persistencia del VPH parecen estar relacionados con la disminución en el número de células de Langerhans, con la consiguiente reducción de la capacidad de presentación antigénica²³. Además, se ha demostrado que la proteína Taq del VIH puede favorecer la

expresión de las regiones oncogénicas E6 y E7 de los VPH-AR²⁴. En el caso de la infección por *C. trachomatis*, su papel en el desarrollo del cáncer cervical resulta más incierto. En algunos estudios seroepidemiológicos de carácter longitudinal se han encontrado asociaciones significativas con el carcinoma escamoso de cérvix^{25,26}, pero en otros no se ha comprobado dicha asociación al ajustar los resultados en función del VPH^{27,28}. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que se ha comprobado que la persistencia de la infección por el VPH-AR es mayor en las mujeres con infecciones previas por *C. trachomatis*²⁹. Por otra parte, se ha detectado el ADN de *C. trachomatis* en un porcentaje variable (5-40%) de los carcinomas escamosos de cérvix^{26,30} y se sabe que este microorganismo tiene capacidad para inhibir los procesos de apoptosis celular³¹. Sin embargo, los mecanismos por los cuales podría interactuar con el VPH se desconocen.

En nuestra serie, el estudio de otras coinfecciones genitales resultó insuficiente; al bajo número de casos analizados se le suma el hecho de que no se pudo completar en su totalidad en algunos casos. El resultado más llamativo en nuestro trabajo fue que la probabilidad de detectar el VPH fue más del doble en las mujeres que presentaron infecciones por otros microorganismos, aunque no se alcanzó la significación estadística. En el caso concreto de las mujeres infectadas por *C. trachomatis* la frecuencia observada fue considerable (12,6%) y en todas se detectó el VPH; al considerar únicamente el VPH-AR no se observó una asociación estadísticamente significativa, por lo que no se puede establecer ningún tipo de relación entre ambos microorganismos. Sería necesario realizar futuros estudios con series amplias de mujeres con lesiones preneoplásicas o neoplásicas confirmadas histológicamente, para establecer algún tipo de relación entre ambas infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518-27.
2. Park TW, Fujiwara H, Wright TC. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. *Cancer*. 1995;76:1902-13.
3. Cox JT. Epidemiology of cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus. *Baillière Clin Obstet Gynaecol*. 1995;9:1-37.
4. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-8.

5. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999; 189:12-9.
6. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1997; 337:1343-9.
7. WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Invasive squamous-cell cervical carcinoma and combined oral contraceptives: results from a multi-national study. *Int J Cancer.* 1993;55:228-36.
8. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol.* 1992;135:180-9.
9. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA.* 1989;262:931-4.
10. Walker P, Dexeus S, De Pao G, Barosso R, Campion M, Girardi F, et al. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2003;101:175-7.
11. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol.* 1967;10:748.
12. Miller AB, Chamberlain J, Day NE, Hakama M, Prorok PC. Report on a workshop of the UICC project on evaluation of screening for cancer. *Int J Cancer.* 1990;46:761-9.
13. Ifner T, Villa LL. Human papillomavirus technologic. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:80-8.
14. Wright TC, Schiffman M, Solomon D, Cox JT, García F, Goldie S, et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol.* 2004;103:304-9.
15. Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer.* 2001;89:1616-23.
16. Ordi J, Puig-Tintoré LM, Torné A, Sanz S, Esteve R, Romagosa C, et al. Contribución de la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo al estudio de las lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino. *Med Clin (Barc).* 2003; 121:441-5.
17. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Sheih-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA.* 1999;281:1605-10.
18. Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomised trial. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:293-9.
19. ALTS group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomised trial. The atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS) group. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:397-402.
20. Ley C, Bauer HM, Reingold A, Schiffman MH, Chambers JC, Tashiro CJ, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J Natl Cancer Inst.* 1991;83:997-1003.
21. Reeves WC, Arosemena JR, García M, De Lao SL, Cuevas M, Quiroz E, et al. Genital human papillomavirus infection in Panama City prostitutes. *J Infect Dis.* 1989;160:599-603.
22. Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, De Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC, et al. Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1060-7.
23. Rosini S, Caltagirone S, Tallini G, Lattanzio G, Demopoulos R, Piantelli M, et al. Depletion of stromal and intra-epithelial antigen presenting cells in cervical neoplasia in human immunodeficiency virus infection. *Human Pathol.* 1996;27:834-8.
24. Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L, Del Gaudio E, Beth-Giraldo E, Giraldo G. Role of as HIV as cofactor in HPV oncogenesis: *in vitro* evidences of virus interactions. *Antibiot Chemother.* 1994;46:102-9.
25. Koskela P, Anttila T, Bjorge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M, et al. *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer.* 2000;85:35-9.
26. Anttila T, Saikku P, Koskela P, Bloigu A, Dillner J, Ikäheimo I, et al. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk of development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA.* 2001;285:47-51.
27. De Sanjosé S, Muñoz N, Bosch FX, Reimann K, Pedersen NS, Orfila J, et al. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1994;56:358-63.
28. Ferrera A, Baay MF, Herbrink P, Figueroa M, Velema JP, Melchers WJ. A seroepidemiological study of the relationship between sexually transmitted agents and cervical cancer in Honduras. *Int J Cancer.* 1997;73:781-5.
29. Silins I, Ryd W, Strand A, Wadell G, Tornberg S, Hansson BG, et al. *Chlamydia trachomatis* infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer.* 2005;116:110-5.
30. Schlott T, Ruda G, Hoppert M, Nagel H, Reimer S, Schumacher-Lutge IK, et al. The *in situ* polymerase chain reaction for detection of *Chlamydia trachomatis*. *J Histochem Cytochem.* 1998;46:1017-23.
31. Fan T, Lu H, Hu H, Shi L, McClarty GA, Nance DM, et al. Inhibition of apoptosis in *Chlamydia*-infected cells. *J Exp Med.* 1998;187:487-96.