



Universidad
de Alcalá

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

*SINERGIA VIRAL. INFLUENCIA EN LA GÉNESIS Y
EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES DEL TRACTO
GENITAL INFERIOR*

Autora

María del Puerto García Anaya

Universidad de Alcalá

2020



Universidad
de Alcalá

TESIS DOCTORAL

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

*SINERGIA VIRAL. INFLUENCIA EN LA GÉNESIS Y
EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES DEL TRACTO
GENITAL INFERIOR*

Autora

María del Puerto García Anaya

Director:

Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega

Universidad de Alcalá

2020

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que han hecho posible que alcance este momento, culminando un largo, largo proceso. Doy las gracias, de una forma muy especial a mi familia, mis maestros, mis compañeros, mis amigos y a mis pacientes porque yo sería distinta sin ellos.

En primer lugar quiero hacer una mención especial a mi director, el Doctor Carlos Gutiérrez Ortega por su orientación, ayuda incansable y consejos, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de este trabajo; como él dice “hazlo, y si te da miedo, hazlo con miedo”.

Al Doctor Juan Antonio León Luis, amigo y antiguo compañero de trabajo y fatigas en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón, que fue el artífice de esta idea, aunque luego las vicisitudes de la vida nos llevaron por caminos separados.

A la Doctora Ana Isabel López Figueras, por su apoyo en el análisis estadístico, en la realización de gráficos y tareas de búsqueda bibliográfica, además de su impagable empuje personal.

Al Doctor Javier Jareño Esteban, mi tutor, gran médico y compañero.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón donde se llevó a cabo la gran mayoría de los análisis cito-histológicos de este estudio.

Al Servicio de M. Interna-Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, siempre entregado a sus pacientes y muy particularmente a la Doctora Pilar Miralles Martín que me apoyó siempre y resolvió todas mis dudas.

A mis compañeros del Hospital Gómez Ulla.

A mis padres por ser mi referente, a mis hermanos y especialmente a mis sobrinas, futuro esperanzado en este tiempo tan difícil que nos está tocando vivir. Muchas gracias por vuestra presencia, comprensión, ayuda y cariño, sois parte fundamental de los alientos invisibles que nos empujan en la vida.

A Pilar por apoyarme, por darme ánimos y no dejarme desfallecer ante el esfuerzo dedicado a este trabajo, más vale tarde que nunca...

Y en última instancia, a todas las personas que han contribuido de una u otra manera a que este proyecto no se haya quedado en “nada”, mi cariño y mi agradecimiento más sincero.

A las pacientes....

Recorrí un largo camino durante mucho tiempo...

....Por fin....

*Cuando emprendas tu viaje a Itaca
pide que el camino sea largo,
lleno de aventuras, lleno de experiencias.
No temas a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al colérico Poseidón,
seres tales jamás hallarás en tu camino,
si tu pensar es elevado, si selecta
es la emoción que toca tu espíritu y tu cuerpo.
Ni a los lestrigones ni a los cíclopes
ni al salvaje Poseidón encontrarás,
si no los llevas dentro de tu alma,
si no los yergue tu alma ante ti.*

*Pide que el camino sea largo.
Que muchas sean las mañanas de verano
en que llegues -¡con qué placer y alegría!-
a puertos nunca vistos antes.
Detente en los emporios de Fenicia
y hazte con hermosas mercancías,
nácar y coral, ámbar y ébano
y toda suerte de perfumes sensuales,
cuantos más abundantes perfumes sensuales puedas.
Ve a muchas ciudades egipcias
a aprender, a aprender de sus sabios.*

*Ten siempre a Itaca en tu mente.
Llegar allí es tu destino.
Mas no apresures nunca el viaje.
Mejor que dure muchos años
y atracar, viejo ya, en la isla,
enriquecido de cuanto ganaste en el camino
sin aguantar a que Itaca te enriquezca.*

*Aunque la halles pobre, Itaca no te ha engañado.
Así, sabio como te has vuelto, con tanta experiencia,
entenderás ya qué significan las Itacas.*

Viaje a Itaca - Kavafis

...·acababa de descubrir que había una belleza en el sol escondiéndose tras los montes y en el gemido de una carreta llena de heno, y en el vuelo pausado de los milanos bajo el cielo límpido de agosto, y hasta en el mero y simple hecho de vivir. No podía renunciar a ella ahora que acababa de descubrirla.

El Camino- Miguel Delibes

A mis padres....

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	XXV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	XXIX
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	XXXI
RESUMEN.....	XXXV
ABSTRACT.....	XXXIX
INTRODUCCIÓN.....	3
ANTECEDENTES	3
1. PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR	4
1.1-LESIONES CERVICALES EN ESTADIOS PRE-CANCEROSOS	5
1.1.1-ASPECTOS CITOLOGICOS.....	7
1.1.2-ASPECTOS COLPOSCOPICOS.....	13
1.1.3-ASPECTOS HISTOLÓGICOS.....	15
1.1.4-PROTOCOLO TERAPÉUTICO Y SEGUIMIENTO	16
1.2-CANCER DE CUELLO UTERINO	19
1.2.1-EPIDEMIOLOGÍA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO	19
1.2.2-HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE CUELLO UTERINO	24
1.2.3-MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS EN CANCER DE CUELLO UTERINO	25
1.2.4-DIAGNÓSTICO DEL CANCER DE CUELLO UTERINO.....	28
2. VIRUS Y CARCINOGENÉESIS.....	29
VPH.....	32
VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA	40
ASPECTOS INMUNOLÓGICOS Y CLINICOS DE LA ENFERMEDAD	44
ENFOQUE DE GÉNERO	56
JUSTIFICACIÓN	64
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
OBJETIVOS	69
Objetivo principal.....	69
Objetivos secundarios	69
MATERIAL Y MÉTODO	71
DISEÑO	73
POBLACIÓN A ESTUDIO	73
CRITERIOS DE SELECCIÓN	74
Cohorte de expuestos (VIH positivo).....	74
Cohorte de no expuestos (VIH negativo)	75
MUESTREO.....	75

TAMAÑO MUESTRAL	75
VARIABLES A ESTUDIO	75
Independientes	75
Dependientes	76
Control/Sociodemográficas.....	76
MATERIALES	77
MÉTODOS.....	78
Citología de triple toma.....	78
Colposcopia.....	80
BIOPSIA.....	80
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
Estadística descriptiva	81
Estadística analítica.....	82
RESULTADOS	83
Cambios citológicos, colposcópicos y anatomopatológicos, a nivel del tracto genital inferior femenino	89
Evolución de los resultados durante el periodo de estudio.	92
Presencia de patología a nivel del TGI según el perfil inmunológico	99
Influencia de la coinfección VIH-VPH en la aparición de patología en TGI... ..	103
Modelo explicativo de la presencia de patología del tracto genital inferior....	106
DISCUSIÓN.....	117
Edad y tamaño muestral	119
Factores de riesgo	121
Mecanismo de transmisión sexual	121
Hábitos tóxicos: Consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias	123
Antecedentes ginecológicos	124
Linfocitos CD4	125
Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)	126
Cambios citológicos, colposcópicos y anatomopatológicos, a nivel del tracto genital inferior femenino	128
Evolución de los resultados durante el periodo de estudio.	130
Presencia de patología a nivel del TGI según el perfil inmunológico	131
Influencia de la coinfección VIH-VPH en la aparición de patología en TGI... ..	139
Modelo explicativo de la presencia de patología del tracto genital inferior....	140
CONCLUSIONES	153
BIBLIOGRAFÍA.....	157

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Sistema Bethesda 2001. (29)</i>	10
<i>Tabla 2. Revisión 2001 Sistema Bethesda. (30,31).</i>	11
<i>Tabla 3. Sistema Bethesda. Revisión 2014. (32).</i>	12
<i>Tabla 4. Terminología colposcópica. IFCPC 2011</i>	14
<i>Tabla 5. Definición de caso SIDA (CDC).</i>	48
<i>Tabla 6. Clasificación de la infección por VIH. CDC (1986)</i>	49
<i>Tabla 7. Clasificación de la infección por VIH. OMS (1990)</i>	50
<i>Tabla 8. Clasificación de los CDC de 1993</i>	50
<i>Tabla 9. Categorías clínicas. Clasificación de 1993.</i>	51
<i>Tabla 10. Descripción de la muestra a través de los datos obtenidos de las historias clínicas.</i>	86
<i>Tabla 11. Distribución de frecuencias de población linfocitaria de CD4 en la muestra.</i>	87
<i>Tabla 12. Distribución de frecuencias de adherencia al tratamiento (TARGA).</i>	88
<i>Tabla 13. Análisis de la carga viral en función del TARGA.</i>	88
<i>Tabla 14.. Análisis de la dotación de linfocitos CD4 en función del TARGA.</i>	89
<i>Tabla 15. Resultados del primer control realizado en función de la serología al virus de la inmunodeficiencia humana.</i>	90
<i>Tabla 16. Resultados del último control en función de la serología al virus de la inmunodeficiencia humana.</i>	91
<i>Tabla 17. Análisis de citologías patológicas en función del recuento de linfocitos CD4.</i>	92
<i>Tabla 18. Evolución de los resultados en las mujeres VIH+.</i>	94
<i>Tabla 19. Comparativa de los resultados citológicos en mujeres VIH+ durante el periodo de seguimiento.</i>	96
<i>Tabla 20. Comparación de los resultados citológicos de la primera y última visita en las mujeres VIH+.</i>	97
<i>Tabla 21. Descripción de los resultados citológicos del último control en función de la actitud terapéutica.</i>	98
<i>Tabla 22. Análisis de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función de la carga viral indetectable y del cumplimiento del tratamiento antirretroviral.</i>	99
<i>Tabla 23. Análisis de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en mujeres con carga viral ≥ 50 copias y en función del cumplimiento del control ginecológico.</i>	100

<i>Tabla 24. Análisis de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en mujeres con carga viral ≥ 50 copias y en función del tratamiento antirretroviral.</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 25. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del número de CD4 (≤ 200) y el cumplimiento del tratamiento antirretroviral.</i>	<i>102</i>
<i>Tabla 26. Análisis de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del número de CD4 (>200) y el grado de cumplimiento del tratamiento antirretroviral.</i>	<i>103</i>
<i>Tabla 27. Análisis de la presencia de citología sugestiva de VPH en función de la serología frente a VIH.</i>	<i>104</i>
<i>Tabla 28. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en mujeres VIH positivas en función de la presencia de citología sugestiva de VPH durante estudio.</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 29. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en mujeres VIH negativas en función de la presencia de citología sugestiva de VPH durante estudio.</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 30. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función de la presencia de citología sugestiva de VPH durante estudio.</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 31. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del antecedente de patología neoplásica del TGI.</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 32. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del antecedente de infección de transmisión sexual.</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 33. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del cumplimiento del tratamiento antirretroviral.</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 34. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el primer control.</i>	<i>109</i>
<i>Tabla 35. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el primer control, segmentado en 2 categorías: ≤ 10 años y > 10 años.</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 36. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del tiempo transcurrido entre la primera y la última exploración</i>	<i>111</i>
<i>Tabla 37. Número de controles realizados.</i>	<i>112</i>
<i>Tabla 38. Descripción de patología del TGI en función del hábito tabáquico.</i>	<i>113</i>
<i>Tabla 39. Descripción de patología del TGI en función del hábito enólico.</i>	<i>113</i>

<i>Tabla 40. Descripción de patología del TGI en función de los niveles de carga viral.</i>	<i>114</i>
<i>Tabla 41. Descripción de patología del TGI en función de los niveles de CD4.</i>	<i>114</i>
<i>Tabla 42. Variables candidatas a ser incluidas en un modelo de regresión logística tras un análisis bivariado con la variable dicotómica “patología del tracto genital inferior”.</i>	<i>115</i>
<i>Tabla 43. Estimación del riesgo de patología del TGI en función de la presencia de citología sugestiva de VPH.</i>	<i>116</i>
<i>Tabla 44. Edad media de pacientes según serología frente a VIH.</i>	<i>120</i>
<i>Tabla 45. Incidencia de la neoplasia cervical en mujeres VIH+ modificada de Denslow.</i>	<i>135</i>
<i>Tabla 46. TARGA y prevalencia/incidencia sobre lesiones cervicales modificada de Kelly</i>	<i>137</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Incidencia y mortalidad de los diez tipos de cáncer más comunes en 2018.</i>	20
<i>Figura 2. Tasas de mortalidad estandarizadas según edad por tipo de cáncer a nivel mundial.</i>	21
<i>Figura 3. Incidencia del carcinoma de cérvix a nivel mundial.</i>	21
<i>Figura 4. Mortalidad del carcinoma de cérvix a nivel mundial.</i>	22
<i>Figura 5. Incidencia y mortalidad del carcinoma de cérvix en España.</i>	23
<i>Figura 6. Timeline of advances in tumor virology.</i>	31
<i>Figura 7. Funciones de los genes del VPH. (156)</i>	32
<i>Figura 8. El genoma del VPH.</i>	33
<i>Figura 9. Papillomavirus.</i>	34
<i>Figura 10. Proceso de progresión a cáncer cervical mediada por VPH.</i>	35
<i>Figura 11. Organización del genoma del VIH. (227).</i>	41
<i>Figura 12. Estructura del VIH. (227).</i>	42
<i>Figura 13. Ciclo replicativo del VIH. (227).</i>	43
<i>Figura 14. Curso de la infección por VIH. Ref. (227).</i>	45
<i>Figura 15. Distribución de frecuencias de la vía de transmisión sexual en pacientes VIH positivas.</i>	121
<i>Figura 16. Distribución de frecuencias del mecanismo de transmisión de la infección por VIH según área geográfica.</i>	122
<i>Figura 17. Distribución de frecuencias del hábito tabáquico entre la población de pacientes VIH.</i>	123
<i>Figura 18. Linfocitos CD4 en pacientes con VIH</i>	126
<i>Figura 19. Porcentaje de pacientes VIH+ tratadas con TARGA.</i>	128

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Ac	: Anticuerpo
ACO	: Anticonceptivo Oral
ADN	: Acido Desoxirribonucleico
Ag	: Antígeno
AGC	: Atipia de Células Glandulares
AGUs	: Atipia de Células Glandulares de Significado Incierto.
APP	: Amenaza de Parto Prematuro
ARN	: Ácido Ribonucleico
ASC-H	: Atipia de Células Escamosas de Alto Riesgo
ASCUs	: Atipia de Células Escamosas de Significado Incierto
AZT	: Zidovudina
CCU	: Cáncer Cervico-Uterino
CDC	: <i>Centers of Disease Control</i>
CNK	: Células “Natural Killer”
CIN	: Neoplasia Intraepitelial Cervical
EE. UU.	: Estados Unidos de América
EIP	: Enfermedad Inflamatoria Pélvica
ELISA	: <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>
HAART	: <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HLA	: <i>Human Leucocytic Antigen</i>
H-SIL	: Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado
HSV	: <i>Herpes Simplex Virus</i>

HTLV-I : *Human T-Limphotropic Virus I*

HTLV-II : *Human T-Limphotropic Virus II*

IARC : Agencia de Investigación sobre el Cáncer

IUD : *Injecting drugs users*

ITS : Infección de Transmisión Sexual

LGP : Linfadenopatía Generalizada Persistente

LIA : *Line Immuno Assay*

LLETZ : *Large Loop Excision of the Transformation Zone*

L-SIL : Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado

MSM : *Men who have Sex with Men*

MTCT : *Mother-to-child-transmission*

NCI : *National Cancer Institute*

OMS : Organización Mundial de la Salud

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

RPM : Rotura Prematura de Membranas

RT-PCR : *Real Time-Polimerase Chain Reaction*

SEGO : Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SIDA : Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SIL : Lesión Escamosa Intraepitelial

SIR : *Standardised Incidence Ratio*

SNC : Sistema Nervioso Central

SK : Sarcoma de Kaposi

TARGA : Terapia Antirretroviral de Gran Actividad

TGI : Tracto Genital Inferior

UDVP : Usuario de drogas vía parenteral

**UNAIDS-
WHO** : Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH / SIDA

VEB : Virus Epstein Barr

VHB : Virus de la Hepatitis B

VHC : Virus de la Hepatitis C

VIH : Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VPH : Virus del Papiloma Humano

VPH- AR : Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo

VPH- BR : Virus del Papiloma Humano de Bajo Riesgo

VSR : Virus del Sarcoma de Roux

WB : Western Blot

WIHS : *Women's Interagency HIV Study*

ZTA : Zona de Transformación Anómala

RESUMEN

Esta memoria está dedicada al estudio de las lesiones del tracto genital inferior (TGI) que se producen en las mujeres infectadas por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y al análisis de la relación que se establece entre el VIH y el Virus del Papiloma Humano (VPH).

En la génesis de estas lesiones, que en su conjunto son consideradas como una entidad patológica, intervienen el estado inmunitario de la paciente y una serie de factores externos, entre los que hay que destacar fundamentalmente al VPH. En el estudio se hace hincapié en los datos epidemiológicos en torno al cáncer de cérvix, sobre su incidencia y prevalencia, morbi-mortalidad, factores de riesgo y causales, diagnóstico y posibilidades de tratamiento dada su naturaleza de “*enfermedad prevenible*” (1,2).

Las mujeres infectadas por el VIH tienen una mayor incidencia de patología ginecológica que las seronegativas: candidiasis vulvovaginales recurrentes, enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), sífilis, infecciones por Herpes Simplex Virus-2 (HSV-2). Al igual que sucede con el VPH, el mecanismo de transmisión es, principalmente sexual.

En mujeres VIH positivas se ha descrito una alta prevalencia de infección por VPH. Estas infecciones mantenidas en el tiempo explican la elevada incidencia de lesiones intraepiteliales y de carcinoma invasor en las mujeres VIH positivas. El carcinoma cervical invasivo se incluyó como enfermedad definitoria de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en el año 1993 dentro de la clasificación de los *Center of Disease Control* (CDC). Con el propósito de ahondar en la interrelación entre virus, se diseñó un proyecto planteado en dos fases, una primera en la que se realizó un estudio de casos y controles, con un grupo compuesto de mujeres VIH+ y VIH-, respectivamente y una segunda fase, en la que se realizó un estudio de cohortes con un análisis comparativo de variables demográficas en función de los grupos VIH y categorías citológicas a la entrada en el estudio.

Los resultados del estudio fueron los siguientes: se reclutaron 386 mujeres, de las cuales 225 fueron VIH + y 161 controles VIH negativos. La edad media al acudir a nuestra consulta fue de 39 años para las mujeres con serología negativa al VIH, y de 41 años para las positivas.

Casi la cuarta parte de las pacientes seropositivas es menopáusica. Se encontró diferencia significativa estadística ($p 0.039$) en el antecedente de patología neoplásica de TGI

a favor de las pacientes VIH+. En el grupo de pacientes VIH positivas se recogió la existencia de prácticas de riesgo en el 75% predominando la vía sexual como mecanismo de transmisión en prácticamente la mitad de ellas.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,007$) con respecto a los hallazgos de la primera citología entre ambos grupos, siendo patológica en un tercio de las pacientes VIH- frente a algo menos del 20% de las pacientes VIH+.

En cuanto a la distribución de las citologías patológicas, se recogió un resultado de HSIL en casi el 30% de las pacientes VIH+, frente al 20% de HSIL en pacientes control. La prevalencia de LSIL fue prácticamente igual en ambos grupos (46%). Las mujeres VIH+ con una citología sugestiva de VPH presentan patología TGI en más del 60% frente a las que no presentan una citología sugestiva de VPH, lo que supone un riesgo 6 veces superior de padecer alteraciones a nivel TGI (IC95%: 3,5 a 10) frente a las mujeres que no muestran citología sugestiva de VPH ($p<0,001$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de los niveles de CD4 ($p= 0,007$).

En el último control los resultados obtenidos fueron superponibles en ambos grupos, salvo el porcentaje de biopsias patológicas (8% en VIH+ frente al 2% en las mujeres VIH-).

ABSTRACT

This report is devoted to the study of lower genital tract (TGI) lesions in women infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and to the analysis of the relationship between HIV and Human Papillomavirus (HPV).

The genesis of these lesions, which as a whole are considered a pathological entity, involves the patient's immune status and a number of external factors, among which HPV should be fundamentally highlighted. The study emphasizes epidemiological data on cervical cancer on its incidence and prevalence, morbidity-mortality, risk and causal factors, diagnosis and possibilities for treatment given its nature as a "preventable *disease*" (1,2)

HIV-infected women have a higher incidence of gynecological pathology than seronegative women: recurrent vulvovaginal thrush, pelvic inflammatory disease (PID), syphilis, Herpes Simplex Virus-2 infections (HSV-2). As with HPV, the transmission mechanism is mainly sexual. A high prevalence of HPV infection has been reported in HIV-positive women. These infections when maintained over time explain the high incidence of intraepithelial lesions and invasive carcinoma in HIV-positive women. Invasive cervical carcinoma was included as a defining disease of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in 1993 under the Center of Disease Control (CDC) classification.

In order to delve into the interrelationship between viruses, a two-phase project was designed, a first in which a case and control study was conducted, with a group composed of HIV+ and HIV-women, respectively and a second phase, in which a cohort study was conducted with a comparative analysis of demographic variables based on HIV groups and cytological categories at the entry into the study.

The results of the study were: 386 women were recruited, of whom 225 were HIV + and 161 HIV-negative controls. The average age when attending our consultation was 39 years for women with HIV-negative serology, and 41 years for women with HIV-positive serology (HIV).

Nearly a quarter of HIV-positive patients are menopausal. Significant statistical difference (p 0.039) was found in the history of neoplastic lower genital tract pathology in favor of HIV+ patients. In the group of HIV-positive patients, risky practices were collected in 75% predominantly the sexual route as a transmission mechanism in almost half of them.

Statistically significant differences ($p=0.007$) were found from the findings of the first cytology between the two groups, being pathological in one third of HIV-positive patients compared to just under 20% of HIV+ patients. In terms of the distribution of pathological cytologies, the result was HSIL in almost 30% of HIV+ patients, compared to 20% of HSIL in control patients. The prevalence of LSIL was virtually the same in both groups (46%). HIV+ women who show a suggestive cytology of HPV have lower genital tract pathology by more than 60% compared to those without a suggestive HPV cytology, posing a 6 times higher risk of impaired HPV (95% CI: 3.5 to 10) compared to women who do not show suggestive HPV cytology ($p<0.001$). Statistically significant differences were found when analyzing the presence of pathology of the lower genital tract based on CD4 levels ($p=0.007$). In the last control the results obtained were superposable in both groups, except for the percentage of pathological biopsies (8% in HIV+ compared to 2% in HIV-women).

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

A principio de la década de los 80, concretamente finales de 1980 y principios de 1981, se producía un número significativo de casos de neumonía atribuida a la infección por *Pneumocistis Carinii* y de Sarcoma de Kaposi en una comunidad de varones homosexuales previamente sanos, este hecho fue alertando progresivamente a la comunidad científica hasta alcanzar una dimensión tan aterradora que dio lugar a lo que en breve sería conocida como “la terrible pandemia del siglo XX”

A principios de 1983 un grupo de investigadores del Instituto Pasteur de París dirigidos por el doctor Luc Montagnier logró aislar un nuevo tipo de retrovirus citopático que fue identificado como el agente causante de la inmunodeficiencia humana a partir de tejido linfático procedente de un paciente con SIDA. En 1984, casi de forma paralela a este descubrimiento, el doctor Harald zur Hausen y su grupo de trabajo señaló el aislamiento frecuente de los VPH subtipos 16 y 18 a partir de tumores cervicouterinos. El reconocimiento de la Comunidad Científica a estos hallazgos vendría unos años más tarde, siendo galardonados ambos investigadores con el Premio Nobel en el año 2008.

En los primeros tiempos de historia de esta enfermedad, el ser portador del virus de la inmunodeficiencia humana constituía una sentencia de muerte a corto-medio plazo, pero este panorama nefasto empezó a cambiar en el año 1987 gracias a la aparición del primer fármaco antirretroviral efectivo, la zidovudina (AZT) que mostró asimismo su efectividad para disminuir la tasa de transmisión viral materno-fetal. El año 1996, con la llegada de los fármacos antirretrovirales de gran actividad conocidos como TARGA (HAART en la terminología anglosajona), supuso el principio del cambio en el pronóstico vital de estos pacientes, tanto es así, que en la actualidad la enfermedad se considera un proceso crónico con una esperanza de vida más próxima a la de la población no afectada por el virus y, por ende, estos pacientes son susceptibles de presentar otras patologías comunes, que pueden convivir con la infección por VIH. Gracias a la introducción de estos nuevos medicamentos antirretrovirales, pudo constatarse unos años después que la mortalidad atribuida al SIDA, los diagnósticos definitivos de la enfermedad y la hospitalización por esta causa disminuyeron entre un 60 y un 80%. A pesar de no existir cura, la historia natural del VIH-SIDA, cambió radicalmente.

En los últimos años, paralelamente al desarrollo de la investigación y la progresiva introducción de los antiretrovirales, la historia natural de la enfermedad se ha ido modificando y alargando la esperanza de vida de este colectivo. Por este motivo, el interés de los clínicos se ha ido dirigiendo hacia otros aspectos de la enfermedad, más allá de los puramente inmunológicos, especialmente hacia la aparición de comorbilidad severa, que también puede comprometer la vida de estos pacientes.

En ese sentido se revisará el establecimiento de sinergias que puedan condicionar un peor pronóstico y/o evolución tanto de la enfermedad de base como de otros procesos morbosos. Se prestará especial atención a la patología del tracto genital inferior cuyo agente causal, el VPH al coincidir con el VIH -como se ha demostrado ampliamente desde hace más de dos décadas-, condiciona una situación inmunológica que propicia la aparición, persistencia y progresión de lesiones a nivel del tracto genital inferior. Esta circunstancia es la que hace de las mujeres VIH +, un grupo de especial mal pronóstico en relación con el conjunto de la patología del TGI, y de forma especial a las lesiones preneoplásicas.

1. PATOLOGÍA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Existen más de 25 enfermedades que se diseminan entre la población principalmente a través de las relaciones sexuales y que constituyen la base de un importante problema de salud pública (3).

La literatura científica indica que la población femenina resulta más gravemente perjudicada: entre el 10-20% de las mujeres afectas por gonorrea y clamidia, desarrolla una enfermedad inflamatoria pélvica (4-8) de consecuencias clínicas variables: dolor pélvico crónico, infertilidad, gestación ectópica entre otros. La infección tricomoniasis se ha asociado con amenaza de parto prematuro (APP), rotura prematura de membranas (RPM) y parto prematuro (9,10). La infestación por Tricomonas también se ha asociado con mayor riesgo de infección por VIH (11,12).

Las adolescentes son un grupo etario de riesgo más alto para las infecciones de transmisión sexual (ITS) que las mujeres de edad adulta; el cérvix uterino de éstas últimas está recubierto de epitelio escamoso, mientras que el de una adolescente en transición hacia la edad adulta, lo está por epitelio columnar que es más susceptible a la infección y más vulnerable a la aparición y desarrollo de neoplasia, especialmente si está expuesto a la acción del VPH.

1.1-LESIONES CERVICALES EN ESTADIOS PRE-CANCEROSOS

El cuello uterino es un órgano muy accesible tanto para estudio cito-histológico como para la exploración física directa, lo que ha permitido la realización de múltiples investigaciones en las que se ha descrito un inicio gradual para la mayoría de las lesiones tumorales que lo afectan. En el cérvix las lesiones preinvasivas pueden existir durante años en una fase reversible de enfermedad superficial o *in situ* y pueden constituir, a su vez, una entidad cambiante (13).

En la literatura se ha descrito que la edad media de las pacientes con carcinoma *in situ* es 10-15 años inferior a la de las pacientes con carcinoma invasor de células escamosas (14). Este dato subraya la naturaleza esencial de los programas de cribado aun cuando se desarrollen con periodicidad superior al año.

Las fases precoces de la enfermedad tumoral cervical pueden ser asintomáticas, pero resultan detectables empleando los métodos disponibles en la actualidad. La literatura de finales del siglo XX describe que el desarrollo de las neoplasias malignas cervicales permite creer que el control de la enfermedad es una meta alcanzable en un futuro próximo y de que sería posible erradicar la mayor parte de las muertes debidas al cáncer cervical empleando las técnicas diagnósticas y terapéuticas disponibles (15–18).

Es posible afirmar que los programas de cribado permiten reducir la mortalidad debida al carcinoma del cuello uterino y que este logro se relaciona directamente con la proporción de la población explorada. De hecho, no se ha apreciado disminución de la incidencia del cáncer cervical sin la instauración de un programa de detección selectivo (19). Generalmente se reconoce que la mujer de alto riesgo es la que inicia su actividad sexual durante los años intermedios de la adolescencia y presenta cierta tendencia a tener múltiples compañeros sexuales. Todos los entendidos coinciden en que debería realizarse una detección selectiva de lesiones cervicales tras el comienzo de la actividad sexual (19). Debe subrayarse que el objetivo principal del cribado citológico del cuello uterino es identificar a la paciente que tiene una lesión intraepitelial y no a la que tiene ya un cáncer invasor y aunque el tiempo de transformación de carcinoma *in situ* en cáncer invasor se ha situado en 8,10 o quizá 20 años (20,21); algunas pacientes

realizan esta transición en un plazo más breve. Debe recordarse que estas lesiones no progresan necesariamente de forma ordenada hacia el cáncer invasor.

Otra consideración de especial interés es el índice de falsos negativos de los frotis, que ronda entre el 8 y el 50% (22,23): El diagnóstico de esta patología por otros medios (colposcopia, biopsia), puede acompañarse en muchos casos, de un frotis normal.

Los cánceres invasores del cuello uterino vienen precedidos, generalmente, por una larga fase de enfermedades pre-invasoras. El concepto de precursores del cáncer cervicouterino (CCU) se remonta al final del siglo XIX, momento en que comenzó a describirse la existencia de cambios epiteliales atípicos no invasores en muestras de tejidos adyacentes a cánceres invasores (William, 1888). El término *carcinoma in situ* se introdujo en 1932 para denotar las lesiones en las cuales las células carcinomatosas indiferenciadas abarcaban todo el espesor del epitelio, sin interrumpir la membrana basal (Broders, 1932). Ulteriormente se comunicó la asociación entre *carcinoma in situ* y cáncer invasor del cuello uterino. El término *displasia* se introdujo a fines de los años cincuenta para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el *carcinoma in situ* (Reagan et al., 1953).

La displasia se categorizó en tres clases —leve, moderada y severa— según el grado de afectación de la capa epitelial por las células atípicas. Se observó que algunos casos de displasia retrocedían, algunos persistían y otros progresaban a *carcinoma in situ*. Se observó también una correlación directa entre progresión y grado histológico. Estas observaciones condujeron al concepto de un proceso mórbido continuo en el que el epitelio normal evoluciona a lesiones epiteliales precursoras y a cáncer invasor.

Desde hace más de 50 años disponemos de la posibilidad de detectar lesiones premalignas en células de descamación del cuello uterino mediante la prueba de Papanicolaou o citología. La citología ginecológica ha sido, desde su introducción a mediados del siglo XX, el instrumento principal en la prevención del CCU mediante el diagnóstico precoz de lesiones malignas y premalignas. Ha sido la responsable del descenso del CCU en los países con protocolo de cribado organizado en las últimas décadas. La citología cervical realizada con garantía de calidad detecta lesiones premalignas y carcinomas; sin embargo, su sensibilidad es variable.

La citología cervical se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por rascado o cepillado de la superficie del exocérvix y endocérvix, es una técnica barata y de

realización sencilla. Estas células presentan cambios morfológicos cuando son infectadas por el VPH, pero también por otros organismos. La introducción masiva del cribado utilizando la prueba de Papanicolaou ha permitido prevenir multitud de muertes por cáncer de cuello uterino. Sin embargo, la sensibilidad de la técnica es relativamente baja, y obliga a llevar a cabo cribados repetidos y a mantener controles de calidad muy estrictos con costes relativamente altos.

En la actualidad, se han desarrollado nuevas tecnologías para mejorar la sensibilidad del cribado. De entre las nuevas tecnologías reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como herramientas adecuadas para el cribado poblacional, cabe destacar la detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) perteneciente a VPH de alto riesgo onco-génico y la citología en medio líquido, esta última desarrollada para solventar los problemas que afectan a la citología convencional.

La citología en medio líquido presenta una gran ventaja frente a la citología convencional al no utilizar todo el material para realizar el análisis, lo cual permite llevar a cabo técnicas adicionales moleculares como la determinación de VPH, o de inmunocito-química, como la detección de p16/KI67, o en el futuro, otros nuevos marcadores. La comparación entre ambas técnicas plantea controversias acerca de si se mejora la lectura de los frotis, si con este método se diagnostican más lesiones de bajo y alto grado, los falsos positivos, el mayor coste económico y el hecho de que requiera mayor tiempo de estudio de los preparados citológicos (24–28).

Los pilares en los que se basa el diagnóstico de la patología preneoplásica del TGI son los siguientes.

1.1.1-ASPECTOS CITOLÓGICOS.

En el año 1968 se utilizó por primera vez el término de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) para describir las múltiples posibilidades de atipia celular confinada al epitelio. El CIN se dividió en grados 1, 2 y 3 (Richart, 1968).

En los años ochenta se describieron más alteraciones anatomopatológicas como la atipia coilocítica o condilomatosa asociada a la infección por virus del papiloma humano. Los coilocitos son células atípicas con una cavitación o halo perinuclear en el citoplasma, que indica cambios citopáticos típicamente asociados a la infección por el VPH.

En 1990 se propuso una terminología histopatológica de la enfermedad basada en dos grados: lesión intraepitelial de bajo grado, que comprendía las anomalías compatibles con atipia coilocítica y las lesiones leves, y lesión intraepitelial de alto grado que comprendía el CIN 2 y el CIN 3. Se consideró que las lesiones de alto grado eran precursoras ciertas del cáncer invasor (Richart, 1990).

En 1988, el Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute o NCI) americano había propuesto un nuevo esquema de presentación de los resultados de la citología cervical (informe del seminario del Instituto Nacional del Cáncer, 1989; Solomon, 1989; Kurman et al., 1991). Las recomendaciones hechas entonces y su revisión en un segundo seminario celebrado en 1991 fueron denominadas Sistema Bethesda (informe del taller del Instituto Nacional del Cáncer, 1992). Se incluyó el término *lesión* para recalcar que los cambios morfológicos en los cuales se basa un diagnóstico no necesariamente significan proceso neoplásico. En el sistema Bethesda se sustituyó el término *neoplasia* por el de *lesión escamosa intraepitelial (SIL)*, con dos categorías: bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justificó por la evidencia de que las LSIL corresponden básicamente a infecciones víricas, en general autolimitadas y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL corresponden a verdaderos cambios premalignos. La revisión del años 2001 incluyó declaraciones específicas con respecto a la calidad de la muestra: *satisfactoria e insatisfactoria*, eliminando la *satisfactoria pero limitada*; también aportó cambios en las categorías: la nueva categoría células *escamosas atípicas (ASC)* reemplaza a la categoría de *atipias de células escamosas de significado incierto (ASCUS)* y se subdivide en 1) *ASC de significado indeterminado (ASC-US)* y 2) *no puede excluirse lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)*. Se eliminaron las categorías de *ASCUS, posiblemente reactivo o sospechoso de neoplasia*. No hubo cambios en la terminología de lesión escamosa de bajo y alto grado (LSIL y HSIL respectivamente). La categoría de *atipias de células glandulares de significado indeterminado (AGUS)* desaparece para evitar confusión con ASCUS y es reemplazada por el término *atipia de células glandulares (AGC)* intentando identificar el origen de las células como endometriales, endocervicales o no concluyente. Los términos *adenocarcinoma endocervical in situ* y *AGC, posiblemente neoplásico* se incluyen como categorías AGC distintas. También se incluyó el reportar la presencia de células endometriales normales o anómalas en mujeres mayores de 40 años.

Los cambios introducidos por el Sistema Bethesda en 2014 fueron mínimos y no relacionados con la terminología en sí, sino con algunas interpretaciones de ciertos hallazgos. En 2014, se realizó un cambio en la categoría *otros*, la presencia de las células endometriales en mujeres mayor de 40 se cambió a mujeres mayores de 45 años de edad. Esencialmente existen modificaciones en la parte de *negativo para lesión intraepitelial o malignidad*: a) Se introdujo el término de variaciones no neoplásicas, agrupándose en ellas a la metaplasia escamosa, los cambios queratósicos, la metaplasia tubarica, la atrofia y los cambios asociados al embarazo. Y b) Entre los organismos que pueden ser identificados mediante estudio citológico se agregaron los cambios celulares sugestivos de la presencia de citomegalovirus. El apartado de la *adecuación de la muestra* sigue resultando de suma importancia porque de una correcta toma de la muestra depende en gran medida un resultado citológico acertado y en cuanto a la existencia de sugerencias y notas educativas, éstas representan un canal de comunicación, entre el citólogo y el ginecólogo que, si es bien empleado, redundará en esclarecer la importancia de ciertos hallazgos citológicos y el seguimiento de la paciente. (Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3).

Tabla 1. Sistema Bethesda 2001. (29)

The 2001 Bethesda System for Reporting Cervical Cytologic Diagnoses

Specimen adequacy

Satisfactory for evaluation

Presence or absence of endocervical or transformation zone components or other quality indicators such as partially obscuring blood or inflammation

Unsatisfactory for evaluation (specify reason)

Specimen rejected or not processed (specify reason)

Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormalities (specify reason)

General categorization (optional)

Negative for intraepithelial lesion or malignancy

Epithelial cell abnormality

Other

Interpretation/result

Negative for intraepithelial lesion or malignancy

Organisms

Trichomonas vaginalis

Fungal organisms morphologically consistent with *Candida* species

Shift in flora suggestive of bacterial vaginosis

Bacteria morphologically consistent with *Actinomyces* species

Cellular changes consistent with herpes simplex virus

Other non-neoplastic findings (optional to report)

Reactive cellular changes associated with:

Inflammation (includes typical repair)

Radiation

Intrauterine contraceptive device

Glandular cells status posthysterectomy

Atrophy

Epithelial cell abnormalities

Squamous cell

Atypical squamous cells (ASC)

ASC of undetermined significance (ASC-US)

ASC, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)

Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)

Encompassing: human papillomavirus, mild dysplasia, and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1

High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)

Encompassing: moderate and severe dysplasia, carcinoma in situ, CIN 2, and CIN 3

Squamous cell carcinoma

Glandular cell

Atypical glandular cells (AGC)

Specify endocervical, endometrial, or glandular cells not otherwise specified

Atypical glandular cells, favor neoplastic

Specify endocervical or not otherwise specified

Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)

Adenocarcinoma

Other (list not comprehensive)

Endometrial cells in a women 40 years or older

Automated review and ancillary testing (include if appropriate)

Educational notes and suggestions (optional)

Adapted with permission from Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002;287:2116.

Tabla 2. Revisión 2001 Sistema Bethesda. (30,31).

Terminology Revisions in the 2001 Bethesda System

Eliminated

Satisfactory but limited by
Benign cellular changes (as a separate category)
Atypical squamous cells of undetermined
significance (ASCUS), favor reactive
ASCUS, favor neoplastic
Atypical glandular cells of undetermined
significance (AGUS), favor reactive
AGUS, favor dysplasia
Hormonal evaluation

Added

“Other” category to include endometrial cells in
women at least 40 years of age
Atypical glandular cells (AGC)
AGC, favor neoplastic
Endocervical adenocarcinoma in situ
Atypical squamous cells of undetermined
significance (ASC-US)
Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade
squamous intraepithelial lesion (ASC-H)
Automated review
Ancillary testing

Other modifications

Renaming “within normal limits” to “negative for
intraepithelial lesion or malignancy”
Organisms and other non-neoplastic findings
optional under “negative for intraepithelial lesion
or malignancy”

Tabla 3. Sistema Bethesda. Revisión 2014. (32).

<p>TIPO DE MUESTRA Se debe indicar si la muestra es convencional o preparación en base líquida.</p>
<p>ADECUACIÓN DE LA MUESTRA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Satisfactoria para evaluación: <ul style="list-style-type: none"> • Presencia o ausencia de componente celular endocervical y/o zona de transformación. • Indicador de calidad: parcialmente obscurecido por sangre, inflamación, etc. • Insatisfactoria para evaluación: <ul style="list-style-type: none"> • Muestra rechazada no procesada por....(especificar la razón). • Muestra procesada y examinada pero inadecuada por....(especificar la razón).
<p>CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negativo para lesión intraepitelial o malignidad. • Anormalidad de células epiteliales (especificar si es en células escamosas o glandulares). • Otro: células endometriales en mujeres de 45 años o más.
<p>INTERPRETACIÓN/RESULTADO Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad</p> <ul style="list-style-type: none"> • No existe evidencia celular de neoplasia. <p>Hallazgos no neoplásicos (opcional):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variaciones celulares no neoplásicas: metaplasia escamosa, cambios queratóticos, metaplasia tubal, atrofia y cambios asociados al embarazo • Cambios celulares reactivos asociados a: inflamación (incluida reparación típica), cervicitis folicular, radiación, dispositivo intrauterino. • Células glandulares en mujeres con histerectomía. <p>Organismos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Trichomonas vaginalis</i> • Elementos micóticos morfológicamente compatibles con <i>Candida</i>. • Cambios de la flora vaginal sugestivos de vaginosis bacteriana. • Bacterias de características morfológicamente compatibles con <i>Actinomyces</i>. • Cambios celulares compatibles con herpes simple. • Cambios celulares compatibles con citomegalovirus. <p>Anormalidad en células epiteliales</p> <p>Células escamosas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células escamosas atípicas <ul style="list-style-type: none"> • Células escamosas con atipias de significado indeterminado (ASC-US). • Células escamosas con atipias que no excluyen una lesión de alto grado (ASC-H). • Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL): VPH / NIC 1 / displasia leve. • Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL): NIC 2-3 / CIS / displasia moderada y severa. • Carcinoma de células escamosas.
<p>Células glandulares:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células glandulares atípicas <ul style="list-style-type: none"> • Endocervicales, endometriales, glandulares (cuando no se puede precisar origen). • Células glandulares con atipias a favor neoplasia. • Adenocarcinoma endocervical in situ. • Adenocarcinoma <ul style="list-style-type: none"> • Endocervical, endometrial, extrauterino. • Sin especificar. • Otras neoplasias malignas (especificar) <p>Otro</p> <ul style="list-style-type: none"> • Células endometriales en mujeres de 45 años de edad o más (especificar si es negativa para lesión intraepitelial escamosa).
<p>PRUEBAS AUXILIARES Se considera útil proponer recomendaciones para pruebas adicionales que pueden ser complementarias para citología. Sugerencias para la detección del ADN del virus del papiloma humano es un ejemplo de prueba adicional que puede ser complementaria de citología.</p>
<p>EVALUACIÓN AUTOMATIZADA Si la evaluación fue automatizada, especificar cuál fue el equipo utilizado y el resultado.</p>
<p>NOTAS EDUCATIVAS Y SUGERENCIAS (OPCIONAL): Las sugerencias deben ser concisas y consistentes con los lineamientos de seguimiento publicados por las organizaciones internacionales (pueden incluirse referencias de publicaciones relevantes).</p>

1.1.2-ASPECTOS COLPOSCOPICOS

El estudio colposcópico permite la identificación de características sutiles de los epitelios, casi inapreciables a simple vista, y que son la expresión de cambios patológicos. La colposcopia se ha consolidado como parte fundamental del protocolo para el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales y el cáncer inicialmente invasivo del TGI (28,33,34).

Para entender el significado de las imágenes colposcópicas es imprescindible conocer la histología del TGI, tanto normal como patológica, ya que constituye el sustrato de las imágenes observadas. En la historia natural de los tumores epiteliales malignos hay dos fases bien diferenciadas. En la primera fase o intraepitelial, las células neoplásicas muestran un aumento de su densidad nuclear. El crecimiento es lento, lineal, ya que la tasa de proliferación se equilibra con la tasa de muerte celular o apoptosis, pudiendo persistir así durante meses o años y careciendo de potencial metastásico. La segunda fase, angiogénica, se origina por la expresión aumentada de factores de crecimiento del endotelio vascular, y se caracteriza por un crecimiento celular rápido, exponencial, y por la capacidad de invadir y producir metástasis. La colposcopia permite diferenciar estas dos fases. La fase intraepitelial se corresponde con la observación de lesiones de color blanco, con imágenes de mosaico y/o punteado si los cambios epiteliales se acompañan de papilas vascularizadas del estroma. Si se afectan las glándulas se observan orificios glandulares con aros o gotas blancas. La segunda fase, angiogénica, se corresponde con la observación de una vascularización irregular o atípica que constituye un signo colposcópico de peor pronóstico bien conocido.

La colposcopia se basa en el estudio de la zona de transformación, que es el área cervical inicialmente recubierta por epitelio columnar y que, a través de un proceso conocido como *metaplasia*, ha sido sustituido por un epitelio escamoso. Este proceso de transición fisiológico sucede probablemente durante toda la vida de la mujer, pero es más activo durante el desarrollo fetal, la adolescencia y el primer embarazo, se ve estimulado por un ambiente de pH ácido y considerablemente influido por los niveles de estrógenos y progesterona.

La descripción de los hallazgos de la colposcopia se hace mediante una terminología propia que ha ido remodelándose hasta la actualidad.(Tabla 4) (35).

Tabla 4. Terminología colposcópica. IFCPC 2011

Terminología colposcópica del cuello uterino de IFCPC 2011 ¹			
Evaluación General		<ul style="list-style-type: none"> Adecuada/inadecuada a causa de ... (por ej.: cuello uterino no claro por inflamación, sangrado, cicatriz) Visibilidad de la unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible Tipos de zona de transformación 1,2,3 	
Hallazgos colposcópicos normales		Epitelio escamoso original: <ul style="list-style-type: none"> Maduro Atrófico Epitelio columnar <ul style="list-style-type: none"> Ectopía Epitelio escamoso metaplásico <ul style="list-style-type: none"> Quistes de Naboth Aberturas glandulares y/o criptas glandulares Deciduosis en el embarazo	
Hallazgos colposcópicos anormales	Principios Generales	Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de Transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj. Tamaño de la lesión Número de cuadrantes del cuello uterino que cubre la lesión, tamaño de la lesión en porcentajes del cuello uterino.	
	Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular	Mosaico fino Puntillado fino
	Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblanco denso Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados.	Mosaico grueso. Puntillado grueso. Bordes delimitados. Signo del límite del borde interno. Signo de cresta o Sobreelevado.
	No específicos	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo	
Sospecha de invasión		Vasos atípicos Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, Ulceración (necrótica), tumoración nodular.	
Hallazgos varios		Zona transformación congénita. Condiloma. Pólipo exo/endocervical Inflamación Inflamación.	Estenosis. Anomalía congénita Anomalías postratamiento. Endometriosis

Tomado de: Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Torne A, Walker P. 2011 IFCPC Colposcopic Terminology of the International Federation For Cervical Pathology y Colposcopy, Obstet.Gynaecol.2012;120(1):166-72. (35)

La clasificación tiene en cuenta una serie de características de las imágenes, que permiten diferenciarlas en cambios menores, mayores o sugestivas de invasión que se corresponden, en general, con LSIL, HSIL o cáncer invasor respectivamente (36).

Existe una asociación entre características morfométricas y topográficas de lesiones colposcópicas y el grado histológico. Con frecuencia las LSIL son de pequeño tamaño y se localizan en el exocérnix, en la periferia de una ectopia. A diferencia de las LSIL, las HSIL son más extensas y se localizan en el exocérnix en una posición central, contactando con el orificio cervical externo. Un cambio acetoblanco denso en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular. En el cáncer invasivo las imágenes son sangrantes, muy extensas y complejas y la afectación del endocérnix es casi constante.

Los objetivos del estudio colposcópico incluyen: mejorar la sensibilidad de la citología, confirmar la existencia de lesión, confirmar o descartar invasión, establecer el grado lesional, determinar las características de la lesión, diagnosticar neoplasias multicéntricas y seleccionar la conducta terapéutica y el tipo de tratamiento, si precisa.

Las indicaciones:

- 1) Diagnóstico de la citología anormal;
- 2) Mujeres VPH positivas (virus oncogénicos) mayores de 30 años;
- 3) Exploración ginecológica en cribado a la demanda;
- 4) Cuello clínicamente sospechoso, incluso si la citología es normal;
- 5) Evaluación de lesiones de vagina, vulva y ano;
- 6) Seguimiento de mujeres seleccionadas con un diagnóstico de LSIL;
- 7) Seguimiento después del tratamiento de SIL o cáncer; y
- 8) No tiene indicación en el cribado poblacional.

1.1.3-ASPECTOS HISTOLÓGICOS

El término neoplasia intraepitelial cervical hace referencia a todas las anomalías confinadas en el espesor del epitelio cervical.

Los criterios histológicos para llegar al diagnóstico de CIN se basan en el hallazgo de *aneuploidía* nuclear, figuras mitóticas anormales y pérdida de maduración normal del epitelio. El CIN se divide en grados I, II y III, dependiendo de la extensión de la alteración en la estratificación celular dentro del epitelio. En el CIN I los dos tercios superiores del

epitelio, aunque con algunas anormalidades nucleares, han experimentado diferenciación citoplásmica. Las células del tercio inferior carecen de signos de diferenciación citoplásmica o modulación normal (pérdida de polaridad celular). Las figuras mitóticas son escasas y, de estar presentes, son normales. En el CIN II los cambios afectan a los dos tercios inferiores del epitelio. El CIN III presenta cambios en todo el espesor, mostrando células indiferenciadas y no estratificadas. El pleomorfismo nuclear resulta frecuente y las figuras mitóticas son anormales. Basándose en estudios del ADN nuclear, algunos investigadores han sugerido que la mayor parte de las lesiones diagnosticadas de CIN I son, de hecho, condilomas planos que contienen virus del papiloma humano de los serotipos 6 y 11. En general, estas lesiones carecen de significado en relación con el proceso neoplásico, suponiendo muy bajo riesgo de progresión hacia el cáncer en comparación con las lesiones que contienen VPH 16/18 (37). A medida que el epitelio resulta más afectado por este proceso, es más probable encontrar VPH 16/18 con potencial invasor. Debe recordarse que subtipos de VPH 16/18 pueden estar presentes en el CIN I y los VPH 6/11 en los CIN de grados superiores.

La biopsia dirigida del exocérvix con pinza sacabocados, está indicada en todas las colposcopias anormales con cambios mayores. Asimismo, se practicará biopsia de los cambios menores en mujeres con citología de SIL, atipias de células escamosas de significado incierto sin poder descartar lesión de alto grado (ASC-H) o atipias de células glandulares (AGC) y en las mujeres con citología de LSIL, para descartar una lesión más avanzada, antes de aconsejar la observación sin tratamiento.

El estudio del endocérvix, mediante citología por cepillado o con legrado endocervical, está indicado en: 1) colposcopia con zona de transformación anómala (ZTA) que penetra en endocérvix; 2) citología de LSIL y colposcopia no valorables; 3) citología de HSIL y colposcopia normal o no valorable; 4) citología con células glandulares atípicas o adenocarcinoma, en este caso junto con un estudio endometrial; 5) antes de indicar un tratamiento destructivo; y 6) después de practicar una conización.

1.1.4-PROTOCOLO TERAPÉUTICO Y SEGUIMIENTO

Toda lesión de alto grado diagnosticada por biopsia debe ser tratada para evitar su progresión. Los tratamientos pueden ser escisionales (asa diatérmica o conización), o destructivos (vaporización con láser, crioterapia o electrocoagulación) (38).

En las mujeres diagnosticadas de CIN por biopsia que reúnen estrictos criterios de selección como colposcopia satisfactoria y legrado endocervical negativo, los resultados del tratamiento son semejantes con cualquiera de las técnicas: crioterapia, vaporización con láser o escisión con asa. Sin embargo, hay algunas razones que justifican elegir uno u otro método en un caso concreto. En general en las mujeres con HSIL se aconseja tratamiento escisional, preferentemente mediante asa, para descartar así una eventual microinvasión inesperada, presente en el 1% de los casos (39–42). Por otra parte, el riesgo de enfermedad persistente se relaciona con el tamaño de la lesión y no con su grado, por ello las lesiones que afectan más de dos cuadrantes del exocérvix deben de ser tratadas con asa y seguirlas adecuadamente.

No está justificado el tratamiento inmediato sistemático con exéresis de la zona de transformación a todas las mujeres con cualquier citología anormal, dado el alto número de tratamientos innecesarios que resulta al aplicar este procedimiento. Previamente se debe realizar un estudio con colposcopia-biopsia. Sólo en una mujer con citología de HSIL y colposcopia con cambios mayores, podría omitirse la pequeña biopsia y realizar de entrada una exéresis con asa.

Asimismo, la histerectomía no está, en absoluto, justificada como tratamiento primario de las lesiones intraepiteliales. Sólo se indicaría cuando hay patología asociada.

Dada la posible regresión espontánea del LSIL, el problema se plantea porque sólo un 10-20% de estas lesiones progresan (43). Entre los factores conocidos de progresión lesional están: el grado histológico, la aneuploidía, el estado inmunitario, el tipo de VPH y el tamaño lesional. El tratamiento sistemático representa, en muchos casos, un sobretratamiento y por todo ello la abstención terapéutica y control puede ser una opción válida. En este contexto, un cambio de conducta de la paciente dirigida a modificar los cofactores de riesgo medioambientales puede mejorar el estado inmunológico. Esto incluye suprimir el hábito tabáquico, el alcohol y hacer ejercicio físico.

Se han descrito un gran número de protocolos de seguimiento (44,45). La observación sin tratamiento puede estar indicada en las pacientes con diagnóstico de LSIL por biopsia que reúnan las condiciones indicadas. Un enfoque de conducta conservadora sería especialmente recomendable en pacientes que no han completado su descendencia. En los casos en los que la lesión aumenta de tamaño o muestra signos de agravamiento (cambios mayores), se practica una nueva biopsia. Las pacientes con persistencia de la infección por

VPH requieren una valoración individualizada. Ante la imposibilidad de asegurar un adecuado seguimiento es preferible el tratamiento.

El láser de CO₂ es útil cuando se tratan mujeres con LSIL asociado a lesiones clínicas por VPH que se extiendan a la vagina y/o vulva.

En las mujeres diagnosticadas de HSIL es preferible el tratamiento escisional mediante asa diatérmica, o la conización clásica con bisturí, ya que permite el estudio histológico y descartar un inesperado carcinoma inicialmente invasivo en un 1% de los casos.

Con el asa puede practicarse una exéresis simple de la zona de transformación (LLETZ) o una doble exéresis cónica, que incluya exocérvix y endocérvix. Las técnicas destructivas sólo tienen indicación en lesiones pequeñas, después de un completo estudio pre-terapéutico, que incluya el estudio del canal endocervical mediante legrado o citología con escobillón, y una valoración individualizada que asegure su seguimiento.

Una conización diagnóstica se considerará terapéutica si reúne las siguientes condiciones: tamaño suficiente en relación con el cuello; márgenes exocervical, endocervical y profundos libres de lesión; legrado de la parte alta del canal, practicado después del cono, negativo; colposcopia, citología y determinación de VPH de alto riesgo negativas en el control posterior.

El seguimiento post-tratamiento debe ser exhaustivo, puesto que siempre existe un riesgo que es hasta 20 veces mayor que el de las mujeres con citología siempre negativa.

Entre un 5 y un 10% de las pacientes tratadas presentarán persistencia o recidiva lesionales. En el seguimiento post-tratamiento los mejores resultados para detectar la persistencia o recurrencia de la neoplasia se consiguen mediante el empleo conjunto de la citología y colposcopia. Como mínimo el primer control se hará con ambas y si son normales pueden seguirse los controles con citología. También se ha propuesto determinar VPH a los 6 meses del tratamiento, pues se ha evidenciado la ausencia de virus en las lesiones extirpadas completamente, mientras que en presencia del VPH las lesiones persisten (45,46).

El seguimiento post-tratamiento escisional del CIN depende del estado de los márgenes de resección. Un margen afectado no es equivalente a lesión residual, pues solo un 15 a un 20% de las pacientes con un margen de exéresis afecto presenta lesión residual en la histerectomía posterior. Un margen exocervical afectado es fácilmente controlable con citología y colposcopia. Sin embargo, la afectación del margen superior, a nivel de la parte

alta del canal endocervical o del margen profundo, a nivel de los fondos glandulares, plantea una mayor dificultad en el seguimiento, por la posibilidad de que en el proceso de curación quede enterrado tejido neoplásico que se escape a las técnicas de detección, pero pueda progresar a cáncer.

Existe indicación de re-conización o histerectomía cuando los márgenes superiores y/o profundos de la pieza de conización están afectados y persisten las citologías de SIL.

1.2-CANCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cuello uterino es una entidad compleja que, por su asociación con el virus del papiloma humano ha estimulado la investigación en un amplio campo de áreas que comprenden tanto al diagnóstico como a los aspectos clínicos. Esta complejidad no es exclusiva sólo de la interrelación entre virus y cáncer, sino que se hace extensiva también a los campos del diagnóstico histológico y del manejo clínico. Fruto de esta relación virus-tejido surgen estudios dirigidos a identificar la asociación entre la naturaleza viral y las anomalías de las células del epitelio cervical, la epidemiología molecular de la infección por *papilomavirus* y el potencial empleo de las técnicas de detección del VPH ya sea como técnica de cribado, ya como elemento estratégico en el manejo de las mujeres que presentan anomalías citológicas. Una segunda variable de la que no se puede prescindir en la patogenia de la neoplasia cervical es la presencia de una zona frágil para la acción viral, la llamada zona de transformación o límite escamocolumnar: la gran variedad de lesiones asociadas al VPH presentes en esta localización apunta no sólo a la acción viral, sino también a factores dependientes del huésped que se expresan a nivel de las células epiteliales de la zona de transformación.

1.2.1-EPIDEMIOLOGÍA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

Con unos 570.000 casos y 311.000 muertes en 2018 en todo el mundo, esta enfermedad se clasifica como el cuarto cáncer diagnosticado con más frecuencia y la cuarta causa principal de muerte por cáncer en las mujeres. El cáncer de cuello uterino ocupa el segundo lugar en incidencia y mortalidad detrás del cáncer de mama. Es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en 28 países y la principal causa de muerte por cáncer en 42 países, la gran mayoría de los cuales se encuentran en el África subsahariana y Asia sudoriental. Las tasas de incidencia y mortalidad regionales más altas se observan en África,

con tasas elevadas en el sur de África, el África oriental y el África occidental. En términos relativos, las tasas son de 7 a 10 veces más bajas en América del Norte, Australia/Nueva Zelanda y Asia occidental (Arabia Saudí e Irak) (Figura 1 a Figura 4).(47)

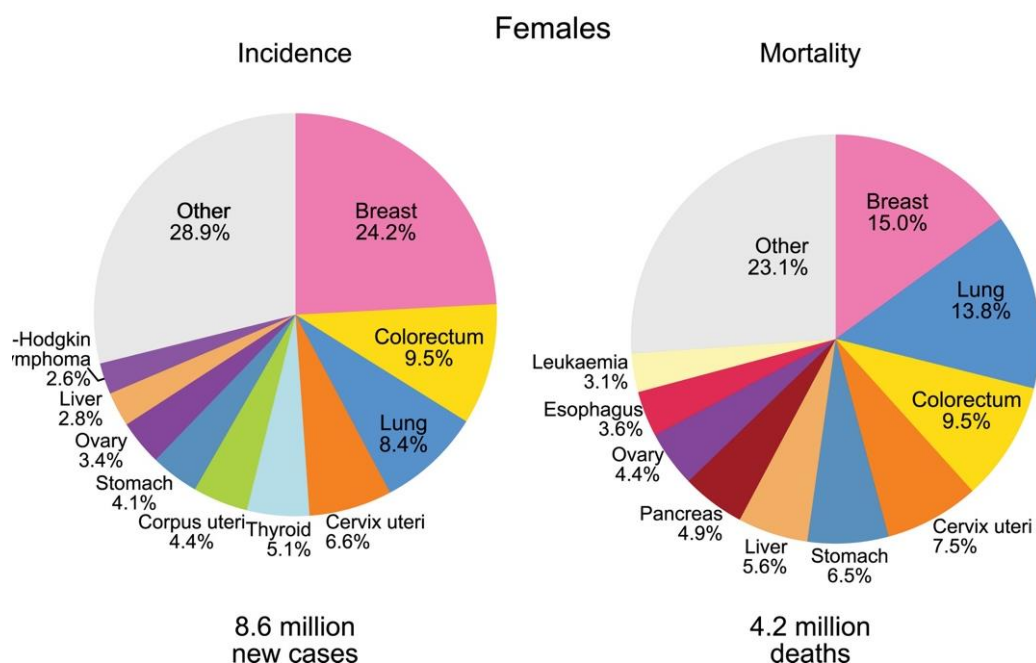


Figura 1. Incidencia y mortalidad de los diez tipos de cáncer más comunes en 2018.

El área del gráfico circular refleja la proporción del número total de casos o muertes; los cánceres de piel no-melanoma están incluidos en la categoría "otros".

Fuente: GLOBOCAN 2018 (IARC. Section of Cancer Surveillance. Con permiso) Data source: GLOBOCAN 2018 Graph production: IARC (<http://qco.iarc.fr/today>) World Health Organization

Top cancer per country, estimated age-standardized mortality rates (World) in 2018, females, all ages

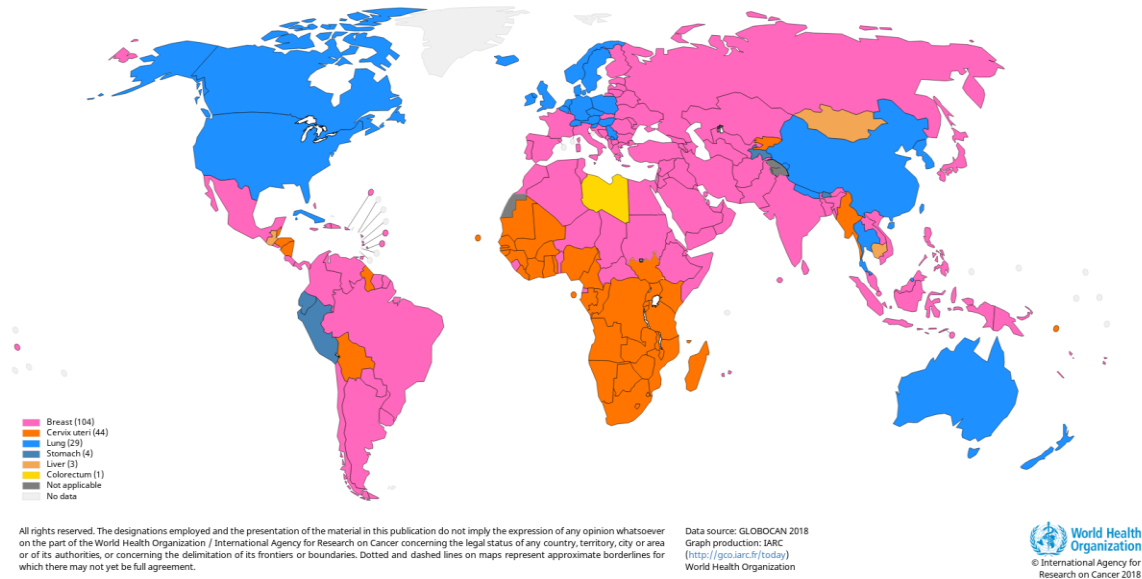


Figura 2. Tasas de mortalidad estandarizadas según edad por tipo de cáncer a nivel mundial.

Tomado de GLOBOCAN 2018 (IARC. Section of Cancer Surveillance. Con permiso).
 Data source: GLOBOCAN 2018 Graph production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>) World Health Organization

Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, cervix uteri, all ages

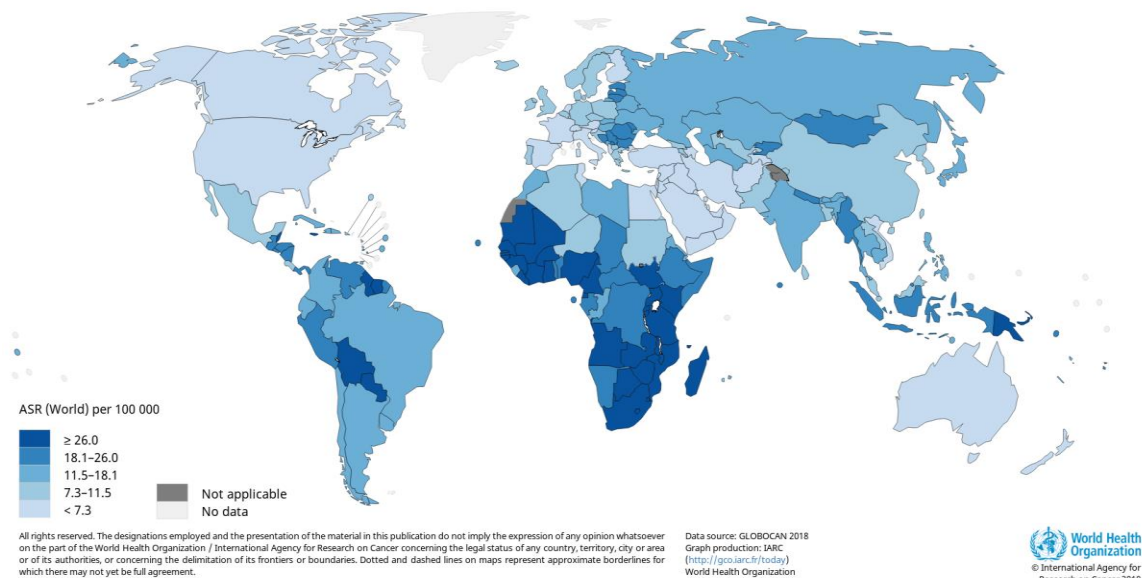


Figura 3. Incidencia del carcinoma de cérvix a nivel mundial.

Tomado de GLOBOCAN 2018 (IARC. Section of Cancer Surveillance. Con permiso).
Data source: GLOBOCAN 2018 Graph production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>) World Health Organization

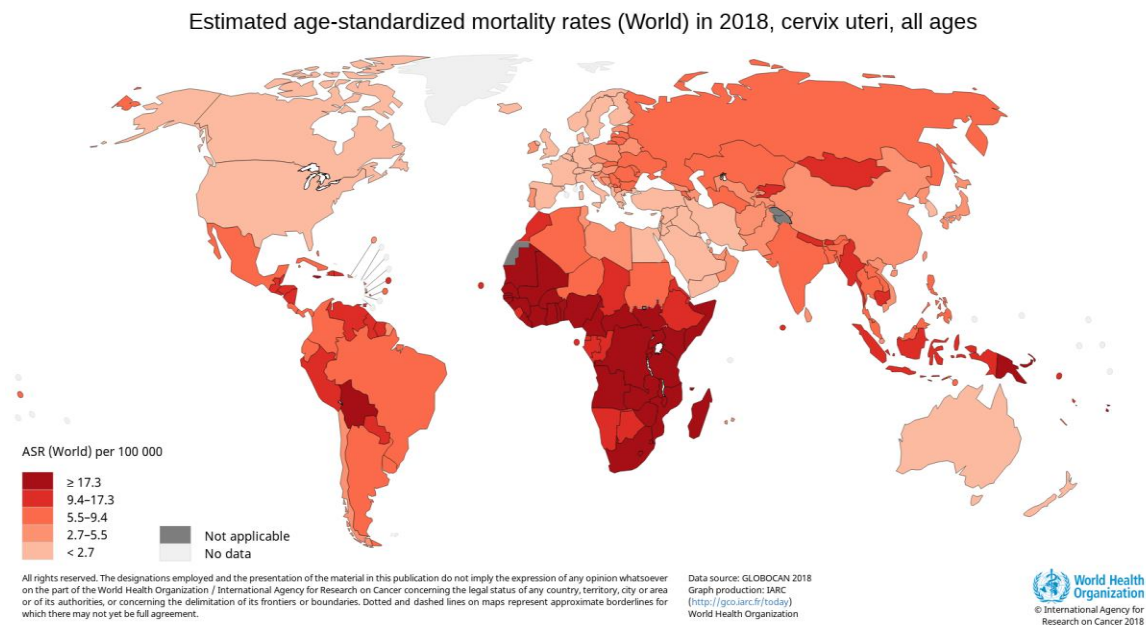


Figura 4. Mortalidad del carcinoma de cérvix a nivel mundial.
Tomado de GLOBOCAN 2018 (IARC. Section of Cancer Surveillance. Con permiso).
Data source: GLOBOCAN 2018 Graph production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>)
World Health Organization

La tasa anual de incidencia ajustada del cáncer de cérvix en España, excluido el carcinoma in situ, es de 7,5/100.000 mujeres y la tasa de mortalidad de 2,4/100.000 mujeres/año. Se estima que en España se diagnostican unos 2000 nuevos casos de cáncer invasor de cérvix al año, de los cuales algo menos de la mitad morirán por esta causa (Figura 5) (48).

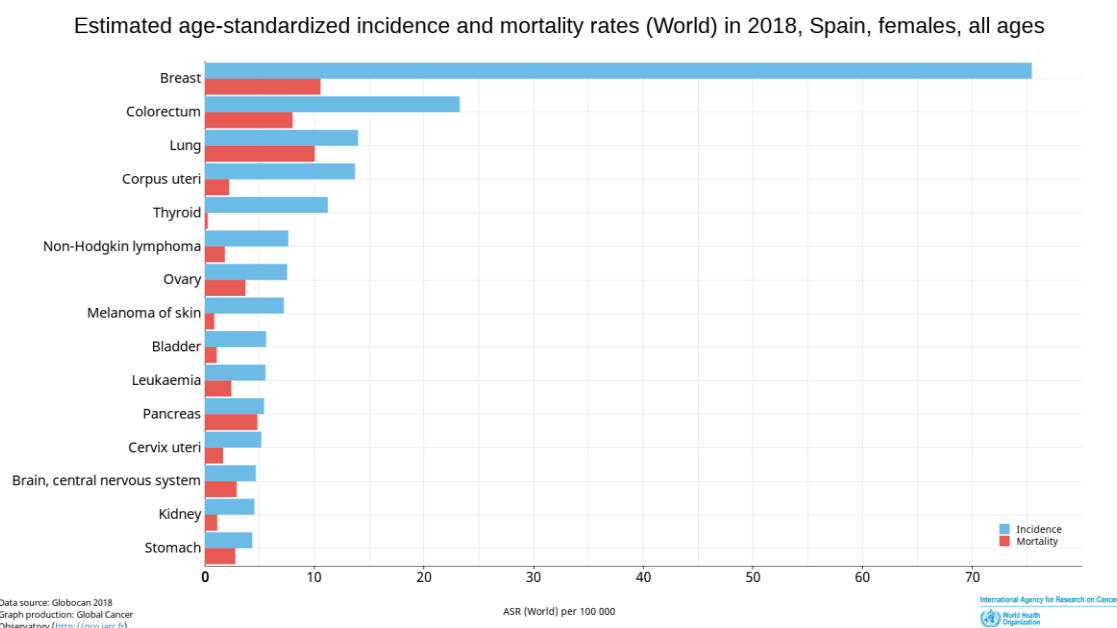


Figura 5. Incidencia y mortalidad del carcinoma de cérvix en España. Tomado de GLOBOCAN 2018 (IARC. Section of Cancer Surveillance. Con permiso). Data source: GLOBOCAN 2018 Graph production: IARC (<http://gco.iarc.fr/today>) World Health Organization

El cáncer cervical ha sido y es objeto de múltiples estudios tanto epidemiológico como de biología molecular. En la actualidad se considera una enfermedad que puede ser prevenida y de la que se conoce al agente causal, el virus del papiloma humano (VPH) (49–51) y aunque en alrededor del 5% de los tumores cervicales no se relacionan con el virus, el VPH constituye la clave para comprender la historia natural de la enfermedad y su relación con el sistema inmune. Tanto el virus, factor desencadenante y bien conocido a nivel molecular, como los estadios de progresión de la enfermedad, que también han sido descritos con detalle, hacen del cáncer de cérvix un modelo ideal para la investigación de potenciales terapias inmunes o de tratamientos adyuvantes.

Se considera que el virus del papiloma humano (VPH) es la causa prácticamente necesaria (aunque no suficiente) para la aparición del cáncer de cuello uterino (52) con 12 tipos oncogénicos clasificados como carcinógenos del grupo 1 por las monografías del IARC (53). Otros cofactores muy importantes son: inmunosupresión (particularmente el virus de la inmunodeficiencia humana), tabaquismo, paridad (un mayor número de embarazos a término aumenta el riesgo) y el uso de anticonceptivos orales (54). En las últimas

décadas, la incidencia del cáncer de cuello uterino y las tasas de mortalidad han disminuido en muchas poblaciones en todo el mundo. Aparte de las pruebas de detección (cuando están disponibles), estas disminuciones se han atribuido a factores relacionados con el aumento de los niveles socioeconómicos medios o la disminución del riesgo de infección persistente con VPH de alto riesgo, como resultado de mejoras en la higiene genital, disminución de la paridad y una disminución de la prevalencia de enfermedades de transmisión sexual (55). Los efectos beneficiosos de los programas de cribado citológico poblacionales se vinculan a la disminución de las tasas de cáncer de cuello uterino en muchos países europeos, Australia/Nueva Zelanda y América del Norte, a pesar de la observación de que, en la mayoría de estas poblaciones, las sucesivas generaciones de mujeres (nacidas durante 1930-1950) estaban cada vez más en riesgo de contraer la enfermedad debido a cambios en el comportamiento sexual (56,57). Se ha observado, que en ausencia de un cribado eficaz, como sucede en Europa oriental y Asia central (incluidas las antiguas repúblicas de la Unión Soviética), ha habido un rápido aumento de la mortalidad prematura por cáncer de cuello uterino en las generaciones recientes (58).

1.2.2-HISTORIA NATURAL DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

Como mencionábamos antes, la edad media de las pacientes con carcinoma *in situ* es 10 a 15 años inferior a la media de las pacientes con cáncer invasor del cuello uterino (14,59). No obstante, en la literatura se describen casos de carcinoma *in situ* y enfermedad invasora en un número cada vez mayor de pacientes en el último período de la adolescencia y al empezar la segunda década de la vida (60). El carcinoma *in situ* suele ser asintomático y no es infrecuente su diagnóstico durante una exploración rutinaria.

La historia natural del CIN es importante por su relación con el tratamiento. Una revisión de la literatura de los últimos 40 años sugiere una mayor probabilidad de persistir o de progresar entre las lesiones más avanzadas (CIN II-III) que el CIN I (61,62). Se sabe que el CIN III puede regresar espontáneamente; pero, lo que es más importante, parece que en más del 15% de las ocasiones la lesión progresa a cáncer, mientras que el CIN I progresa a cáncer sólo en un 1% de las ocasiones (60). Parece que la regresión y la persistencia del CIN I y II son similares. Es evidente que

no todas las pacientes con células cervicales anormales desarrollan cáncer del cuello uterino –ni siquiera progresan a CIN-. Por lo tanto, debe hacerse un seguimiento de toda paciente con cualquier grado de displasia (63,64). El hecho de diagnosticar lesiones tipo CIN a edades más tempranas puede reflejar únicamente, que la detección selectiva de pacientes de alto riesgo se hace antes, lo que derivaría en el diagnóstico de mujeres más jóvenes.

En relación a la historia natural del cáncer cervical, la realización del *screening* citológico supuso un enorme éxito al reducir la mortalidad atribuida a esta enfermedad mediante programas de cribado correctamente organizados(61,65). Entre las alteraciones detectadas, el 90% o más podrían clasificarse de cambios “border-line” como las Atipias Escamosas de Significado Indeterminado (ASCUS) o las Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado (LSIL) (66,67) .

Como expusimos antes, existe un acuerdo general en lo que respecta a la conveniencia de seguimiento y tratamiento de mujeres con tumores muy precoces y HSIL (62,68,69), pero aún existen diferencias es lo que respecta al tratamiento y seguimiento de las mujeres con anomalías de bajo grado presentes en el extendido citológico (62,70–75), que en muchas ocasiones derivan de las controversias existentes en torno a la historia natural de los cambios “border-line” y de las anomalías citológicas de bajo grado, y es que a pesar de los estudios dirigidos a evaluar el curso de estas anomalías sin tratamiento, no hay resultados uniformes al respecto (76–79) .

1.2.3-MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Durante los últimos 30 años, la percepción del cáncer cervical ha pasado de ser la de una misteriosa enfermedad, transmitida sexualmente, a un proceso íntimamente relacionado con el VPH. La evolución en la comprensión del proceso íntimo de la enfermedad se apoya en datos moleculares del mecanismo de carcinogénesis inducido por el virus y en la asociación observada entre el virus y la enfermedad (80–83) .

Tras la infección, el periodo de incubación varía entre pocos meses y más de un año (84) ; el virus penetra en las células epiteliales a través de la capa basal y produce dos tipos de efecto a este nivel. El primero es un efecto viral citopático sobre las células maduras y diferenciadas, que incluye atipia coilocítica y que se produce por la ejecución del ciclo vital del virus. Es importante destacar que este proceso sucede en

células que ya son incapaces de división por estar ya diferenciadas (85). El segundo es una alteración en las características del crecimiento y diferenciación del epitelio a nivel de las células con capacidad replicativa (basales y parabasales). Este fenómeno produce alteraciones morfológicas en todas las capas celulares (86).

Los VPHs de alto riesgo a través del efecto de los oncogenes virales sobre las células *stem* o en la población replicativa, inician una serie de eventos moleculares progresivos que dañan la función celular normal (82); estas alteraciones se acompañan frecuentemente de la integración viral en el genoma huésped, lo que garantiza la expresión perpetuada de los oncogenes virales. Estos cambios moleculares son producidos principalmente por el VPH 16, pero otros muchos, incluyendo los de riesgo intermedio, pueden asociarse a cáncer invasivo (87). Aproximadamente el 90% de las lesiones escamosas causadas por el VPH-16 muestran morfología de CIN II-III y más del 50% de los tumores invasivos de células escamosas contienen VPH-16. Casi 100% de los cánceres invasivos contienen VPH (86–88).

La infección del cérvix por múltiples papilomavirus es infrecuente. En la mayoría de los casos, la progresión de una lesión cervical tiene lugar en presencia de una infección única (89,90). Sin embargo, en algunas ocasiones, puede observarse esta coinfección, que se traduce en diferentes morfologías cervicales (89); la evolución del CIN I a CIN II-III usualmente traduce el resultado de la infección por el mismo VPH (91), pero ¿la coexistencia de CIN I y CIN III puede ser atribuida a una infección por un solo virus o a una infección en la que coexista más de un tipo viral? ¿Hay algunas mujeres más proclives al desarrollo de lesiones múltiples? Se han observado casos de condiloma -VPH 6 y 11- asociados a HSIL con VPH 16 (92).

Numerosos estudios epidemiológicos publicados en la literatura han establecido la existencia de una asociación positiva entre el cáncer del cuello uterino y múltiples factores sociales interdependientes (93–97): un inicio precoz de las relaciones sexuales, número elevado de compañeros sexuales, multiparidad, hábito tabáquico, etnia y bajo nivel socioeconómico, se han señalado como factores de riesgo significativo para la aparición de una neoplasia cervical. Todos ellos, sin embargo, se han asociado a la conducta sexual y a la infección por VPH y, excepto el tabaco, ninguno ha demostrado ser factor de riesgo independiente.

Otra fuente de polémica es la posible asociación entre anticonceptivos orales (ACO) y cáncer de cérvix (98–103). Mientras que la expresión de los oncogenes E6 y E7 del VPH puede ser potenciada a nivel de laboratorio por el uso de estrógenos, pocos estudios epidemiológicos han podido controlar el hecho de que las mujeres que emplean ACOs, tienden a no emplear métodos de barrera y pueden tener un mayor número de contactos sexuales (104–108).

El hábito tabáquico (incluso entre la población fumadora pasiva) puede ocasionar aumento del riesgo de padecer un tumor de cérvix (95,109–112); hay que destacar que este efecto parece estar asociado a la aparición de tumores epiteliales y no de adenocarcinomas o de adenocarcinomas escamosos (113). La presencia de agentes carcinógenos procedentes del tabaco en el moco cervical se ha descrito como posible teoría biológica para explicar esta asociación (113–115).

A pesar de que se considere al VPH como la causa necesaria de virtualmente todos los casos de cáncer de cérvix, no todas las mujeres infectadas por VPH de alto riesgo desarrollan HSIL o carcinoma invasor. De hecho, es bien conocido –clínica y epidemiológicamente– que la gran mayoría de mujeres infectadas resuelven espontáneamente su infección siendo sólo una pequeña fracción las que experimentan una persistencia –frecuentemente subclínica– que las someterá a un mayor riesgo de progresión neoplásica. Por lo tanto, a pesar de ser la causa necesaria del cáncer de cérvix, la infección por VPH no es de ninguna manera una causa suficiente para el desarrollo de este tumor. Consecuentemente, y puesto que sólo algunas mujeres infectadas progresan a HSIL/cáncer hay que pensar en que probablemente existen otros factores o cofactores que interaccionando con el VPH modulan el riesgo de progresión.

Se han descrito cofactores virales, genéticos y relacionados con la conducta de la mujer o medioambientales. Los determinantes virales de progresión incluyen: el tipo viral, la carga viral por unidad celular, las variantes filogenéticas, y la integración con el ADN celular. Los posibles cofactores genéticos incluyen los marcadores de susceptibilidad genética, los factores que regulan la respuesta inmunitaria celular y humoral a la infección por el VPH, antígeno de histocompatibilidad (HLA), y el p53, entre otros muchos.

En las mujeres infectadas por VPH, los principales cofactores de progresión medioambientales identificados en los estudios epidemiológicos son (116–121): el tabaco, el uso prolongado de contraceptivos orales y una alta paridad. El tabaco tiene

una acción moderada multiplicando aproximadamente por 2 el riesgo de progresión neoplásica en la mujer infectada. Asimismo, la utilización prolongada de los contraceptivos orales puede resultar un factor favorecedor de la persistencia de VPH y de la progresión a neoplasia (98,100,101). Este hallazgo, sumado al efecto de la paridad, observado en algunos estudios epidemiológicos, sugiere que el ambiente hormonal endógeno y exógeno puede modular el riesgo de progresión desde infección viral hasta HSIL y carcinoma invasor. Estos datos están en concordancia con algunas observaciones clínicas que describen una exacerbación de las infecciones por VPH durante el embarazo y estudios experimentales que evidencian la hormono-dependencia in vitro de las regiones E6 y E7 del VPH 16.

Otros cofactores descritos son la infección por *Chlamydia trachomatis* y HSV tipo 2, probablemente debido a la cervicitis crónica. La inmunodepresión inherente a la coinfección por VIH es un factor determinante de progresión neoplásica.

Del conjunto de riesgos resultantes de estos cofactores probablemente depende el riesgo global de persistencia del VPH, requisito necesario en la carcinogénesis cervical, y por lo tanto del riesgo real para que una mujer infectada desarrolle HSIL y eventualmente cáncer.

1.2.4-DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El diagnóstico del cáncer cervical y/o de sus lesiones precursoras es un aspecto importante de la ginecología preventiva. Para disminuir la incidencia del cáncer cervical invasivo, se requiere el cumplimiento estricto del protocolo de prevención secundaria que incluye: 1) cribado, 2) diagnóstico, 3) tratamiento y 4) seguimiento, tanto de las lesiones intraepiteliales de alto grado con potencial de progresión a cáncer como del carcinoma microinvasivo.

El cribado poblacional es una tarea encomendada a la Salud Pública y pretende modificar la morbi-mortalidad que una determinada enfermedad, muy prevalente, provoca en la Comunidad, mediante la aplicación sistemática de una técnica de cribado previamente validada. Una técnica de cribado no es una técnica diagnóstica. La prueba de cribado debe ser fiable, sencillo, reproducible, cómodo y barato. Para conseguir un impacto sobre la mortalidad debe conseguir una cobertura mínima del 70% sobre la población a cribar.

La técnica validada para cribado poblacional del cáncer de cérvix es la citología. Su eficacia y eficiencia han sido corroboradas ampliamente en los países en los que se ha aplicado de forma programada, sistemática y continuada (68,122–127).

La prueba de detección del ADN de VPH que se ha implementado en las políticas sanitarias de cribado aún no ha sustituido a la citología. Sus características hacen que, probablemente, sea de aplicabilidad en países no desarrollados y con alta prevalencia de cáncer de cérvix. No hay que olvidar que aunque el frotis cervical ha constituido un enorme éxito en la prevención del cáncer, presenta un índice de falsos negativos que oscila entre el 8 y el 50% (22,23).

El cribado oportunista es la cobertura de la demanda que plantea una persona que solicita una revisión preventiva. Deben ofrecérsele las garantías diagnósticas exigidas por la buena práctica. En la revisión preventiva del cáncer de cérvix la citología, que no es una técnica diagnóstica, deberá ser implementada con la colposcopia para mejorar su sensibilidad. Ambas simultáneas, ofrecen un valor predictivo negativo cercano al 100% para la neoplasia de cérvix.

La primera causa de fallo en cribado, poblacional u oportunista, es la inasistencia. La mayoría de los casos de cáncer de cérvix ocurren en mujeres no cribadas. Captar a esas mujeres es un objetivo prioritario del programa de cribado. El cribado oportunista tiene sesgos de acceso por lo que es frecuente que se reiteren exploraciones a mujeres sin riesgo ya muy revisadas.

Las principales herramientas empleadas en el diagnóstico del cáncer de cuello uterino son: citología, colposcopia e histología, ya descritos en un apartado anterior.

2. VIRUS Y CARCINOGENESIS

En el año 1911, Peyton Rous descubrió un virus aviar que inducía tumores en pollos (128). Este hallazgo capital para la virología moderna tardó más de cuarenta años en ser aceptado por la comunidad científica de la época y no fue hasta 1966, 55 años después de la publicación del primer artículo sobre el virus del Sarcoma de Rous (VSR) cuando Rous fue finalmente galardonado con el Premio Nobel por su descubrimiento. Posteriormente, la identificación de virus que causaban tumores en mamíferos, en la década de los 30 por parte de Richard Shope (129) y John Bittner (130) y más tarde en los 50 por Ludwik Gross, (131,132) despertó el interés por la asociación tumor-virus y su posible papel causal en la

etiología de tumores en el ser humano. Este cambio de actitud condujo al descubrimiento en los años 60 y 70 de los primeros virus implicados en la tumorigénesis humana, a destacar entre otros el virus de Epstein-Barr (VEB) causante del linfoma de Burkitt (133–136), el virus de la hepatitis B (VHB) (137) y los papilomavirus (138–141). Tras estos hallazgos comenzó el desarrollo de las primeras vacunas contra tumores de etiología infecciosa. Por otro lado, los virólogos especializados en virus relacionados con el desarrollo de tumores, apuntaron que los virus podían servir como herramientas de trabajo, lo cual condujo a enormes avances a partir de la década de los 70 y 80, entre los que cabe destacar el concepto de oncogene (142), la identificación de la proteína supresora tumoral p53 (143–146) y la función de la proteína supresora tumoral del retinoblastoma (147–149).

Con el desarrollo de nuevas técnicas, se han ido descubriendo otros virus relacionados con tumores en humanos entre los que cabe destacar el virus de la leucemia de células T (HTLV) (134), el virus de la hepatitis C (VHC) (150) y el virus del sarcoma de Kaposi (151). En la actualidad, según la OMS, se estima que los virus están implicados en el 15-20% de los casos de tumores que afectan al hombre (152).

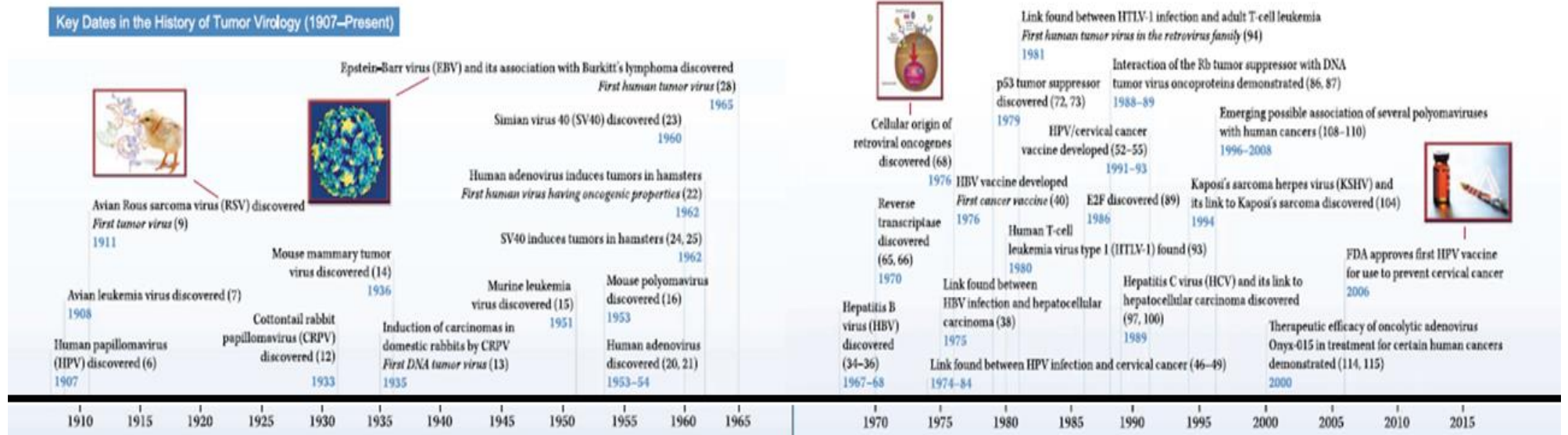


Figure 6. Timeline of advances in tumor virology.

Tomado de The History of Tumor Virology. Ronald T. Javier and Janet S. Butel. Cancer Res. 2008 Oct 1; 68(19): 7693–7706. (Con permiso).(152).

VPH

La infección por VPH es la ITS más frecuente en el mundo, con una prevalencia mundial estimada del 10% en mujeres con hallazgos citológicos normales, con una incidencia diferente según la región y la edad (153,154).

La aparición del cáncer de cuello está en estrecha relación con la infección por determinados subtipos de VPH existiendo trabajos en la literatura que apoyan dicha evidencia tanto desde el punto de vista epidemiológica como molecular.

Los papilomavirus humanos, miembros de la familia *Papivaviridae*, son pequeños virus de ADN circular encapsulado de escasamente 8.000 pares de bases (155).

El genoma del VPH (Figura 7) Consta de seis genes precoces (E), dos tardíos (L) y una region de control (LCR). Las partículas virales del VPH infectan las células epiteliales de la capa basal cervical y contribuyen a la aparición del cáncer cervical. CIN, cervical intraepithelial neoplasia; CIS, carcinoma in situ; LCR, long coding region.

Region	Gene	Function
Coding region		
Early region (E)	E1	• Enables episomal replication and acts as a replicative helicase
	E2	• Regulates viral transcription; particularly inhibits E6 and E7
	E4	• Binds to cytoskeletal proteins and breaks the cytoskeletal network, contributing to the deformation of infected cells (koilocytosis)
	E5	• Inhibits apoptosis and exposure of histocompatibility complex types I and II; thus preventing a T-cell mediated response • Interacts with growth factor receptors
	E6	• Binds to tumor suppressor gene, <i>p53</i>
	E7	• Binds to tumor suppressor gene, retinoblastoma (<i>Rb</i>)
	Late region (L)	L1
L2		• Encodes a minor structural capsid protein (70 kDa in size)
Noncoding region		
Long control region	LCR	• Involved in viral replication and transcription

Figura 7. Funciones de los genes del VPH. (156)

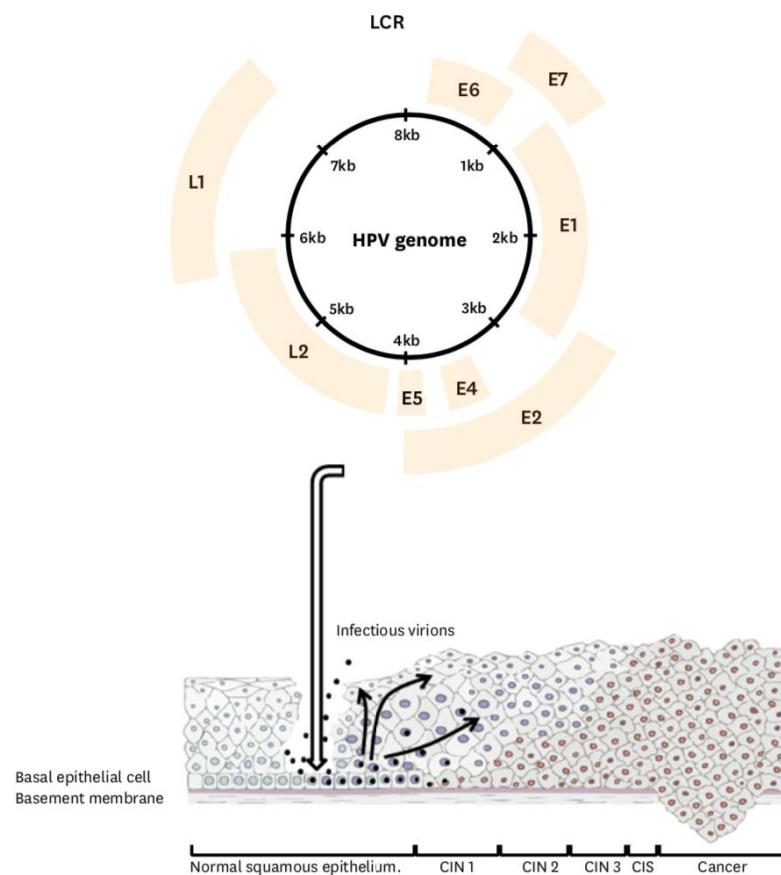


Figura 8. El genoma del VPH.

Tomado de Clinical significance of human papillomavirus. *J. Gynecol Oncol* 2016. Mar 27(2):221 (Con permiso) (156).

Hasta el momento han sido secuenciados total o parcialmente más de 200 tipos y subtipos. De todos ellos, aproximadamente 40 tipos se han aislado en lesiones del TGI y entre 15 y 20, según diferentes estudios, en carcinomas(157). Según su riesgo oncogénico, se clasifican en tipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR) y VPH de alto riesgo (VPH-AR) (2,145–148). Debemos tener en cuenta que ciertos tipos virales pueden aparecer en lesiones cancerosas como resultado de una coinfección y no ser los agentes etiológicos causantes de la transformación tumoral.

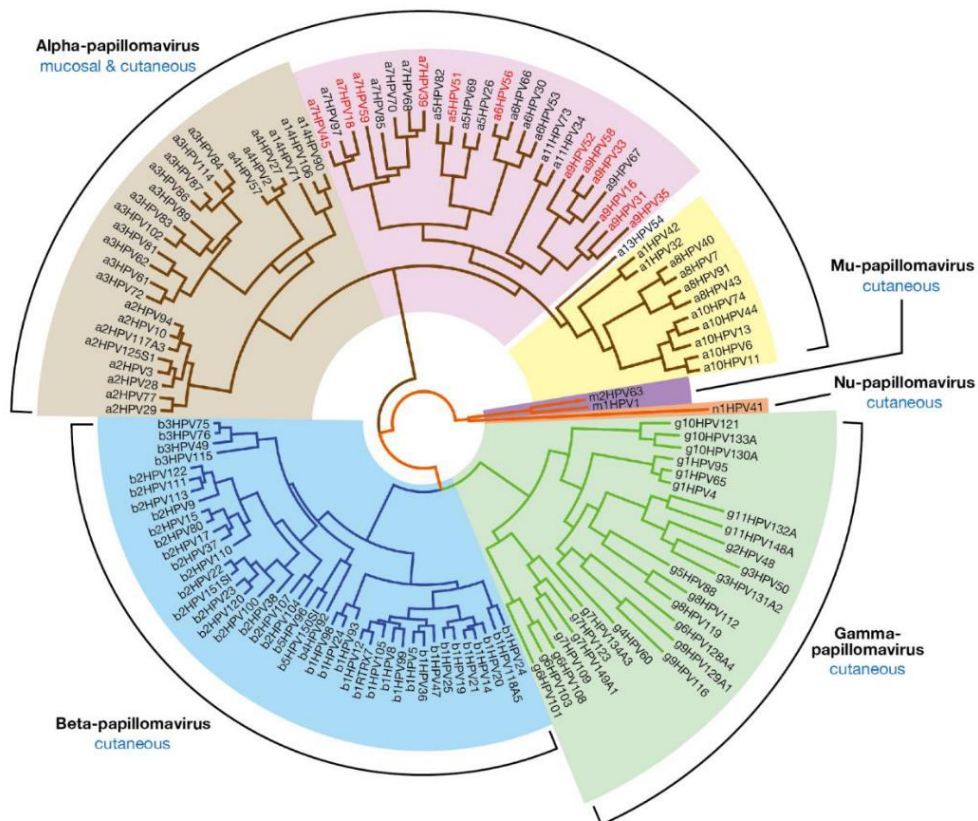


Figura 9. Papillomavirus.

Tomado de: Epithelial tropisms and the development of neoplasia. *Viruses* 2015; 7; 7:3863-3890 (Con permiso).(161)

Los virus de la familia papillomaviridae que afectan al hombre se clasifican en Alpha-, Beta-(azul) y Gammapapillomavirus (verde) que son los grupos más numerosos. Los papilomavirus del género Alphapapillomavirus se subdividen a su vez, según localización y riesgo oncogénico en afectación cutánea de bajo riesgo (marrón claro); mucosa de bajo riesgo (amarillo) o alto riesgo (rosa). (Figura 9).

Los papilomavirus humanos, al igual que otros virus, aprovechan los mecanismos celulares para replicarse; son epiteliotróficos y una vez alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal, en estado latente, o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. De este modo, paralelamente a la maduración del epitelio cervical, los VPHs expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar los genes tempranos (E1...E7), en las capas basales y posteriormente, en capas superficiales del epitelio más diferenciado, expresan sus proteínas tardías (L1 y L2) (162,163) que forman la cápside y permiten el ensamblaje

de nuevas partículas virales que, a su vez, repetirán el ciclo. En determinadas circunstancias fisiológicas de “permisividad inmunológica” y tras un período de persistencia de la infección, generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y esto da lugar a un proceso de bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular (p53 y Rb), apareciendo alteraciones en el crecimiento normal y diferenciación del epitelio cervical seguidas de un cúmulo de errores genéticos que son la base de la transformación tumoral (164,165).

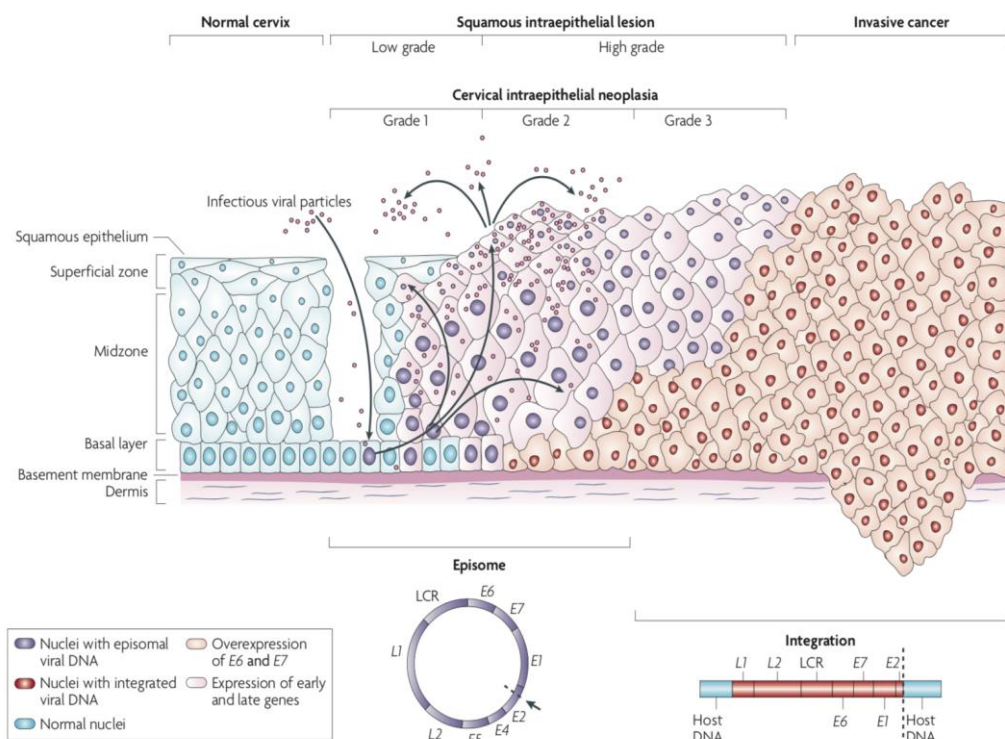


Figura 10. Proceso de progresión a cáncer cervical mediada por VPH.

Tomado de: The natural history of cervical HPV infection. *Nature Rev Cancer*. 2007, 7(1): 11-22. (Con permiso). Ref. (166).

Se cree que el acceso viral a la capa basal se produce a través de microabrasiones del epitelio cervical. Tras la infección, los genes precoces del virus, E1, E2, E4, E5, E6 y E7 se expresan y el DNA viral es replicado desde forma episomal (núcleo púrpura). En las capas superiores del epitelio se produce también la replicación del genoma viral y los genes tardíos L1 y L2 y E4 se expresan. L1 y L2 encapsulan las partículas virales para formar la progenie viral en el núcleo celular. Los virus que se desprenden inician un nuevo proceso infeccioso. Las lesiones de bajo grado (L-SIL) dan lugar a infección productiva. Un número desconocido de infecciones virales de alto

riesgo progresan a CIN de alto grado. La progresión de las lesiones no tratadas a lesiones de alto grado y cáncer invasivo se asocia con la integración del genoma viral en el ADN del huésped (núcleo rojo) y una pérdida de control de la expresión de los oncogenes. (Figura 10)

En los últimos 30 años se ha observado un incremento en la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH), tanto en sus formas clínicas o condilomas, como en sus formas de expresión subclínica, identificables por los cambios en la citología y/o la colposcopia. Mediante biología molecular se ha evidenciado, además, la presencia de ADN de VPH en la mayoría de lesiones intraepiteliales del TGI y en más del 99% de los cánceres cervicales (37,167). En las últimas décadas los estudios epidemiológicos, apoyados por técnicas moleculares, han confirmado el papel causal de ciertos tipos de VPH en el desarrollo del cáncer cervical (168–170). Hoy en día se acepta que el cáncer de cérvix es una infección de transmisión sexual.

Los estudios sobre historia natural de la infección por VPH han evidenciado que un número importante de mujeres jóvenes se infecta en las edades de mayor actividad sexual (171) y si bien, la mayor parte de estas infecciones se resuelve de forma espontánea y desaparece sin consecuencias (172,173), hasta en un 5% de las mujeres de más de 35 años el virus persiste (174,175) provocando que este colectivo de mujeres tenga un mayor riesgo de desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y eventualmente un cáncer cervicouterino (176,177).

El VPH desencadena una respuesta inmune en la especie humana que resulta pobre cuando se compara con la que provocan otros virus (178,179). Durante el ciclo infectivo, el virus se dirige hacia el proceso de diferenciación celular de su huésped, el queratinocito, penetra hasta las capas más profundas del epitelio cervical y mantiene reprimida la transcripción de sus genes tardíos L1 y L2, que son los inmunógenos más potentes que sintetiza el virus. Esto permite que la infección “escape” al reconocimiento por parte del sistema inmune (180,181). La “ignorancia” por parte del huésped de la presencia viral, permite al VPH llevar a cabo su ciclo replicativo y conducir al desarrollo de una infección persistente. Cuando el virus alcanza todas las capas del epitelio, se inicia la producción de L1 y L2, es entonces cuando se produce el ensamblaje de las partículas virales y su desprendimiento desde el epitelio en el interior de las células superficiales infectadas que se descaman (182).

La L1 es, entre las proteínas sintetizadas por VPH, la que mayor respuesta defensiva ocasiona generando anticuerpos tipo-específicos contra el virus (183–186): la respuesta defensiva del huésped se apoya tanto en la activación de los linfocitos T como en la producción de anticuerpos (187,188).

La inmunidad celular es un componente clave en los mecanismos defensivos contra la persistencia de la infección por VPH. En los casos en los que hay inmunosupresión asociada a disfunción de la inmunidad celular, como la observada en pacientes VIH o en receptores de trasplante, se observa una más alta incidencia de infección persistente debida al VPH, citologías anormales y enfermedad preinvasiva de cérvix. De hecho, se ha propuesto que el principal déficit inmunitario que permitiría la persistencia del VPH se debería a la incapacidad por parte de los linfocitos T y de las células presentadoras de antígeno de modular una respuesta celular frente al virus (189–191). Se han identificado linfocitos T citotóxicos específicos contra papilomavirus en la sangre de pacientes con un CIN (192–197), en pacientes afectas de cáncer cervical (198,199), e incluso en voluntarias sin displasia pero con un test ADN positivo para VPH (191,196).

En términos generales, tras la primera infección de las células del epitelio cervical por VPH se desencadenan una serie de respuestas inespecíficas acompañadas de procesos inflamatorios, quimioatracción de neutrófilos, activación de macrófagos, intervención de células “*natural killer*” (CNK), de anticuerpos naturales, e incluso del sistema de complemento, que formarán una primera barrera defensiva de inmunidad inespecífica. La prolongación de la respuesta en el tiempo y la protección frente a futuras infecciones requiere, sin duda, mecanismos de inmunidad específica.

Gracias a las técnicas de biología molecular y a su amplio uso en estudios epidemiológicos se ha podido estimar que entre un 2 y un 20% de la población femenina mundial es portadora oculta del VPH a nivel del cérvix (119,200,201).

La relación etiológica –causal y necesaria- entre la infección por ciertos genotipos del VPH y la aparición de lesiones preneoplásicas como el HSIL y el cáncer de cuello uterino ya ha quedado establecida (2,49–51). Dicho descubrimiento afecta directamente a los protocolos de prevención primaria y secundaria de cáncer de cérvix, así como a los protocolos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento tanto de mujeres (y hombres) infectadas por VPH como en aquellas con neoplasia cervical.

Se estima que la prevalencia de VPH cervical en la población general española oscila entre el 3 y el 6%, siendo una de las más bajas de Europa (202). Este dato concuerda con la baja incidencia de cáncer de cérvix en España que es también una de las más bajas del mundo.

A nivel mundial, los tumores genitales femeninos (sin incluir el cáncer de mama) representan una quinta parte de los tumores de la mujer, siendo el más frecuente el de cérvix (12%). Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad. En España, los tumores genitales representan una proporción menor –alrededor del 16% de los tumores femeninos- lo cual es debido a la baja incidencia del cáncer de cérvix. En España el primer lugar lo ocupa el cáncer de endometrio (6,7% de los tumores genitales), seguido del cáncer de ovario (4,7%) y del cáncer de cuello uterino (4,5%) (203,204).

La tasa anual de incidencia ajustada del cáncer de cérvix en España, excluido el carcinoma in situ, es del 7,2% por 100.000 mujeres y la tasa de mortalidad del 2,7% por 100.000 mujeres/año. En nuestro país se diagnostican unos 2.000 nuevos casos de cáncer invasor de cérvix al año, de los cuales algo menos de la mitad morirán por esta causa. La prevalencia en España se estima en unos 40.000 casos (203).

Diversos estudios que utilizan técnicas de amplificación para identificar material genético viral, indican que la prevalencia de ADN de VPH en el cáncer de cérvix es sistemáticamente superior al 90% con varias series que encuentran secuencias virales en la totalidad de los casos, mientras que la detección en controles es sumamente menor (86,88,205). Se ha estimado un riesgo relativo superior a 60 para VPH y más de 100 para los genotipos 16 y 18 y unas fracciones atribuibles que están alrededor del 90% (202). Según los estudios multicéntricos coordinados por la Agencia de Investigación sobre el Cáncer (IARC, Lyon, Francia), existe suficiente evidencia epidemiológica para clasificar 15 tipos de VPH como oncogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82); y otros tres tipos de VPH (26, 53 y 66) como “probablemente” oncogénicos (158).

La tecnología para detectar marcadores de exposición a VPH y la descripción de nuevas familias de este virus ha permitido estudiar su presencia en muestras de tejido neoplásico de otras localizaciones anatómicas. Entre dichas localizaciones cabe destacar: 1) Los tumores de canal anal, en los cuales la presencia de VPH de alto riesgo es

muy importante (202,206,207); 2) Los cánceres de vulva, cuya fracción de casos atribuible al VPH está entre el 30 y el 70% (208,209); 3) El cáncer de vagina, que muestra marcadores en un 40-50% de los casos (210,211); 4) El cáncer de pene, en un 40% de los casos (212); 5) Los cánceres de la cavidad oral y orofaringe, dado que el VPH está también implicado en la etiología de un 25% de sus casos (213,214); y 6) papel controvertido para los cánceres de piel (215,216).

Se sabe que la infección por VPH se puede expresar en forma clínica, subclínica o latente. La manifestación clínica habitual de la infección son los condilomas acuminados, verrugas genitales, papilomas o verrugas venéreos. La infección subclínica por VPH es de gran importancia, ya que al no ser aparentes las lesiones, facilita el contagio. Las lesiones pueden objetivarse mediante visión colposcópica tras la aplicación de ácido acético, siendo en general aplanadas y múltiples.

Por último, la infección latente, sin evidencia clínica ni histológica, sólo se puede detectar gracias a las técnicas de determinación del ADN. Se desconoce el tiempo y las condiciones para que una lesión latente evolucione a subclínica o clínica. Los estados de inmunodeficiencia pueden activar una infección latente. Cualquier infección previa puede evidenciarse mediante el estudio de anticuerpos.

Las formas clínicas, generalmente causadas por tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (6, 11), suelen ser benignas. Las formas subclínicas pueden incluir tanto lesiones benignas como lesiones con potencial premaligno y suelen estar causadas por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16, 18).

En la mujer los condilomas acuminados aparecen en la mucosa o piel donde se ha producido el contagio. La localización primaria se observa en las zonas de mayor fricción durante el coito (horquilla vulvar, labios mayores y menores), pero las condiciones de humedad del aparato genital femenino y las posibles infecciones asociadas favorecen la propagación al resto de la vulva, periné y área perianal. El cuello uterino es la localización menos frecuente de los condilomas acuminados.

La infección por VPH es una infección *de campo*, y esto hace frecuente la asociación de diversas neoplasias del TGI. Esta asociación ocurre con más frecuencia en mujeres jóvenes y, además del VPH, estaría en relación otros factores, como la infección por VIH, la inmunosupresión y el hábito tabáquico ya descritos con anterioridad.

Pese a que las evidencias tanto epidemiológicas como moleculares de que se dispone en la actualidad apoyan la estrecha relación existente entre la infección por VPH de alto riesgo y la aparición del cáncer de cuello, llama la atención que la incidencia de progresión de las lesiones asociadas a estos virus de alto riesgo oncogénico, es relativamente baja y usualmente se asocia a otros factores de riesgo, como sucede con las situaciones de inmunodepresión o en casos en los que tras un periodo de latencia prolongado aparecen alteraciones en el ADN de la célula huésped.

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Los retrovirus han sido unos de los primeros virus conocidos por el ser humano. Hasta finales del siglo pasado, estos virus sólo se habían descrito en animales y, generalmente, se relacionaban con procesos neoplásicos, en especial leucemias y linfomas. Es a partir de las dos últimas décadas del siglo XX cuando estos virus se describen en el ser humano y cuando las enfermedades que producen adquieren su verdadera dimensión debido a la aparición del SIDA (217,218).

En la naturaleza, los retrovirus pueden encontrarse en dos formas: como viriones que contienen ácido ribonucleico (ARN) capaces de infectar a una nueva célula y como provirus ADN que pueden ser silentes o estar activados (219). Los provirus existen de forma natural en muchos vertebrados, entre ellos el hombre, y en algunos invertebrados; en este caso, están presentes en algunas de esas células como genes “normales”. Los humanos contenemos secuencias de ADN integradas en nuestro ADN celular que se asemejan a las secuencias de los retrovirus (retrovirus-like), pero la mayoría de estas secuencias están silentes o forman pseudogenes. Algunos de estos genes se pueden expresar en determinadas situaciones patológicas, e incluso algunos autores plantean el papel que desempeñan, lo que se ha venido a llamar “retrovirus endógenos” en algunos tipos de leucemias y en determinados trastornos inmunológicos (220,221). Se cree que los retrovirus endógenos han evolucionado a partir de elementos transponibles que hoy en día todavía están presentes en determinadas formas de vida inferior (levaduras y *Drosophila*).

Además de los retrovirus endógenos, algunos retrovirus han evolucionado hasta ser capaces de transmitirse siendo responsables de diversas enfermedades. En el hombre, tres de estos retrovirus “exógenos” relacionados con la producción de enfermedad son el

HTLV-I, HTLV-II y VIH. El primero se ha relacionado con la leucemia de células T del adulto y la paraparesia espástica tropical (222,223); el HTLV-II se ha relacionado con la leucemia de células pilosas, aunque hoy en día esto es objeto de controversia (224,225).

El último de ellos, el virus de la inmunodeficiencia humana es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El VIH, por características morfológicas, estructura genética y secuencia nucleotídica, pertenece a una subfamilia de Retrovirus conocida como Lentivirus. En los primates estos virus, -Virus de la Inmunodeficiencia Simiana y el VIH- se caracterizan por un tropismo especial hacia los linfocitos CD4 y este es el rasgo que los diferencia de Lentivirus propios de otras especies. Desde el punto de vista clínico, la infección por Lentivirus se caracteriza típicamente por ser de curso crónico y con un periodo de latencia prolongado además de por una replicación viral persistente y la afectación del sistema nervioso central (SNC).

El VIH agrupa dos tipos de virus, el VIH 1 y el VIH 2. El primero es el principal agente causal de SIDA en el mundo, mientras que el segundo se localiza en algunas regiones del este y centro de África.

La familia de los retrovirus posee un genoma que está compuesto por dos copias idénticas de ARN de cadena sencilla con 9400 pares de bases y unidas por uniones no covalentes (226) y que contiene unos genes estructurales *gag*, *pol* y *env*. El VIH 1 el 2 difieren entre sí en la organización de su genoma, aunque su estructura básica es la misma, con una compleja combinación de otros genes reguladores/accesorios (*Figura 11*).

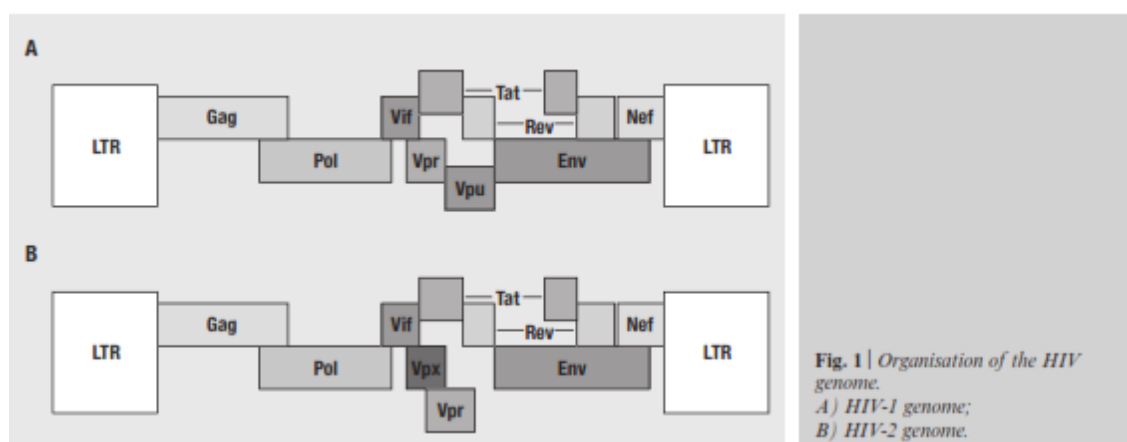


Figura 11. Organización del genoma del VIH. (227).

Como se puede observar en la Figura 11, la estructura del VIH es muy similar; ambos virus son causantes de SIDA, pero la afectación del sistema nervioso central es más frecuente en el VIH 2 (228). El VIH 2 es menos virulento que el VIH 1 y el curso de su infección hasta el desarrollo del SIDA transcurre más lentamente (229).

El gen *gag* codifica proteínas estructurales del *core* (p24, p7 y p6) y de la matriz (p17) y el gen *env* codifica las glicoproteínas de la envoltura viral (gp 120 y gp 41) que reconocen a los receptores de la superficie celular. El gen *pol* codifica los enzimas cruciales para la replicación del virus, que son la *transcriptasa inversa* que convierte al ARN en ADN, la *integrasa*, que incorpora al ADN viral en el ADN del huésped (provirus) y la *proteasa* que divide a los precursores proteicos de las proteínas *Gag* y *Pol* (Figura 12).

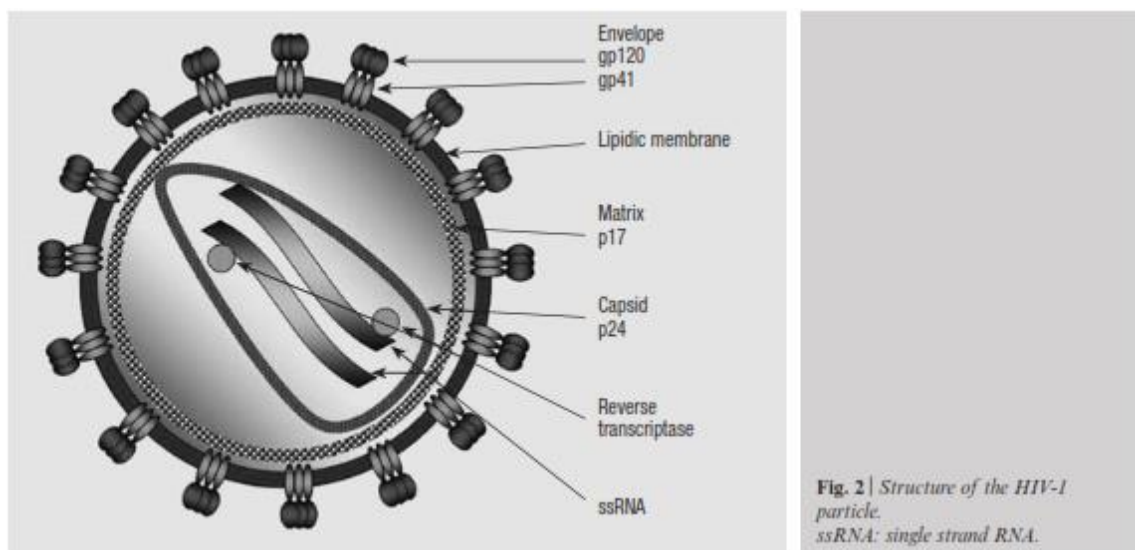


Figura 12. Estructura del VIH. (227).

Las partículas virales tienen un diámetro de 100 nm y están recubiertas por una membrana rica en lipoproteínas que contiene las dos copias del ARN combinadas con una nucleoproteína y la enzima transcriptasa inversa (230).

En segundo lugar nos referimos a los genes accesorios/reguladores (231). Entre ellos el gen *tat* codifica la proteína Tat que se va a expresar precozmente tras la infección, promoviendo la expresión de los genes virales. La proteína Rev codificada por el gen *rev*

que asegura un correcto de exportación nucleo-citoplasma del ARN mensajero. La función de otras proteínas accesorias es peor conocida; se cree que la proteína Vpr está implicada en la detención del ciclo celular, que Vpu es necesaria para la liberación de las partículas virales, que la proteína Vif aumenta la infectividad de la progenie viral y por último, la proteína Nef tiene funciones múltiples, incluyendo la transducción de señales celulares y la down-regulation de los receptores CD4 en la superficie celular para permitir la salida de las partículas virales en la fase final del ciclo replicativo.

En la *Figura 13* se muestra el ciclo replicativo que puede resumirse en seis etapas: 1) unión (*binding*) y entrada; 2) pérdida de la envoltura (*uncoating*); 3) transcripción inversa; 4) integración del provirus; 5) síntesis y ensamblado de las proteínas virales y 6) salida al exterior (*budding*).

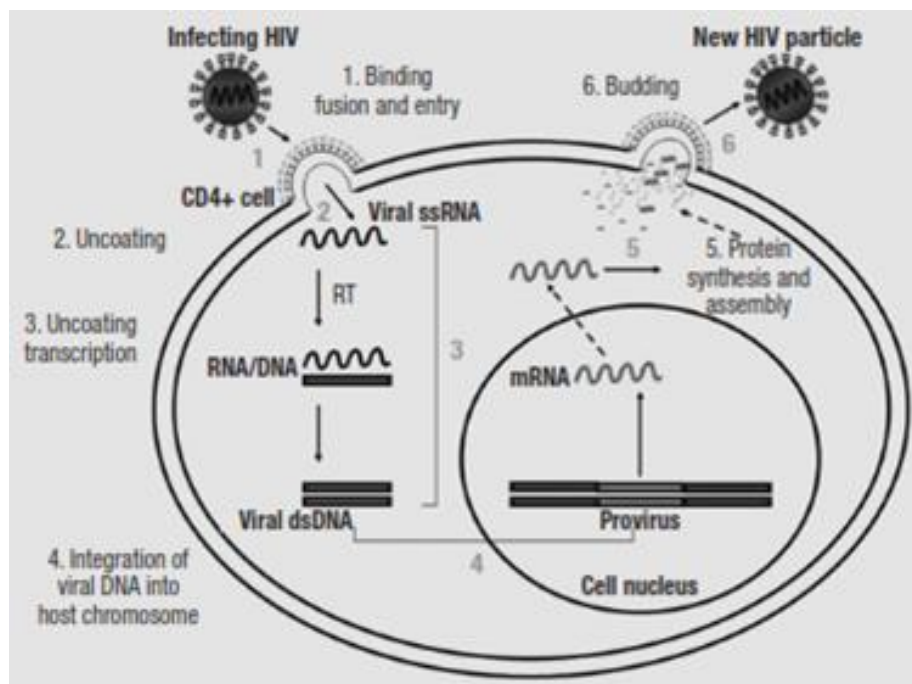


Figura 13. Ciclo replicativo del VIH. (227).

La entrada del virus se puede dividir en tres acontecimientos principales: la “unión” a la célula, la activación y la fusión. La cubierta viral (formada por las proteínas gp120 y gp 41) es esencial para el proceso de fusión y entrada en la célula (232). Tras la fusión con

la membrana celular, el virus pierde su cobertura y libera su ARN (Figura 13). En el citoplasma de la célula y por la acción de la *transcriptasa inversa*, el ARN viral pasa a ser ADN proviral. Una vez finalizado este proceso de síntesis, el ADN resultante es introducido en el ADN del huésped gracias a la acción de la *integrasa*. La integración del ADN proviral y la expresión del provirus requieren que las células dianas estén activadas. Células tales como monocitos/macrófagos, células de la microglia, linfocitos T CD4+ constituyen los principales reservorios del VIH (233). Tras la activación celular, tiene lugar la transcripción del ADN proviral en ARN mensajero que posteriormente migrará al citoplasma donde iniciará e impulsará los procesos de síntesis y ensamblado de los nuevos viriones, tras esto las partículas resultantes se desplazarán hacia la membrana celular del huésped desde donde serán liberados hacia el exterior (*budding*).

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS Y CLINICOS DE LA ENFERMEDAD

La patogénesis de la infección por VIH y la progresión al SIDA dependen de las propiedades infectivas del virus y de la respuesta inmunológica del huésped. La lucha entre ambas partes condiciona el resultado frente a la infección. El virus no puede subsistir fuera del torrente sanguíneo o del tejido linfático y, además, es inactivado fácilmente por la exposición a agentes desinfectantes y detergentes. Así, la transmisión viral únicamente es posible mediante el contacto directo de piel o mucosas dañadas con sangre o secreciones infectadas (234). La transmisión del VIH depende principalmente de su concentración en el producto contaminado y de la susceptibilidad del huésped. Una vez que el virus se ha integrado en las células, éstas son el principal vehículo de la transmisión viral (235). Si la infección es adquirida por vía sexual, que es la vía más frecuente, la mucosa del cérvix es el primer tejido que se infecta (236) y la infección se transmitirá a través de las células dendríticas y linfocitos CD4 hasta los ganglios linfáticos regionales y posteriormente hacia el torrente circulatorio (237,238). El virus puede encontrarse en el interior de las células dendríticas, en los macrófagos y en los CD4 activados. Las células pueden lisarse o permanecer infectadas de forma latente y formar así un reservorio viral, que es lo que sucede en el caso de los macrófagos y de los CD4 en reposo (239). Esto representa un gran obstáculo para la erradicación de la infección.

El diagnóstico de la infección por VIH requiere el uso secuencial de un cribado de alta sensibilidad y a continuación, una prueba de confirmación de alta especificidad. En los

periodos iniciales de la pandemia, la infección se diagnosticaba en los pacientes aislando el virus de cultivos celulares ((240–245). La prueba de enzimoimmunoanálisis de adsorción (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* o ELISA) fue el test serológico inicialmente aprobado para la detección de los pacientes infectados, y hoy en día continúa siendo la prueba comercial más sensible. A mediados de los 80 empezaron a utilizarse los primeros test para el despistaje de la infección por VIH, y desde entonces las diagnóstico virológico no ha dejado de evolucionar gracias al avance de conocimiento de los mecanismos inmunopatogenicos virales, las relaciones virus-huésped, los mecanismos de replicación viral y de la respuesta inmune que suceden en el transcurso de la infección.

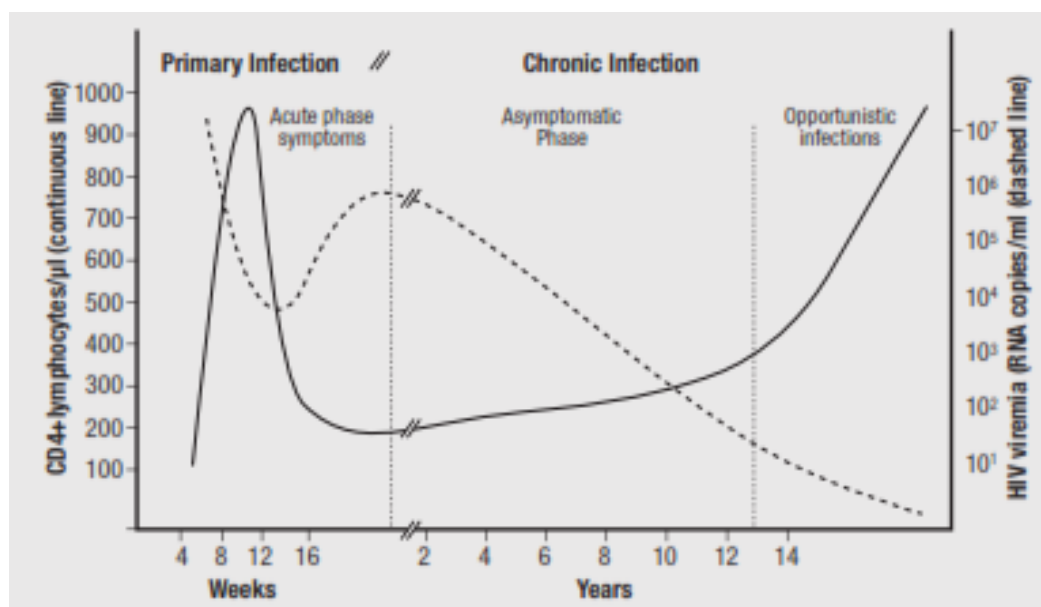


Figura 14. Curso de la infección por VIH. Ref. (227).

El ARN viral es detectable en sangre a los 10-12 días de la infección mediante técnicas de amplificación como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en “tiempo real” (*Real Time PCR* RT-PCR) (246). (Figura 14). La detección de la viremia es el indicativo de que el individuo puede transmitir la enfermedad, y a la vez, hace posible el diagnóstico (247–254). Los niveles aumentan rápidamente pudiendo alcanzar un pico máximo en torno a los 100 millones de copias por mm³ en la fase de seroconversión (246,250,255), aunque

normalmente estos niveles no duran mucho por la respuesta inmunológica, humoral y celular, del huésped que controla parcialmente la replicación viral (256). El primer marcador en aparecer tras la infección es el ARN VIH, que puede detectarse mediante técnicas de amplificación a las 2 semanas de la infección, prácticamente al mismo tiempo que puede detectarse el ADN del VIH integrado en el genoma celular (ADN proviral). El antígeno p24 aparece en el suero entre 11 y 13 días tras la infección (257). La detección de anticuerpos en suero es posible a las 3-4 semanas tras la infección (media 22 días) y alcanza una concentración máxima a las 10-12 semanas (227). En el momento que aparecen los anticuerpos, los niveles de carga viral disminuyen y el antígeno p24 desaparece al formarse inmunocomplejos (258).

El intervalo entre que se produce la infección y la aparición de anticuerpos o seroconversión es conocido como “periodo ventana” y se caracteriza por la presencia de ARN viral, ADN proviral y antígeno p24 en ausencia de anticuerpos específicos.

Desde el punto de vista del laboratorio, el diagnóstico de la infección por VIH se hace principalmente demostrando la presencia de anticuerpos anti-VIH mediante una técnica de cribado y seguida de un test de confirmación (259).

Las primeras técnicas empleadas de cribado empleadas se introdujeron en 1985, pero han evolucionado mucho desde entonces. Hoy en día, las técnicas de 4ª generación permiten la detección simultánea de anticuerpos (Ac) y antígeno (Ag) p24, reduciendo el periodo ventana a 13-15 días (260). Con estas técnicas se consigue aumentar la sensibilidad hasta un 99,9% lo que permitiría evitar la necesidad de realizar test confirmatorio, salvo a población de alto riesgo de adquirir la infección (261). La especificidad de estas técnicas está en torno al 99,5-99,9%.

En cuanto a los test confirmatorios, los que más se usan son Western Blot (WB) y el Inmunoensayo Recombinante o Line Immunoassay (LIA). Ambos tienen la misma sensibilidad que el ELISA y una especificidad superior. Ambas técnicas pueden incorporar antígenos de cubierta del VIH 2.

La carga viral es la cantidad de virus circulante en plasma y hace referencia al número de copias de ARN viral /ml, expresadas como copias/ml o \log_{10} . Este parámetro, junto con el conteo de linfocitos CD4 son los que se emplean como marcadores pronósticos de progresión clínica de la infección por VIH (262); el primero como indicador de replicación viral y el segundo refleja el funcionamiento del sistema inmunitario del huésped. Ambos

indicadores se monitorizan cada 3-6 meses, aunque algunos autores postulan una evaluación anual (263) al menos para el nivel de CD4.

Una carga viral inicial alta es un marcador de progresión rápida y también se considera como un indicador de inicio de progresión clínica. Por otro lado, los cambios en los niveles de ARN viral son el mejor marcador de respuesta al tratamiento antirretroviral: el éxito del tratamiento se define, en la mayoría de las guías clínicas, como la caída de la viremia a niveles inferiores a 50 copias/ml (264). La carga viral no se usa de forma rutinaria para diagnosticar la infección, salvo casos especiales, como la confirmación de la infección neonatal.

Las primeras manifestaciones de SIDA: Neumonía por *Pneumocystis carinii* y sarcoma de Kaposi, se describieron en el verano de 1981, mucho antes de que se conociera el agente etiológico del síndrome y de que se desarrollaran pruebas específicas para el diagnóstico. Los centros para el control de enfermedades transmisibles de Atlanta (CDC) elaboraron una definición de caso SIDA para facilitar la recogida de los casos que se hizo obligatoria al menos para los Estados Unidos en 1983 (*Tabla 5. Definición de caso SIDA (CDC)*). La definición original caracterizaba como caso de SIDA "al individuo que tuviese enfermedades indicativas por lo menos moderadamente sugestivas de un defecto en la inmunidad mediada por células, en personas sin ninguna causa conocida para resistencia disminuida contra esas 'enfermedades". Las enfermedades indicadoras de compromiso inmunológico originales incluían: Sarcoma de Kaposi, neumonía por *Pneumocystis carinii* y otras enfermedades sugestivas de inmunodeficiencia celular subyacente (265). En los años subsiguientes la definición de caso SIDA, fue modificada primero en 1985 y después en 1987, incorporándole un número mayor de enfermedades y condiciones y de pruebas diagnósticas específicas; aún para ese momento, se aceptó que la definición no incluía todo el espectro de manifestaciones; sin embargo, era específica y podía ser interpretada universalmente.

Tabla 5. Definición de caso SIDA (CDC).

Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
Candidiasis esofágica
Diarrea por <i>cryptosporidium</i> , por más de 1 mes
Retinitis por citomegalovirus, colitis o compromiso de otros órganos
Mycobacteriosis diseminada
Toxoplasmosis cerebral
Linfoma
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Meningitis por <i>cryptococcus</i>
Herpes simple por más de 1 mes
Neumonía intersticial
Encefalopatía por HIV
Síndrome de desgaste
Histoplasmosis diseminada
Septicemia recurrente por <i>Salmonella</i>

Posteriormente se propusieron diversos sistemas de clasificación, como el del CDC/OMS de 1986 (266) basado en las manifestaciones clínicas de la infección por VIH (Tabla 6. *Clasificación de la infección por VIH. CDC (1986)*); la clasificación del Instituto Walter Reed de Estados Unidos (267) y las clasificaciones de la OMS de 1990 (268) y de los CDC de 1993 (269) que tienen en cuenta elementos clínicos y marcadores de progresión, fundamentalmente el conteo total de linfocitos CD4+.

Tabla 6. Clasificación de la infección por VIH. CDC (1986)

GRUPO I	Infección Aguda
GRUPO II	Infección Asintomática
GRUPO III	Linfadenopatía Generalizada Persistente
GRUPO IV	Otras Enfermedades
SUBGRUPO A	Enfermedad Constitucional
SUBGRUPO B	Enfermedad Neurológica
SUBGRUPO C	Enfermedades Infecciosas secundarias
CATEGORIA C1	Infecciones secundarias especificada en definición de caso de SIDA
CATEGORIA C2	Otras Infecciones secundarias
SUBGRUPO D	Cánceres secundarios incluyendo los de definición de caso de SIDA
SUBGRUPO E	Otras condiciones

La OMS propuso en 1990 un sistema de clasificación basado en datos clínicos y de laboratorio (Tabla 7), que agrupaba a las personas VIH+ en cuatro estadios según categorías de pronóstico clínico. Los estadios se subdividen en tres categorías de laboratorio (A, B, y C) en dependencia del nivel de células CD4+ o en su defecto del número total de linfocitos. Los estadios clínicos incluyen las siguientes categorías de pronóstico clínico: 1. personas asintomáticas o con Linfadenopatía Generalizada Persistente (LGP); 2. enfermedad leve, 3. enfermedad moderada y 4. enfermedad severa, equivalente a SIDA. (Tabla 7. Clasificación de la infección por VIH. OMS (1990)).

Tabla 7. Clasificación de la infección por VIH. OMS (1990)

Linfocitos	o	CD4 (cel/mm ³)	1	2	3	4
			Asintomáticos/ LGP	Leve	Moderado	Svero
(A) > 2 000)		> 500	1A	2A	3A	4A
(B) 1 000 - 2 000		200-500	1B	2B	3B	4B
(C) < 1 000		< 200	1C	2C	3C	4C

Los CDC revisaron la clasificación anterior (268) y propusieron un nuevo sistema a partir de 1993 (Tabla 8). Esta nueva clasificación incluyó como casos de SIDA a todos los pacientes con niveles de células CD4+ inferiores a 200/mm³ (A3 B3 C3) aunque no tuvieran manifestaciones clínicas indicadoras de SIDA y en la categoría C agregó neumonía recurrente, tuberculosis pulmonar y cáncer invasivo de cérvix. En la categoría clínica B incluyó condiciones no contempladas en C y que indican defecto de la inmunidad celular: angiomatosis bacilar, candidiasis orofaríngea, candidiasis vulvovaginal persistente, displasia cervical moderada a severa, carcinoma cervical in situ, fiebre de 38,5 °C o más, diarreas de más de un mes, leucoplasia pilosa, púrpura trombocitopénica idiopática, listeriosis, enfermedad inflamatoria pélvica y neuropatía periférica. (Tabla 8 y Tabla 9).

Tabla 8. Clasificación de los CDC de 1993

Categorías de Linfocitos CD4 +	Categorías clínicas		
	A	B	C
(1) ≥ 500 cel/mm ³	Infección aguda Infección asintomática o LGP	Infección sintomática no A o C	Condiciones indicadoras de SIDA
(2) 200-499/mm ³	A1	B1	C1
(3) < 200/μL	A2	B2	C2
	A3	B3	C3

Tabla 9. Categorías clínicas. Clasificación de 1993.

CATEGORIAS CLINICAS
<p>Categoría A</p> <p>Uno o más de los criterios siguientes en un adolescente (mayor de 13 años) o adulto con infección por HIV documentada sin ninguno de los criterios de B o C:</p> <ul style="list-style-type: none">- Infección asintomática- Linfadenopatía generalizada persistente- Infección aguda con enfermedad concomitante o antecedente de infección aguda
<p>Categoría B</p> <p>Consta de condiciones sintomáticas en infectados por HIV no incluidas en la categoría C. Al menos uno de los criterios siguientes:</p> <p>Angiomatosis bacilar Candidiasis orofaríngea Candidiasis vulvovaginal, persistente, frecuente o con pobre respuesta al tratamiento Displasia cervical (moderada a severa) CA in situ cervical Síntomas constitucionales: fiebre 38,5°C o diarrea mayor de un mes Leucoplasia velluda oral Herpes zoster: dos episodios distintos o multidermatomal Púrpura trombocitopénica idiopática Listeriosis Enfermedad pélvica inflamatoria (particularmente si está complicada con absceso tubo-ovárico) Neuropatía periférica</p> <p>Para efecto de la clasificación las condiciones de la categoría B prevalecen sobre las de la categoría A por ejemplo: alguien que haya sido previamente tratado por candidiasis oral o candidiasis vaginal persistente (que no haya desarrollado enfermedad de la categoría C) y que ahora está asintomático, debe ser clasificado en categoría B.</p>

Categoría C

Incluye todas las condiciones clínicas de la lista de definición de caso de SIDA. Para efectos de clasificación, una vez que ha ocurrido una condición de la categoría C la persona debe permanecer en la categoría C.

- Candidiasis de tráquea, bronquios o pulmones
- Candidiasis esofágica
- Cáncer cervical invasivo #
- Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptococosis intestinal crónica mayor de un mes
- Infección por citomegalovirus (excepto hígado, bazo o ganglios)
- Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)
- Encefalopatía relacionada con HIV
- Herpes simple crónico (mayor de un mes) o bronquitis, neumonitis o esofagitis
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Isoporiasis intestinal crónica (mayor de un mes)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt
- Mycobacterium avium o M. Kansasii diseminado o extrapulmonar
- Mycobacterium tuberculosis cualquier sitio (pulmonar o extrapulmonar) #
- Mycobacterium otras especies diseminadas o extrapulmonar
- Neumonía por P. carinii
- Neumonía recurrente #
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva Septicemia por salmonella (recurrente)
- Toxoplasmosis cerebral
- Síndrome de desgaste debido al HIV

Condiciones incluidas en la revisión de 1993

Las interacciones entre el VIH y nuestro sistema inmunitario son muy complejas y las consecuencias clínicas de la infección por el VIH derivan de la capacidad de este virus para debilitar el sistema inmunológico de los pacientes infectados, debido fundamentalmente, a la disminución de los linfocitos T colaboradores-inductores (270).

Estas células que se definen gracias a la expresión en su superficie de la molécula CD4, son instrumentos para el desarrollo de la respuesta inmunitaria en el género humano. En consecuencia, la infección por el VIH es una enfermedad del sistema inmunitario, caracterizada por la pérdida progresiva de los linfocitos CD4 positivos (CD4+), con consecuencias fatales en última instancia para el paciente infectado. En este sentido, el VIH provoca la disfunción de casi todos los elementos del sistema inmunológico (271).

A pesar de la inmunosupresión producida por el VIH, en el paciente infectado se generan diversas respuestas inmunológicas específicas que pueden contribuir al largo período asintomático que caracteriza esta infección, manteniendo al virus inhibido, al menos parcialmente. El hecho de que ciertas personas infectadas puedan mantener controlada la viremia en ausencia de tratamiento específico respalda la idea de que la respuesta inmunitaria del organismo es beneficiosa para el control de esta infección. Estos pacientes portadores de la infección o “*elite controllers*” en los cuales la viremia puede ser indetectable durante muchos años, han sido objeto de diversos estudios con el objetivo de dilucidar los mecanismos implicados en el control de la infección (272–274).

La infección se inicia típicamente cuando una partícula de VIH, conteniendo dos copias de ARN, encuentra una célula con receptor molecular llamado CD4. Aunque los linfocitos CD4 parecen ser el blanco principal, otras células del sistema inmune con molécula CD4 en su superficie son también infectadas. Algunas de estas células tienen una larga vida como los monocitos y macrófagos, y pueden contener grandes cantidades de virus sin ser lisadas, por lo que actuarían como reservorios de VIH. Aproximadamente un 50% de los individuos con infección por el VIH desarrolla un síndrome clínico agudo al cabo de tres a seis semanas del contagio (275) y posteriormente se sigue de un período prolongado de latencia clínica. Durante la primoinfección la replicación se intensifica antes de que se inicie la respuesta inmunitaria específica frente al VIH, lo cual da lugar a un brote de viremia con diseminación rápida a los órganos linfoides, al cerebro y a otros tejidos (276–279).

El paciente recién infectado seguirá asintomático o por el contrario presentará un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósico que se presenta en aproximadamente el 50% de los sujetos, aunque a menudo pase inadvertido (280). Entre una y tres semanas después de la primoinfección aparece el antígeno p24 circulante, que se mantiene durante dos a seis semanas y que es sinónimo de replicación viral activa,

con cargas virales muy altas y una elevada proporción de linfocitos CD4 infectados. Posteriormente, se desarrolla la inmunidad humoral con anticuerpos dirigidos contra gp120 y p24 (1-3 meses) y otros, así como la inmunidad celular citotóxica específica contra el VIH, que coincide con la desaparición del antígeno p24 y con un descenso brusco de la carga viral circulante y de la proporción de linfocitos CD4 infectados (281–283). A lo largo de este proceso agudo puede registrarse una inmunosupresión transitoria, capaz incluso de facilitar la aparición o reactivación de infecciones oportunistas. La primoinfección sintomática, así como un deterioro inmunológico o una carga viral elevada tras el contagio, son considerados marcadores de progresión rápida y de evolución a SIDA en menor tiempo (284–288).

A pesar de la respuesta humoral y celular que se desencadena tras la infección, el organismo no es capaz de eliminar completamente el virus; así se desarrolla un proceso crónico que se mantiene con diversos grados de replicación viral durante años, antes de que el paciente manifieste una enfermedad clínica. En esta fase de latencia siempre se puede detectar la presencia de replicación activa del virus en tejido linfoide y en plasma mediante técnicas sensibles. Puede reconocerse un período de latencia clínica que puede prolongarse entre 5 y 15 años hasta que, debido al deterioro inmunológico creciente, aparecen los eventos definitorios de sida. Sin embargo, no hay latencia virológica ya que cada día se producen entre 10^{10} y 10^{11} partículas virales, ni tampoco inmunológica, puesto que constantemente se está produciendo una destrucción y una renovación masiva de linfocitos CD4, estimándose que en el organismo se destruyen y renuevan diariamente en torno a 10^8 linfocitos totales (289,290).

Aproximadamente entre 6 y 12 meses después de la infección se produce un equilibrio entre el VIH y el sistema inmunitario (291–295). Cuando el deterioro inmunológico alcanza un umbral (habitualmente <200 CD4/microlitro), el sujeto se vuelve vulnerable a multitud de infecciones oportunistas, neoplasias y alteraciones del sistema nervioso. Esta fase se caracteriza por linfadenopatía generalizada, pérdida de peso intensa, fiebre y síntomas respiratorios y gastrointestinales. Puede aparecer una encefalopatía progresiva invalidante inducida por el VIH o asociada a otras infecciones oportunistas y que también se asocia a un incremento de la mortalidad de estos pacientes. La aparición de alteraciones neoplásicas del tipo de linfomas o Sarcoma de Kaposi, vinculadas estrechamente a la inmunodeficiencia empeora el curso clínico de la enfermedad y ensombrece el pronóstico

(296). En la fase de SIDA, el número de CD4+ continúa disminuyendo y pueden asociarse también, frecuentemente, anemia y linfopenia.

Algunos pacientes pueden estar asintomáticos a pesar de presentar una inmunosupresión grave durante meses o años o producir un deterioro progresivo, con pérdida de peso, diarreas y fiebre inexplicable, hasta que se produce el primer evento definitorio de sida (266,269,297–299). En esta fase se observa un incremento de la actividad replicativa del virus, un descenso de la actividad de los linfocitos T citotóxicos frente al VIH y la destrucción de la estructura linfática. Lo que probablemente ocurre en realidad es que el sistema inmunitario ha agotado su capacidad para aclarar virus e ir reponiendo los linfocitos CD4 (Figura 14).

Centrándonos en el contexto de la patología ginecológica que afecta a las mujeres VIH positivas, hay que recordar que el cáncer cervical invasivo se incluyó como enfermedad definitoria de sida en 1993. El carcinoma cervical en las pacientes con VIH suele afectar a mujeres más jóvenes y presentar, generalmente, un estadio más avanzado y un peor pronóstico. Es de recomendar la realización de una prueba de detección del VIH en todas las mujeres jóvenes con carcinoma cervical invasivo.

Como ya sabemos, el VIH y el VPH se transmiten por contacto sexual, y se ha observado, en mujeres con infección por el VIH una alta prevalencia de infección por el VPH, sobre todo por los subtipos 16 y 18, firmemente relacionados con el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas, precursoras del carcinoma cervical invasivo.

En un estudio llevado a cabo en el área de Nueva York, que comparaba la incidencia de infección por VPH en 220 mujeres VIH positivas frente a 231 seronegativas, se puso de manifiesto que en el examen inicial un 56% de las mujeres VIH positivas presentaba ADN del VPH frente al 31% de las seronegativas. A los dos años de seguimiento, este porcentaje se elevaba al 83% en las mujeres seropositivas frente al 62% de las seronegativas. Asimismo se observó la persistencia de la infección por VPH en un 24% de las seropositivas, frente a un 4% de las seronegativas, y el 20% de las mujeres VIH tienen infección persistente por los subtipos 16 o 18 frente al 3% de las seronegativas (300).

Las infecciones persistentes podrían explicar la elevada incidencia de SIL en las mujeres VIH positivas. Esta mayor frecuencia de infección por el VPH en las pacientes VIH positivas está relacionada con el grado de inmunosupresión.

Las recomendaciones de los CDC en lo que respecta a la prevención del cáncer cervical en las pacientes con VIH son las siguientes (7,301):

- Examen ginecológico completo, incluyendo un examen pélvico y una citología.
- Repetir la citología cada 6 meses el primer año y, posteriormente, con carácter anual si ésta no muestra anomalías. Algunos expertos recomiendan tras tres controles anuales negativos, pasar a un control cada 3 años (302).
- En aquellos casos en los que la citología muestra CIN de alto grado o carcinoma de células escamosas se debe realizar una colposcopia con biopsia.
- En los casos en que la citología muestra CIN de bajo grado o células escamosas atípicas, podría obviarse la colposcopia, debiendo repetirse la citología cada 4-6 meses durante 2 años, hasta que los resultados de tres citologías consecutivas sean negativos. En caso contrario, o si no se tiene seguridad del seguimiento por parte de la paciente, se recomienda realizar colposcopia y biopsia.

ENFOQUE DE GÉNERO

A finales del 2019, la cifra estimada de pacientes infectados en todo el mundo, rondaba los 38 millones, con un total aproximado de 76 millones de personas infectadas desde el comienzo de la epidemia (303).

De manera global, la epidemia ha ido atenuándose, pero aún existe un alto número de nuevas infecciones y de muertes causadas por el SIDA, principalmente por una prevención deficiente y por un peor acceso al tratamiento de la infección (304).

La mayoría de las nuevas infecciones ocurren en África subsahariana, Asia y Europa del Este y se calcula que el 45% de las personas que conviven con el virus tienen entre 15 y 24 años de edad (304).

Las mujeres suponen casi la mitad de la población infectada (49%) (305) y en las regiones más afectadas, como África y Caribe, casi el 60% de la población infectada, es mujer.

El VIH tiene un profundo impacto en la salud femenina en todo el mundo. A finales del 2019, más del 50% de los 38 millones de personas que conviven con el virus eran mujeres (304). El virus y la progresión a SIDA son la causa principal de muerte en la mujer a edad fértil (15-49 años) (306,307).

De manera global, podemos decir que la diseminación de la infección por VIH, se produce en el 90% de los casos, por contagio sexual heterosexual (306).

Al comienzo de la epidemia por VIH, los datos obtenidos procedían de las cohortes que predominantemente estaban formadas por varones. Datos posteriores mostraban pocas diferencias clínicas entre hombres y mujeres, en cuanto a las manifestaciones de procesos oportunistas y en la progresión de la enfermedad. En el contexto clínico de las alteraciones ginecológicas, estos procesos sí se veían influidos por la inmunosupresión debida al virus.

El sarcoma de Kaposi (SK) es una entidad infrecuente entre la población femenina, pero la infección por VIH aumenta el riesgo de padecer esta enfermedad: el Women's Interagency HIV Study (WIHS) apuntó a una incidencia estandarizada de 275,8 (308). El SK se presenta en las mujeres de forma distinta, con un curso muy agresivo, linfedema, afectación de ganglios linfáticos y visceral (309).

La incidencia de tumores no-definitivos de SIDA en pacientes portadores, ha ido aumentando con los años. En una cohorte italiana, de 1985 a 2011, se estudió y comparó la incidencia antes y después de la introducción del TARGA entre pacientes y población no infectada, utilizando los ratios de incidencia estandarizada (SIRs) (310).

En la población femenina seropositiva, los riesgos fueron más altos de lo esperado para el cáncer de vulva (SIR 69,2), linfoma de Hodgkin (SIR, 7.5), cáncer anal (41.2) y cáncer de pulmón (SIR 4.8).

Las mujeres seropositivas para VIH tienen una probabilidad 3 veces mayor que las no infectadas de mostrar niveles detectables de ADN del VPH en muestras cervico-vaginales (311–316) y aproximadamente 5 veces más de padecer lesiones preneoplásicas cervicales, condilomas acuminados o neoplasia anal intraepitelial (316–319). La prevalencia de las lesiones intraepiteliales entre las mujeres infectadas por VIH es alta y se estima entre el 12 y el 40% (320–324). Las mujeres en la etapa adolescente son particularmente proclives a padecer la infección por VPH, y la prevalencia alcanza cifras superiores al 70% y lesiones intraepiteliales en torno al 55% (324,325). La presencia de estas lesiones entre las

mujeres infectadas por el VIH está favorecida por la disminución en las cifras de linfocitos CD4 que la caracteriza (321,323,326,327) y los niveles de carga viral elevados (323,328).

Las lesiones intraepiteliales presentes en las mujeres seropositivas son habitualmente de bajo grado (312,313,329), pero se comportan de forma más agresiva y son más extensas que en pacientes no infectadas por el VIH (330).

En las mujeres seropositivas con inmunosupresión especialmente intensa, es más frecuente encontrar infecciones persistentes por VPH, lo cual favorece el desarrollo de lesiones de alto grado y cáncer cervical en estas pacientes (331,332).

El riesgo de progresión de las lesiones entre estas pacientes es relativamente bajo (entre 10 y 20%) (333–335).

La literatura sugiere que las mujeres infectadas por VIH, pero citológicamente sanas y sin evidencia de coinfección por VPH oncogénico, tienen un riesgo de lesiones epiteliales preneoplásicas similar al de las mujeres no infectadas por el VIH (336). Estudios observacionales muestran que la progresión de las lesiones intraepiteliales de bajo grado se asocia a bajos niveles de linfocitos CD4 y presencia de VPH cepas 16, 18 y 33 (317,327,337,338).

Los resultados publicados en la literatura sugieren que la observación sin tratamiento quirúrgico puede ser un medio apropiado para el seguimiento de las lesiones intraepiteliales de bajo grado en mujeres cumplidoras del seguimiento, y en los casos en que si se recomienda tratamiento, la escisión con asa de diatermia es una pauta adecuada, bien tolerada y con un bajo índice de complicaciones(317,338). La progresión de las lesiones y la enfermedad recurrente postratamiento, se relaciona con bajos niveles de linfocitos CD4 (326,335,337,339,340).

El cáncer cervico-uterino fue considerado enfermedad definitoria de SIDA en 1993. Su incidencia es baja entre las pacientes infectadas por el VIH, aunque la prevalencia de las lesiones preneoplásicas es alta, pero es el más frecuente en las áreas con elevada prevalencia de la infección por VPH (341) y su incidencia aumenta a medida que las cifras de CD4 van disminuyendo (342). Si se compara el curso de la enfermedad en las pacientes seropositivas con el de las pacientes no infectadas por el VIH, el cuadro clínico suele estar más avanzado en las primeras además de presentarse como un proceso de evolución más tórpida y con peor pronóstico (343).

En cuanto al impacto de la TARGA sobre la persistencia del VPH, los resultados de diversos estudios son contradictorios: no se muestra asociación entre la terapia antirretroviral y la persistencia del VPH en los resultados de las cohortes francesa e italiana (344,345), al contrario de lo que se muestra en los resultados de los estudios americanos que indican una menor presencia de VPH en mujeres que reciben antirretrovirales (346,347). El índice de regresión de lesiones intraepiteliales es dos veces mayor entre mujeres de la cohorte francesa (344), receptoras de antirretrovirales, pero esto no se corroboró en la cohorte italiana (345) ni americana (348). Algunos estudios han mostrado que la terapia antirretroviral podría mostrar una pequeña disminución de la incidencia de enfermedad asociada al VPH, aunque esta tendencia no tendría significación estadística (326,346,349).

El CDC, en 1993, fue consciente de la existencia de un mayor riesgo para las lesiones intraepiteliales en las mujeres seropositivas y esto le llevó a recomendar la realización de cribado citológico con el diagnóstico de la infección por VIH; si este cribado resultaba normal, había que repetirlo en 6 meses. Si ambos eran normales, la citología habría que repetirla anualmente (350). Aunque el riesgo de VPH es bajo entre mujeres con resultados reiterados de citología normal, un estudio mostró que hasta un 20% de mujeres seropositivas sin antecedentes de lesiones intraepiteliales, podían desarrollarlas en los 3 años posteriores (351).

Más recientemente, las guías recomiendan colposcopia cuando hay datos de sospecha de infección por VPH, ASCUS y atipias de células glandulares de significado incierto (AGUS) (352).

Las pacientes seropositivas con anomalías citológicas leves y ASCUS con test positivo para VPH de alto riesgo oncogénico, tienen un mayor riesgo de desarrollo de lesiones intraepiteliales (353,354). Aquellas pacientes sin biopsia confirmatoria de lesión y que han sido exploradas mediante colposcopia, pueden ser seguidas con citología en un intervalo de 12 meses. Si tras la colposcopia, hay dos citologías con resultado normal, puede retornarse a un cribado citológico de rutina. Las pacientes con AGUS o lesiones de bajo grado y exploración colposcópica satisfactoria, deben ser sometidas a repetición de citología a los 6 y a los 12 meses (350).

El VPH puede causar otras patologías como las verrugas genitales o las lesiones intraepiteliales a nivel del canal anal o en vulva y vagina. La afección anal parece ser incluso más prevalente que la cervical y tener factores de riesgo similares, incluyendo CD4 por debajo de 200/ml y edad por debajo de 45 años (355). Algunos expertos recomiendan examen rectal periódico y/o cribado citológico. En los casos con sospecha citológica de patología, es recomendable practicar anoscopia y biopsia si se precisa (350). La infección por VIH y la inmunosupresión que conlleva están asociadas a un mayor riesgo de lesiones vulvovaginales debidas al VPH (356–358).

En cuanto a la existencia de diferencias de género en lo referente a niveles de carga viral, progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento antirretroviral, las observaciones iniciales acerca de la supervivencia tras la infección, parecían apuntar a un peor pronóstico en las mujeres infectadas (359,360) pero los estudios posteriores no han confirmado esta tendencia (361–365).

En lo referente a la posibilidad de diferencias en cuanto a la carga viral, los resultados de diversos estudios son contradictorios (366–373). Si se toman en conjunto, los resultados apuntan hacia una leve influencia del género en los niveles de carga viral, pero las diferencias radican principalmente en unos niveles más altos de CD4. Por otro lado, también permanece como una incógnita la influencia del género sobre los niveles de CD4 y sobre la carga viral una vez que se inicia el tratamiento antirretroviral (365,374–376).

Si se considera la influencia del género en la farmacocinética de los antirretrovirales y en la aparición de efectos adversos, las mujeres presentan con mayor frecuencia y severidad efectos secundarios a antirretrovirales específicos: acidosis láctica, esteatosis hepática y hepatotoxicidad, anemia (377–381). Generalmente las mujeres tienen más efectos secundarios asociados a los inhibidores de la proteasa que los varones (377,378,382).

Por último, no se pueden pasar por alto las complicaciones metabólicas de los antirretrovirales, que incluyen resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, cambios en la distribución corporal de la grasa y alteraciones óseas (382–390).

Las alteraciones metabólicas pueden colocar al paciente VIH en situación de riesgo cardiovascular: un recuento bajo de linfocitos CD4 parece incrementar el riesgo de anomalías carotídeas incluso en pacientes con supresión viral correcta (390).

La proteinuria franca es un marcador adicional de riesgo cardiovascular entre los infectados por el VIH: la función renal y la proteinuria considerados en el momento de

inicio de la TARGA, son predictores de todas las causas de mortalidad asociadas a la infección por VIH en la mujer (391–393).

En general, las mujeres infectadas por VIH no tienen complicaciones diferentes a las de los varones en lo concerniente a infecciones oportunistas o a eventos definitivos de SIDA (394). Sin embargo, existen algunos rasgos distintivos como un mayor riesgo para la infección por toxoplasmosis o VHS y también en cuanto a algunos procesos neoplásicos asociados (395).

En un estudio de individuos afectados por VIH que buscaban atención dental, la prevalencia de lesiones orales fue del 47%. Las mujeres tenían un mayor índice de afectación que los varones (56,5% frente a 45,5%), especialmente candidiasis oral. Por el contrario, la leucoplasia vellosa es más común en varones VIH que en mujeres. Estos datos que han sido demostrados en otros estudios, aún no han podido ser explicados (396–399).

El sarcoma de Kaposi, la neoplasia más común asociada a SIDA predomina en el varón, sugiriendo un papel de las hormonas sexuales en su patogenia, aunque esto no ha sido todavía probado (400,401). El herpes simplex virus 8 es su causa etiológica y se cree que la aparición del SK se asocia a la transmisión de este virus por vía sexual, especialmente entre hombres que tienen sexo con hombres (MSM) (402,403), aunque las mujeres cuya pareja está afectada por SK tienen un mayor riesgo para desarrollarlo (404). Aún no se conoce si el predominio masculino del SK refleja una mayor susceptibilidad del varón o si pudiera atribuirse a diferencias sexuales y conductuales. El SK constituye un gran problema entre las mujeres VIH europeas, complicando el curso de la enfermedad en un 2,2% y en un 1,3% de las pacientes italianas y germanas respectivamente (405,406). Una parte importante de las pacientes con SK presenta una afectación visceral muy agresiva, con afectación de localizaciones atípicas y una menor supervivencia comparada a la de los varones (400,407).

Las mujeres VIH constituyen un grupo de especial alto riesgo para el desarrollo de CIN y muestran una incidencia más alta de infección por VPH, la cual se asocia principalmente a los estados de inmunosupresión aunque no son menos importantes factores conductuales y de hábitos de vida (342,408). Aproximadamente entre el 30 y 60% de estas mujeres presentan anomalías citológicas y en torno al 15-40% se puede encontrar una displasia cervical, con una afectación amplia y multifocal (409,410).

Un estudio describe el hallazgo de alteraciones citológicas en 73% de las pacientes (336) y la afectación con más subtipos oncogénicos de VPH es más frecuente, con un índice

más bajo de regresión de las lesiones de bajo grado (411) y unas tasas de recurrencia más altas (339) a pesar de los esfuerzos terapéuticos (412). Diversos estudios inmunológicos sugieren la existencia de alteraciones locales a nivel cervical en mujeres VIH (413) e inversión del cociente CD4/CD8 también a nivel local, además de otros factores como la presencia de células que no expresan CD28, fenómeno que parece contribuir a la susceptibilidad de estas pacientes para desarrollar CIN (414). Por otro lado, la prevalencia y persistencia de la infección por VPH aumenta al disminuir la población de CD4 y con el incremento de la carga viral (414). Ambos factores, carga viral y nivel de CD4 son factores predictivos relacionados con la incidencia de alteraciones citológicas, progresión y regresión de CIN (336), y se sugiere que el mayor riesgo para la infección por VPH sería en mujeres con nivel de CD4 inferior a 200/mm³, seguido de aquellas con un nivel de CD4 mayor de 200/mm³ pero con una carga viral superior a 20.000 copias/ml, siendo menor en el grupo de mujeres con altos niveles de CD4 y carga viral inferior a 20.000/ml (415). Un estudio ha sugerido que el grado de inmunosupresión puede contribuir al desarrollo de CIN en las mujeres VIH, pero que los niveles de CD4 son menos importantes una vez que la lesión cervical se ha establecido (416).

En el contexto de la infección por VIH son también más frecuentes y agresivas la neoplasia vulvar y vaginal (417). El riesgo de cáncer de ovario no está aumentado en esta población. La infección por VIH puede condicionar una mayor diseminación en el caso del coriocarcinoma y parece ser un factor pronóstico de empeoramiento por lo que se refiere a la enfermedad trofoblástica gestacional (417).

La infección por VIH se asocia con mayor índice de ITS, debido sobre todo a factores de hábitos de vida y conductuales. Las mujeres infectadas por el VIH tienen más riesgo de vaginosis bacteriana, tricomoniasis, candidiasis, CMV genital, sífilis y verrugas genitales (418).

Aunque no se han encontrado diferencias en la progresión de la enfermedad entre mujeres y hombres, muchos estudios demuestran que las mujeres tienen peor pronóstico, quizá debido a tener un menor acceso a los cuidados de salud. En los estudios de seguimiento en los que hombres y mujeres comienzan el tratamiento al mismo tiempo y tienen las mismas posibilidades de acceso a cuidados de salud, no se observan diferencias importantes (419). Hombres y mujeres tienen diferente carga viral, esto ocurre en la fase inicial de la enfermedad, en la que las mujeres tienen una carga viral de 2 a 6 veces menor que los

varones, aunque estas diferencias desaparecen con la evolución de la infección. Las mujeres también tienen un nivel más alto de CD4 (372,420). Dado que el índice de progresión de las mujeres es similar al de los varones, esto sugiere que las mujeres lo hacen con una carga viral inferior a la de los varones (421,422).

La epidemia de VIH/SIDA se ha expandido globalmente afectando cada vez más a la mujer y no es posible olvidarse de las desigualdades que se observan tanto en la calidad de vida como en el modo de enfermar de mujeres y hombres, así como en su desigual vínculo con los recursos sanitarios. El proceso de salud-enfermedad está condicionado, por una parte, por factores socioeconómicos y productivos, de manera que, a menor nivel de ellos se observan peores resultados en los indicadores de salud. De otra parte, la existencia de factores psicosociales procedentes de los modelos y roles de género, determinan formas de vivir y funciones distintas que dan lugar a formas diferentes de enfermar por el hecho de ser mujeres u hombres. Si se tienen en cuenta los condicionamientos económicos, productivos y sociales en las condiciones de vida de hombres y mujeres, se pone de manifiesto la relación directa entre cómo afectan a la vida y al estado de salud de cada persona de manera diferente. Así, la clase social, el binomio trabajo/empleo y el nivel educativo, tienen una fuerte correlación con los estados de salud.

En este proceso de difusión de la infección por VIH/SIDA se han implicado diversas vías, consideradas de riesgo, para la adquisición de la infección y que pueden ser modificadas:

1. Información incompleta y en ocasiones, no posibilidad de acceso a los servicios de salud en los temas concernientes a ITS/VIH.
2. Acceso limitado a la educación y al desarrollo individual.
3. Violencia de género.
4. Inmigración y las consecuencias negativas por carencias económicas que se derivan de esta circunstancia.

Desde la evidencia disponible se puede afirmar que el riesgo de contraer una infección por VIH es el resultado de algo más que la biología y las actividades conductuales individuales. Dicho riesgo se compone de múltiples factores y está condicionado por el entorno social, en el cual tanto la pobreza como las desigualdades de género son críticas.

Desde el punto de vista de la intervención ambiental, comprender y actuar sobre estos factores resulta de vital importancia para intervenciones preventivas sobre el VIH que resulten efectivas.

JUSTIFICACIÓN

Los motivos que me impulsaron a llevar a cabo este proyecto son muchos, pero podrían resumirse en tres:

El primero y fundamental el interés que como médico me suscitó desde su aparición, la enfermedad por VIH-SIDA: cuando comencé la carrera de Medicina en el año 1982, habían pasado tan sólo unos meses desde el inicio de la que posteriormente se denominaría la “peste del siglo XX”, y que unos pocos años después ya afectaba en torno a 160.000 personas en todo el mundo. Desde entonces ha transcurrido más de un cuarto de siglo y la pandemia ha causado más de 25 millones de muertes.

Mi interés por esta enfermedad fue aumentando en los inicios de mi carrera profesional, entre los años 1990 y 1994 cuando comencé la formación en el laboratorio como residente de Bioquímica Clínica, y en los que tuve la ocasión de trabajar a menudo con pacientes seropositivos de ambos sexos. En esa época fui testigo en el área de la Medicina de Urgencias, que coexistía con mi actividad en el laboratorio, de algunas de las manifestaciones más devastadoras de la enfermedad: síndrome constitucional, tumores asociados (sarcoma de Kaposi, linfomas), y otras patologías especialmente frecuentes en este grupo de población y relacionadas íntimamente con la inmunodepresión, como sucede con las infecciones oportunistas que pueden afectar a todos los órganos de la economía.

El segundo es el hecho de que la enfermedad se comporta de manera diferente en función del sexo. Desde el punto de vista epidemiológico, se estima que en la actualidad conviven con el virus cerca de 33 millones de personas, de los cuales 16 millones, es decir, casi la mitad, son mujeres. En EE. UU. desde 1985 hasta 2005, el porcentaje de casos de SIDA entre mujeres adultas ha aumentado desde un 7 hasta un 25%. Desde la perspectiva de género, resulta especialmente interesante en relación con la génesis tumoral asociada, el papel desempeñado por el VPH como responsable de lesiones preneoplásicas del tracto genital inferior. Este hecho lo he podido observar con frecuencia en mi trabajo como especialista en Ginecología y Obstetricia, y concretamente entre los años 2005 y 2009 en los

que fui responsable de la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, dirigida al diagnóstico precoz de las lesiones pretumorales de cérvix uterino, vagina, vulva y endometrio de las mujeres del antiguo Área 1 de Salud de la Comunidad de Madrid.

El tercero y no menos complejo es la “curiosidad” de explorar en el contexto de la infección por el VIH, la interrelación de agentes virales y su sinergia, en la aparición de patología a nivel del TGI.

La asociación entre VIH y VPH se intensifica con la inmunosupresión progresiva y el aumento de la carga viral. El riesgo de lesiones preinvasivas es 4-5 veces mayor en pacientes seropositivas para VIH, mientras que el cáncer cervico-uterino es 5-8 veces más frecuentes que en el resto de la población femenina no infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana. La infección por VPH es una “infección de campo”, y por ello se observa con frecuencia la asociación de diversas neoplasias del tracto genital inferior.

Para responder a estas tres preguntas nos planteamos un estudio de seguimiento de una cohorte de mujeres VIH+, en la que se analizó la aparición de lesiones preneoplásicas en el marco de la historia natural de la infección por el VIH.

Dada la escasez de estudios con enfoque de género que reflejen la historia natural de la enfermedad, se comparó a las pacientes reclutadas en el primer año del seguimiento, con otras series publicadas y con pacientes seronegativa vistas en la consulta de patología del TGI a las que se consideraron controles.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

La sinergia viral VIH-VPH genera aparición o empeoramiento de patología del tracto genital inferior.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Analizar los cambios citológicos, colposcópicos y anatomopatológicos, a nivel del tracto genital inferior femenino, en función de la presencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Objetivos secundarios

- 1- Describir la evolución de los resultados durante el periodo de estudio.
- 2- Analizar la presencia de patología a nivel del tracto genital inferior en función del perfil inmunológico según carga viral y niveles de CD4 y del cumplimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad.
- 3- Estimar el grado de influencia de la coinfección por VIH-VPH en la aparición de patología del tracto genital inferior.
- 4- Elaborar, en función de las variables consideradas durante el estudio, un modelo explicativo de la presencia de patología del tracto genital inferior en mujeres VIH+.

MATERIAL Y MÉTODO

DISEÑO

Estudio observacional retrospectivo transversal y longitudinal de cohortes en cuanto al seguimiento del tratamiento y evolución del cuadro patológico.

Transversal: enero 2005 a diciembre 2007.

Cohortes: hasta diciembre 2010.

La fase de reclutamiento tuvo lugar entre enero de 2005 y diciembre de 2005, para el estudio de cohortes con seguimiento longitudinal, y se prolongó hasta diciembre 2007 para el estudio de corte transversal en el que se reclutaron únicamente pacientes VIH positivos.

De forma simultánea, (fase de seguimiento clínico) tanto el grupo de expuestos como no expuestos fue seguido según las indicaciones dadas en la consulta de Patología Cervical, y se fueron registrando datos durante el seguimiento hasta el final del estudio, en diciembre de 2010.

POBLACIÓN A ESTUDIO

El conjunto de pacientes se reclutó en el ámbito del Área Sanitaria 1 de la Comunidad de Madrid, el área de referencia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), situada en la zona sureste de la provincia, que contaba con una población asignada estimada durante el periodo de estudio, de 750.000 habitantes y con las características geográficas y temporales detalladas a continuación:

El Área 1 durante el periodo de estudio tenía adscritas 29 zonas básicas de salud agrupadas en 4 distritos: Arganda, Moratalaz, Retiro y Vallecas, y ocupaba una extensión de 1.142 kilómetros cuadrados, alrededor del 14% del total de la Comunidad de Madrid y una población estimada del 12,68% de la población regional y el 1,62% de la nacional.

Se articula sobre la autovía Nacional III (Madrid-Valencia), presentando una forma triangular con un vértice occidental integrado en el casco urbano de Madrid. En ella se distinguen dos partes claramente diferenciadas: una totalmente urbana, que incluye los distritos municipales de Retiro, Moratalaz, Puente de Vallecas, Villa de Vallecas y Vicálvaro; y otra, de características rurales, situada en el límite sur oriental de la región.

La población de estudio está constituida por la cohorte de expuestos (VIH positivo) controladas en la Consulta de Patología Cervical del HGUGM y por la cohorte de no expuestos con una ratio de 1:2.

El screening de cáncer de cuello uterino en el Área 1, se realiza de forma oportu- nista, a nivel ambulatorio, mediante citología, según las recomendaciones actuales del pro- tocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).

La recomendación general en los casos de pacientes con diagnóstico serológico de VIH positivo en el Área es que sean remitidas para control en la Consulta de Patología Cervical con independencia de que presenten o no alteraciones en la citología cervico-va- ginal.

En aquellas pacientes con resultado de citología patológico, es decir, alteración ci- tológica, la paciente es remitida a la consulta de Patología del Tracto Genital Inferior para seguimiento: realización de nueva citología-colposcopia-biopsia en los casos indicados se- gún la observación colposcópica.

De la misma forma, en aquellas pacientes con resultado inespecífico o no patológico y en función de otros criterios tomados en cuenta por el ginecólogo a nivel ambulatorio, la paciente es remitida a la consulta de Patología del Tracto Genital Inferior para seguimiento: realización de nueva citología-colposcopia-biopsia en los casos indicados según la obser- vación colposcópica.

Algunas pacientes dado su perfil laboral (personal sanitario del hospital) aunque no presenten patología cervical son controladas en la Consulta de Patología Cervical del HGUGM.

En todo el proceso del trabajo, la doctoranda y todo el equipo investigador que par- ticipante en el estudio, asumirán las obligaciones establecidas en la Ley Orgánica 3/2018 sobre Protección de datos de carácter personal. Así mismo, se tendrá en cuenta todo lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Se tendrán en cuenta lo establecido en la Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Cohorte de expuestos (VIH positivo)

1. Criterios de inclusión: Paciente con diagnóstico serológico de VIH.
2. Criterios de exclusión: Negativa de la paciente a participar en cualquiera de las fases del estudio.

Cohorte de no expuestos (VIH negativo)

1. Criterios de inclusión: Paciente VIH negativo.
2. Criterios de exclusión: Negativa de la paciente a participar en cualquiera de las fases del estudio.

MUESTREO

Consecutivo no probabilístico.

TAMAÑO MUESTRAL

Se reclutaron 386 mujeres, de las cuales 225 fueron VIH + y 161 controles VIH negativos.

El control de las pacientes en el mismo centro hospitalario y la aplicación de protocolos ginecológicos de actuación consensuados contribuyen a la validez del estudio.

Las pacientes incluidas en el trabajo se dividen en dos grupos, el primero es el que comprende al grupo de las pacientes positivas para VIH y que son derivadas desde la Consulta del Infecciosas del HGUGM para seguimiento citológico con independencia de sus antecedentes patológicos a nivel del tracto genital inferior (TGI).

El segundo grupo es el formado por pacientes procedentes del área 1 y que son derivadas a la Consulta de Patología Cervical por algún hallazgo citológico anómalo. Por cada paciente con serología VIH que llegaba a nuestra consulta, se elegían dos pacientes procedentes del área, con un criterio de asignación cronológico, es decir la inmediatamente anterior y la posterior a la paciente con serología positiva.

VARIABLES A ESTUDIO

Independientes

- VIH (dicotómica): positiva, / sujeto control.
- Estadio VIH al diagnóstico (ordinal de 3 categorías): A/B/C.
- Datos citológicos sugestivos de VPH (dicotómica): presencia/ausencia.
- Tiempo de observación: Fecha de última visita-Fecha de reclutamiento.
- Tratamiento (dicotómica): sí/no.

Dependientes

- Colposcopia (dicotómica): No patológica / patológica.
- Citología (politómica): sin hallazgos/alteraciones inespecíficas/ patológica/no realizada.
- Citología “patológica”: LSIL/ HSIL/ASCUS/otros.
- Biopsia (politómica): sin hallazgos/patológica/no concluyente, /no indicada/no realizada.
- Categorías agrupadas de biopsia: no patológicas/patológicas/no indicada.
- Lesiones TGI que supusieron motivo de ingreso (politómica): conización/ cirugía Ca cérvix/patología vulvar/patología vaginal/patología TGI combinada/otras causas ginecológicas/HT por HSIL.
- Resultado durante seguimiento (deceso): si/no

Control/Sociodemográficas

- Edad en años (cuantitativa discreta)
- Procedencia de la paciente: España/Fuera España.
- Práctica de riesgo: sí/no/desconocida.
- Mecanismo de Transmisión: UDVP/sexual/otros (vertical, transfusión, inoculación accidental, desconocido).
- Alcoholismo: si/no/ND
- Tabaquismo: si/no/ND
- Drogas de abuso: sí/no/ND
- ITS: sí/no/ND
- Otras infecciones asociadas durante el curso de la infección por VIH: sí/no/ND.
- Gestaciones: si/no/ND.
- Método anticonceptivo: sí/no/ND.
- Estatus hormonal: Premenopáusica/postmenopáusica.
- Patología ginecológica previa al estudio: no/si/ND.
- Motivo derivación (a la consulta de ginecología): sin antecedentes/con antecedentes.

- Nadir: (< 200) / (200-350) / (351-500).
- Carga viral VIH (cuantitativa continua): indetectable/ (50-10.000 copias) / (>10.000copias) /no determinado.
- CD4 (Cuantitativa continua): nº/ml; Politémica de 3 categorías: (0-200/ml) / (201-500/ml) / (>500/ml) /no determinado.
- TARGA (durante estudio): sí/no/no determinado.
- Cumplimiento TARGA: bueno (superior al 95%) /malo (inferior al 95%) / ND.

MATERIALES

Al inicio del estudio, se recogieron: los datos sociodemográficos, la existencia de factores de riesgo relacionados con la transmisión del VIH, los datos relacionados con antecedentes gineco-obstetricos, así como también los datos relativos al estatus clínico, como son el recuento de linfocitos CD4, la carga viral (disponible a partir de 1996) y si estaba disponible, el tipo de TARGA recibida.

Durante la exploración ginecológica se recogió muestra de exocérvix, vagina y endocérvix, mediante la espátula de Ayre, para la realización de citología cervico-vaginal (test de Papanicolaou).

Los hallazgos citológicos fueron clasificados según el Sistema de Bethesda y tras los resultados citológicos y en función de los hallazgos, se realizaron las colposcopias y biopsias pertinentes.

El protocolo de seguimiento consistió en el cumplimiento de las visitas cada 6 meses y en cada una de ellas se fueron actualizando los datos anteriormente reseñados recogidos a partir de la historia clínica.

En los casos en los que se diagnosticó una lesión cervical, esta fue tratada de acuerdo con los protocolos empleados en mujeres inmunocompetentes: seguimiento estrecho de las lesiones de bajo grado (L-SIL), biopsia guiada por colposcopia en los casos de lesiones de alto grado (H-SIL) y conización o excisión mediante asa LLETZ para las lesiones CIN II o más.

Procedimientos de laboratorio: la infección por VIH se diagnosticó por la presencia de anticuerpos frente a VIH mediante EIA y el resultado confirmatorio se hizo mediante técnica de Western Blot.

El recuento de linfocitos CD4 y CD8 se realizó mediante citometría de flujo y la medición de los niveles de carga viral (determinación de ARN viral plasmática) mediante RT-PCR.

MÉTODOS

Citología de triple toma

La toma de la muestra para citología del cuello del útero tiene por objeto obtener células de la zona de transformación, que es donde asientan la mayoría de las lesiones pre-malignas. Para la toma de la muestra cervical debe tenerse en cuenta el día del ciclo menstrual. La toma en casos en los que hay sangrado incrementa significativamente el número de citologías insatisfactorias, por lo que la toma citológica se realizará preferentemente fuera de los días de menstruación. Previamente a la recogida de las muestras, mediante un espéculo, se expone la totalidad del cuello del útero y se valora macroscópicamente. La toma citológica debe obtener muestra de la superficie externa (ectocérvix) y del canal cervical (endocérvix).

Tradicionalmente se han utilizado dos dispositivos (una espátula para la toma exocervical y un hisopo de algodón o citocepillo para la toma endocervical). En la actualidad, también existen dispositivos que permiten la toma única del exocérvix y del endocérvix. Ambos métodos son eficaces. Si la toma es con dispositivo único (para recogida de material exo y endocervical), se aconseja aplicarlo centrado sobre el cérvix y girar las cerdas al menos 5 vueltas sobre el espécimen (423). En toma separada, la espátula se aplica sobre el ectocérvix y puede ser de madera o plástico, aunque este último material parece preferible para lectura en medio líquido. El citocepillo recoge material del endocérvix y es preferible al hisopo de algodón (424).

La transferencia de la muestra cervical se realiza de forma diferente si realizamos una citología convencional o una citología en medio líquido. En la citología convencional

o clásica sobre portaobjetos, el material obtenido del ectocérvix se debe extender con suavidad en la primera mitad del cristal. A continuación, se extiende en la segunda mitad del portaobjetos y en dirección perpendicular al anterior el material recogido con el citocepillo, girándolo lentamente sobre el cristal. El material depositado en el cristal debe ser suficiente y ocupar toda la superficie de este, pero no debe formar grumos o una capa gruesa ya que en estas áreas la lectura es inadecuada. Tras depositar la muestra, esta se debe fijar con un aerosol, aplicado a una distancia de 15-20 cm para que quede una capa homogénea sobre la muestra y para que no la arrastre. La tinción de Papanicolaou es el método de tinción más utilizado para material citológico. En el primer paso se tiñen los núcleos con una solución de hematoxilina. Los núcleos aparecen azules a violeta. El segundo paso es la tinción del citoplasma con una solución anaranjada, que presenta especialmente las células maduras y queratinizadas. Las estructuras diana se tiñen de anaranjado con diferentes intensidades. En el tercer paso de tinción se usa la llamada solución polícroma, que es una mezcla de eosina, verde luz SF y pardo de Bismarck. Con la solución polícroma se muestra la diferenciación del epitelio escamoso simple.

En el caso de la citología en medio líquido: se introduce la espátula y el citocepillo o el dispositivo único en el líquido preservador y de transporte y se agitan vigorosamente durante unos segundos para que las células exfoliadas se desprendan y queden en suspensión. Si la toma se ha realizado con dispositivo único con cerdas de plástico, se debe empujar 4-5 veces el dispositivo contra el fondo del envase para que se separen las cerdas y caiga el material.

Tanto la citología clásica sobre portaobjetos como la citología líquida son métodos aceptables para el cribado, aunque la tecnología en medio líquido se muestra como preferente en la mayoría de las guías clínicas europeas y americanas. Son varias las razones que justifican la preferencia por la citología en medio líquido. Por una parte, la posibilidad de automatización del procesamiento y lectura. Además, la técnica en medio líquido permite eliminar los eritrocitos y, por tanto, la dificultad de realizar la toma en caso de sangrado vaginal tiene menos relevancia, por lo que con este método disminuye la tasa de muestras inadecuadas. Otra ventaja importante de la citología en medio líquido es la posibilidad de utilizar el mismo material para el estudio citológico y para la realización de determinaciones moleculares como la detección del VPH, el genotipado VPH o la tinción dual p16/Ki76 (425).

Colposcopia

La colposcopia es una técnica de exploración clínica basada en la observación directa y con aumentos del tracto genital inferior. El colposcopio es una lupa con visión binocular provista de un foco luminoso. Al hacer una colposcopia es posible identificar la existencia de lesiones en el tracto genital inferior, determinar su tamaño, su situación y su extensión, y realizar las tomas de biopsia que sean necesarias para el correcto diagnóstico. Después de la observación directa con el colposcopio es buena norma la limpieza de las muestras con solución fisiológica, para una primera evaluación de la trama vascular capilar hemática, en particular con la ayuda del filtro verde.

A continuación, la prueba introducida por Hinselman como técnica complementaria de la colposcopia es fundamental en el diagnóstico colposcópico. El ácido acético en solución acuosa al 5% determina un aumento de la visibilidad de las áreas normales y anormales del epitelio. El mecanismo de acción del ácido acético no es bien conocido. Su acción se ejerce dentro de los 10 a 30 segundos posteriores a su aplicación. La solución elimina el flujo y moco cervical, facilita la visión del epitelio cilíndrico, evidenciando así el característico aspecto de racimo de dicho epitelio; no penetra en el epitelio escamoso normal bien diferenciado, y blanquea en diferente grado los epitelios anormales.

A continuación, se aplica una solución de lugol. Schiller en 1928 introduce la prueba del Lugol. La solución acuosa yodoyodurada (yodo metálico 2 g + yoduro de potasio 4 g en 100 ml de agua destilada) es captada por las células del estrato intermedio del epitelio pavimentoso normal rico en glucógeno, con lo cual el tejido adquiere un color castaño caoba, que no se da en el epitelio anormal y cilíndrico y parcialmente en las áreas atróficas, metaplasias y lesiones displásicas.

El estudio colposcópico se interpreta en la actualidad como una prueba dinámica, en la que se explora la totalidad del tracto genital inferior antes y después de la aplicación de los reactivos: ácido acético y lugol.

BIOPSIA

La detección de una prueba de cribado cervical anormal puede implicar realizar una colposcopia y una biopsia dirigida. La colposcopia informa del patrón arquitectónico del

epitelio y clasifica cada imagen anormal según presente alteraciones (cambios grado 1, grado 2 o cambios sugestivos de carcinoma) de acuerdo con las características definidas en la clasificación de la International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) (35). La biopsia dirigida permite obtener un diagnóstico histológico de confirmación, y orientar la opción terapéutica más adecuada.

La biopsia dirigida por colposcopia consiste en obtener una o varias muestras del epitelio cervical anormal. Este procedimiento no requiere la administración de anestesia (426). Se realiza habitualmente con pinzas sacabocados. También es posible la utilización de pequeñas asas de diatermia que pueden mejorar la calidad y cantidad del tejido escindido sin incrementar el dolor en la paciente al practicar la toma (427,428). El orden para tomar las muestras debe ser de “posterior a anterior” para evitar que el sangrado dificulte la visualización del resto de áreas a biopsiar y preferentemente del área más próxima a la zona de transformación (localización centripeta) dado que aquí es donde asientan habitualmente las lesiones de mayor grado. En el caso de lesiones con sospecha de invasión, deberá evitarse tomar las muestras de las zonas donde se objetive necrosis. Para que la biopsia cervical sea representativa, la muestra debe contener tejido epitelial y estromal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva

Como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas de las distribuciones muestrales se emplearon la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico, dependiendo de la asunción o no, respectivamente, del supuesto de la normalidad de estas determinado con el test de Kolmogorof-Smirnov (K-S).

Para las variables categóricas se utilizaron sus frecuencias absolutas y relativas porcentuales.

Para las representaciones gráficas se usaron los diagramas de barras.

Estadística analítica

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la χ^2 de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas son dicotómicas, en cuyo caso la valoración del efecto se realizó mediante la estimación del riesgo con la razón de prevalencia (RP), y su precisión con su intervalo de confianza del 95%.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica (K-S) se empleó el test t de Student para muestras independientes. Se valoró el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%. Si la variable dependiente vulneraba el supuesto de la normalidad (K-S) se empleó el test U de Mann Whitney. La medida del efecto se valoró mediante la diferencia de las medianas.

Para determinar la asociación entre una variable dependiente dicotómica y más de una categórica o cuantitativa, así como variables de interacción, se empleó un modelo explicativo de regresión logística (*log Rank*). Dentro del mismo se valoró el efecto de cada variable a través de sus correspondientes odds ratio (OR) y la precisión mediante su intervalo de confianza del 95%.

En todos los casos, como grado de significación estadística se consideró un valor de $p < 0,05$ y la aplicación estadística fue el paquete SPSS® versión 25.

RESULTADOS

En nuestro estudio se reclutaron 386 mujeres, de las cuales 225 fueron VIH + y 161 controles VIH negativos.

La edad media al acudir a nuestra consulta para las mujeres con serología negativa al VIH fue de 39 años, y de 41 años para las positivas ($p=0,08$). Éstas últimas, tras su diagnóstico de VIH a los 28,6 años aplazaron su primer control ginecológico en una media de 12,6 años.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la procedencia de las pacientes ni en el estatus hormonal al comparar los grupos de mujeres VIH negativas con las VIH positivas. Casi la cuarta parte de las pacientes seropositivas es menopáusica. Se encontró diferencia significativa estadística ($p=0.039$) en el antecedente de patología neoplásica de TGI a favor de las pacientes VIH+.

En el grupo de pacientes VIH positivas se recogió la existencia de prácticas de riesgo en el 75% predominando la vía sexual como mecanismo de transmisión en prácticamente la mitad de ellas.

En cuanto a la existencia de hábitos no saludables, es de resaltar que entre las pacientes del grupo VIH positivo, el hábito tabáquico estuvo presente en casi dos tercios del grupo y el uso de otras sustancias tóxicas en el 9%, mientras que sólo admitió consumo alcohólico alrededor del 15% de las mujeres pertenecientes a este grupo.

En el apartado de infecciones concomitantes a la infección por VIH, el antecedente de ITS estuvo presente en casi dos tercios de las pacientes, mientras que la existencia de otras infecciones asociadas a la infección por VIH se registró en algo más de un tercio de ellas.

En cuanto a los antecedentes obstétricos, casi el 75% notificó algún embarazo y sólo una quinta parte, el uso de método anticonceptivo. (Tabla 10).

Tabla 10. Descripción de la muestra a través de los datos obtenidos de las historias clínicas.

		Sanas	VIH	p
Edad al diagnóstico de VIH		-	28,6(9,3)	
Edad en el control primero		39,3(11,5)	41,1(7,5)	0,080*
Años desde diagnóstico VIH hasta 1 ^{er} control		-	12,6(5,4)	
Procedencia	España	142(89.9%)	208(92.9%)	0.300**
	Extranjero	16(10.1%)	16(7.1%)	
Estatus hormonal	Premenopáusica	117(74.1%)	172(77,1%)	0.489**
	Postmenopáusica	41(25.9%)	51(22.9%)	
Antecedentes patología neoplásica TGI	Sí	44(27.3%)	80(35.9%)	0.039**
	No	117(72.7%)	139(62.3%)	
Prácticas de riesgo	Sí		169(75,8%)	
	No		36(16,1%)	
Mecanismo de transmisión	UDVP		77(34,5%)	
	Sexual		105(47,1%)	
	Otros: transfusión, vertical, desconocido		41(18.4%)	
Tabaquismo	Fumadora		134(60.1%)	
	No fumadora		59(26.5%)	
Bebedora	Sí		37(16.6%)	
	No		148(66.4%)	
Otras sustancias tóxicas	Sí		20(9%)	
	No		170(76,2%)	
	Sí		62(61.4%)	

		Sanas	VIH	p
Infecciones de transmisión sexual	No		137(27.8%)	
	Sí		84(37.8%)	
Otras infecciones durante curso VIH	No		120(54.1%)	
	Sí		167(74.6%)	
Gestaciones	No		30(13.4%)	
	Sí		47(21.1%)	
Empleo de métodos anticonceptivos	No		56(25.1%)	

* t Student; ** χ^2 Pearson

Por lo que respecta a la descripción inmunológica de las pacientes VIH+, casi un 50% presentaron una población de linfocitos CD4 superior a 499/mm³, como puede verse en la Tabla 11.

Tabla 11. Distribución de frecuencias de población linfocitaria de CD4 en la muestra.

		Frecuencia	Porcentaje válido
CD4/mm ³	<200	23	11,0
	200 a 499	88	42,1
	>499	98	46,9
	Total	209	100,0
Total		225	

El 87% de nuestras pacientes VIH+ estaban en tratamiento antirretroviral, con un grado de adherencia al tratamiento bueno (superior al 95%) en más del 80% de ellas, como se describe en la Tabla 12.

Tabla 12. Distribución de frecuencias de adherencia al tratamiento (TARGA).

		Frecuencia	Porcentaje válido
Adherencia	malo (<95%)	8	4,1
	bueno (>95%)	161	83,4
	no determinado	24	12,4
	Total	193	100,0
Total		196	

Al analizar la carga viral de las pacientes en función del tratamiento antirretroviral, se obtuvo significación estadística, como se describe en la *Tabla 13*.

Tabla 13. Análisis de la carga viral en función del TARGA.

		Carga viral			Total
		indetectable	50 a 10000 copias	mayor 10000 copias	
TARGA no	Recuento	6	10	11	27
	%	22,2%	37,0%	40,7%	100,0%
si	Recuento	143	35	17	196
	%	73,0%	17,9%	8,7%	100,0%
Total	Recuento	149	45	28	223
	%	66,8%	20,2%	12,6%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	33,042	3	0,000
Razón de verosimilitud	29,107	3	0,000
Asociación lineal por lineal	29,990	1	0,000
N de casos válidos	223		

No se obtuvo significación estadística al analizar la dotación linfocitaria de CD4 en función del tratamiento (TARGA) ($p=0,470$). En la Tabla 14 se recogen los datos de las pacientes en función del tratamiento.

Tabla 14.. Análisis de la dotación de linfocitos CD4 en función del TARGA.

		TARGA		Total	
		no	si		
CD4/mm3	<200	Recuento	1	22	23
		%	4,0%	12,0%	11,0%
	200 a 499	Recuento	12	76	88
		%	48,0%	41,3%	42,1%
	>499	Recuento	12	86	98
		%	48,0%	46,7%	46,9%
Total	Recuento	25	184	209	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	

Cambios citológicos, colposcópicos y anatomopatológicos, a nivel del tracto genital inferior femenino

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,007$) con respecto a los hallazgos de la primera citología entre ambos grupos, siendo patológica en un tercio de las pacientes VIH- frente a algo menos del 20% de las pacientes VIH+.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las otras variables estudiadas.

En cuanto a cómo se distribuyeron las citologías patológicas, estas dieron un resultado de HSIL en casi el 30% de las pacientes VIH+, frente al 20% de HSIL en pacientes control. La prevalencia de LSIL fue prácticamente igual en ambos grupos (46%).

Los hallazgos obtenidos al realizar la colposcopia en ambos grupos revelan que en las pacientes VIH+ fue patológica más frecuentemente que en las pacientes VIH- (41% frente a 36%, respectivamente).

La biopsia resultó patológica con mayor frecuencia en el grupo de mujeres control frente al grupo de pacientes VIH+ (algo menos del 20% frente al 14%, respectivamente). (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados del primer control realizado en función de la serología al virus de la inmunodeficiencia humana.

		VIH		p*
		(+) n=225	(-) n=161	
Citología 1ª	Sin hallazgos	77(35%)	46(28,6%)	0,007
	Alt, inespecíficas	100(45,5%)	61(37,9%)	
	Patológicos	41(18,6%)	54(33,5%)	
Citología patológica	L-SIL	19(46,3%)	25(46,3%)	0,553
	H-SIL	12(29,3%)	11(20,4%)	
	ASCUS	5(12,2%)	6(11,1%)	
Colposcopia	No patológica	130(59,4%)	102(63,8%)	0,386
	Patológica	89(40,6%)	58(36,3%)	
Biopsia	Sin hallazgos	71(32,4%)	54(33,8%)	0,239
	Patológica	30(13,7%)	29(18,1%)	
Biopsias agrupadas en 3 categorías	No patológica	72(32,9%)	55(34,4%)	0,394
	Patológica	30(13,7%)	29(18,1%)	
	No indicada	117(53,4%)	76(47,5%)	

* χ^2 de Pearson

Se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar los resultados colposcópicos del último control realizado entre el grupo de VIH+ y el grupo control ($p < 0,001$).

Los porcentajes de citología patológica fueron muy similares en ambos grupos, algo superiores al 10%. No se encontró diferencia significativa en cuanto a los resultados de la citología y tampoco de la biopsia. Hay que reseñar en este último apartado, que el

resultado obtenido nos parece de relevancia clínica $p=0,075$), con un 8% de biopsias patológicas frente a un 2% respectivamente. (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados del último control en función de la serología al virus de la inmunodeficiencia humana.

		VIH		p*
		(+) n=219	(-) n=159	
Citología	Sin hallazgos	138(63,3%)	99(62,3%)	0,805
	Alt, inespecíficas	52(23,9%)	42(26,4%)	
	Patológicos	28(12,8%)	18(11,3%)	
	No realizada	-	-	
Colposcopia	Sin hallazgos	124(56,6%)	80(50,3%)	<0,001
	Patológica	51(23,3%)	31(19,5%)	
	No concluyente	16(7,3%)	2(1,3%)	
	No indicada	3(1,4%)	19(11,9%)	
	No realizada	25(11,4%)	27(17%)	
Biopsia	Sin hallazgos	40(18,3%)	28(17,7%)	0,075
	Patológica	18(8,2%)	3(1,9%)	
	No concluyente	0(0%)	1(0,6%)	
	No indicada	151(68,9%)	119(75,3%)	
	No realizada	10(4,6%)	7(4,4%)	

* χ^2 de Pearson

Al analizar la presencia de patología en pacientes VIH + según la población de linfocitos CD4, no se obtuvo significación estadística ($p=0,172$). Los datos se resumen en la Tabla 17. La distribución de citologías patológicas de categoría LSIL se distribuyen prácticamente por igual entre las pacientes con menos de 500/mm³ y más de 500/mm³ (47,3% y 52,6% respectivamente) mientras que las citologías de categoría HSIL predominan claramente en las pacientes con menor recuento de CD4 (90% frente a 10% respectivamente).

Tabla 17. Análisis de citologías patológicas en función del recuento de linfocitos CD4.

		Total				
		L-SIL	H-SIL	ASCUS		
CD4/mm3	<200	Recuento	2	3	1	8
		%	25,0%	37,5%	12,5%	100,0%
	200 a 499	Recuento	7	6	2	17
		%	41,2%	35,3%	11,8%	100,0%
	>499	Recuento	10	1	1	12
		%	83,3%	8,3%	8,3%	100,0%
Total	Recuento	19	10	4	37	
	%	51,4%	27,0%	10,8%	100,0%	

Evolución de los resultados durante el periodo de estudio.

En la primera visita acudió a control un 98% de las pacientes y se recogieron los resultados siguientes: la prevalencia de citología patológica fue de casi un 20%, la colposcopia fue patológica en algo más del 40%; hallazgos patológicos en la biopsia en torno al 15% y precisó tratamiento en torno al 15%, de las pacientes. El tratamiento más comúnmente empleado en este primer control fue una conización, que se llevó a cabo en algo más de la mitad de estas pacientes.

En la segunda visita, el porcentaje de pacientes controladas disminuyó ligeramente, hasta un 76%, obteniéndose los siguientes resultados: citología patológica en algo más de un 15%, con un 36% de hallazgos patológicos en la colposcopia que se tradujeron en biopsias patológicas y necesidad de tratamiento en la décima parte de las pacientes y aunque en esta segunda visita, el tratamiento más empleado fue el manejo expectante (algo más del 40%), en el grupo de pacientes que requirió tratamiento, en el 63% de los casos se realizó una conización.

En el tercer control acudió un 66% de las pacientes y los resultados obtenidos fueron: 17% citologías anómalas, con un 28% de colposcopias patológicas y menos del 10% de biopsias patológicas; el tratamiento más empleado fue el manejo expectante en un 50% de las pacientes.

A partir de la 4 visita, el porcentaje de participación de las pacientes se fue reduciendo sustancialmente: 49%, 39,5% y 30% respectivamente hasta llegar a la última visita en que se pudo conseguir la asistencia de prácticamente el mismo número de pacientes de la primera visita (97%). Los resultados obtenidos en todas las variables observadas fueron muy similares en estos controles, resaltando una citología patológica en torno al 10% de las pacientes, colposcopia patológica en el 20%, biopsia anómala en el 10% de las pacientes y necesidad de tratamiento en torno al 10%. (Tabla 18).

Tabla 18. Evolución de los resultados en las mujeres VIH+.

	VIH (+)	Visita						Última n=219
		1 ^a n=220	2 ^a n=172	3 ^a n=148	4 ^a n=111	5 ^a n=89	6 ^a n=67	
Citología	Sin hallazgos	77(35%)	73(42,4%)	71(48%)	64(57,7%)	59(66,3%)	53(83,6%)	138(63,3%)
	Alt inespec	100(45,5%)	69(40,1%)	52(35,1%)	38(34,2%)	18(20,2%)	4(6%)	52(23,9%)
	Patológicos	41(18,6%)	28(16,3%)	25(16,9%)	9(8,1%)	12(13,5%)	7(10,4%)	28(12,8%)
	No realizada	2(0,9%)	2(1,2)	-	-	-	-	-
	No patol	130(59,4%)	79(45,9%)	76(51,4%)	60(54,1%)	53(59,6%)	41(61,2%)	124(56,6%)
Colposcopia	Patológica	89(40,6%)	62(36%)	42(28,4%)	26(23,4%)	16(18%)	13(19,4%)	
	No concl		10(5,8%)	11(7,4%)	8(7,2%)	7(7,9%)	3(4,5%)	16(7,3%)
	No indicada		3(1,7%)	2(1,4%)	1(0,9%)	-	-	3(1,4%)
	No realizada		18(10,5%)	17(11,5%)	16(14,4%)	13(14,6%)	10(14,9%)	25(11,4%)
	Sin hallazgos	71(32,4%)	43(25%)	38(25,9%)	16(14,4%)	9(10,1)	8(11,9%)	40(18,3%)
Biopsia	Patológica	30(13,7%)	19(11%)	11(7,5%)	7(6,3%)	10(11,2%)	4(6%)	18(8,2%)
	No concluy	1(0,5%)	2(1,2%)	1(0,7%)	-	-	-	-
	No indicada	103(47%)	94(54,7%)	87(59,2%)	80(72,1%)	63(70,8%)	47(70,1%)	151(68,9%)
	No realizada	14(6,4%)	14(8,1%)	10(6,8%)	8(7,2%)	7(7,9%)	8(11,9%)	10(4,6%)
Tratamiento	Sí	31(13,8%)	21(12,2%)	14(9,5%)	11(9,9%)	10(11,4%)	6(9,1%)	22(10,1%)
	No	194(86,2%)	151(87,8%)	133(90,5%)	100(90,1%)	78(88,6%)	60(90,9%)	196(89,9%)
Tipo tratamiento	Expectante	8(25,8%)	9(42,9%)	7(50%)	6(54,5%)	8(88,9%)	4(66,7%)	16(72,7%)
	Crioterapia	11(35,5%)	5(23,8%)	1(7,1%)	1(9,1%)	1(11,1%)	-	1(4,5%)
	Cirugía	12(38,7%)	6(28,6%)	5(35,7%)	3(27,3%)	-	2(33,3%)	4(18,2%)
	Radioterapia	-	1(4,8%)	1(7,1%)	1(9,1%)	-	-	1(4,5%)

VIH (+)	Visita							
	1 ^a n=220	2 ^a n=172	3 ^a n=148	4 ^a n=111	5 ^a n=89	6 ^a n=67	Última n=219	
Motivo ingreso	Conización	19(52,8%)	7(63,6%)	1(25%)	-	-	-	-
	Cirugía ca cérvix	1(2,8%)	-	-	-	-	-	-
	Patología vulvar	4(11,1%)	1(9,1%)	-	1(100%)	-	-	-
	Otras causas ginecológicas	8(22,2%)	-	-	-	-	-	-
	HT por HSIL	4(11,1%)	3(27,3%)	3(75%)	-	-	-	-

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de citologías patológicas de las mujeres VIH+ diagnosticadas a lo largo de las 7 visitas ginecológicas realizadas ($p=0,164$). El porcentaje de citologías patológicas es muy similar en todas las visitas, superando el 15%, y se observa que esta cifra se ve reducida a partir de la 4ª visita, situándose en torno al 10%. (Tabla 19).

Tabla 19. Comparativa de los resultados citológicos en mujeres VIH+ durante el periodo de seguimiento.

		No Patológicas		Patológicas	Total
VI-SITA	1ª	Recuento	179	41	220
		%	81,4%	18,6%	100,0%
	2ª	Recuento	144	28	172
		%	83,7%	16,3%	100,0%
	3ª	Recuento	123	25	148
		%	83,1%	16,9%	100,0%
	4ª	Recuento	102	9	111
		%	91,9%	8,1%	100,0%
	5ª	Recuento	77	12	89
		%	86,5%	13,5%	100,0%
	6ª	Recuento	60	7	67
		%	89,6%	10,4%	100,0%
	Última	Recuento	190	28	218
		%	87,2%	12,8%	100,0%
Total	Recuento	875	150	1025	
	%	85,4%	14,6%	100,0%	

Si comparamos en el grupo de mujeres VIH+ la categoría de citología patológica y los datos obtenidos en la 1ª visita con lo ocurrido en la última, no se encontraron diferencias

estadísticamente significativas ($p=0,096$), sin embargo, consideramos este dato clínicamente importante, porque el porcentaje de citologías patológicas entre la primera y la última visita se redujo casi en un 6%. Esa diferencia observada de un 5,8% más de citologías patológicas en la última visita puede ser explicada por el azar. (Tabla 20).

Tabla 20. Comparación de los resultados citológicos de la primera y última visita en las mujeres VIH+.

			Citología		Total
			No Patológicas	Patológicas	Patológicas
VISITA	1ª visita	Recuento	179	41	220
		% de VISITA	81,4%	18,6%	100,0%
	Última visita	Recuento	190	28	218
		% de VISITA	87,2%	12,8%	100,0%
Total		Recuento	369	69	438
		% de VISITA	84,2%	15,8%	100,0%

Al describir los hallazgos citológicos del último control en función de la actitud terapéutica nos encontramos que algo menos del 10% de las pacientes sometidas a manejo expectante tuvieron una citología patológica, así como en el 17% de las pacientes a las que se realizó crioterapia. Este resultado se repitió en más del 40% de las que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico y en el 100% de las tratadas con RDT. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los hallazgos citológicos del último control, como cabía esperar, en función del tratamiento aplicado ($p<0,001$). (Tabla 21).

Tabla 21. Descripción de los resultados citológicos del último control en función de la actitud terapéutica.

		ultima citología				
		alteraciones			Total	
		sin hallazgos	inespecíficas	patológica		
Tratamiento(s)	Expectante	Recuento	110	46	15	171
		% de Tratamiento(s)	64,3%	26,9%	8,8%	100,0%
	Crioterapia	Recuento	23	6	6	35
		% de Tratamiento(s)	65,7%	17,1%	17,1%	100,0%
	Cirugía	Recuento	5	0	4	9
		% de Tratamiento(s)	55,6%	,0%	44,4%	100,0%
	RDT	Recuento	0	0	3	3
		% de Tratamiento(s)	,0%	,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	138	52	28	218
		% de Tratamiento(s)	63,3%	23,9%	12,8%	100,0%

Presencia de patología a nivel del TGI según el perfil inmunológico

No se encontró asociación estadísticamente significativa al analizar la relación entre el tratamiento antirretroviral (TARGA si/no) en las mujeres VIH + con carga viral indetectable y la presencia de patología del TGI ($p=0,498$). (Tabla 22).

Tabla 22. Análisis de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función de la carga viral indetectable y del cumplimiento del tratamiento antirretroviral.

		Patología Tracto Genital Inferior			
		No	Sí	Total	
Cumpl_TARGA	No	Recuento	3	1	4
		% Cumplimiento	75,0%	25,0%	100,0%
	Sí	Recuento	105	19	124
		% Cumplimiento	84,7%	15,3%	100,0%
Total		Recuento	108	20	128
		% Cumplimiento	84,4%	15,6%	100,0%

Agrupando las cargas virales detectables en una única categoría, se encontró asociación estadísticamente significativa al analizar la relación entre el cumplimiento de visitas (bueno/malo) de las mujeres VIH + con carga viral ≥ 50 copias y la presencia de PTGI ($p=0,049$). (Tabla 23).

Tabla 23. Análisis de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en mujeres con carga viral ≥ 50 copias y en función del cumplimiento del control ginecológico.

		Patología Tracto Genital Inferior			
		Sí	No	Total	
Cumpli visitas durante estudio	bueno (≥ 3 visitas)	Recuento	12	37	49
		% Cumplimiento visitas	24,5%	75,5%	100,0%
	malo (< 3 visitas)	Recuento	1	23	24
		% Cumplimiento visitas	4,2%	95,8%	100,0%
Total		Recuento	13	60	73
		% Cumplimiento visitas	17,8%	82,2%	100,0%

En las mujeres con patología del TGI, las visitas realizadas fueron hasta casi 6 veces más frecuentes que en las que no presentaron este evento.

Agrupando las cargas virales detectables en una única categoría, no se encontró asociación estadísticamente significativa al analizar la relación tratamiento antirretroviral (TARGA si/no) de las mujeres VIH + con carga viral ≥ 50 copias y la presencia de PTGI ($p=0,315$). (Tabla 24).

Tabla 24. Análisis de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en mujeres con carga viral ≥ 50 copias y en función del tratamiento antirretroviral.

		Patología Tracto Genital Inferior			
		No	Sí	Total	
Cumpl_TARGA	No	Recuento	5	0	5
		% Cumplimiento	100,0%	,0%	100,0%
	Sí	Recuento	27	10	37
		% Cumplimiento	73,0%	27,0%	100,0%
Total	Recuento	32	10	42	
	% Cumplimiento	76,2%	23,8%	100,0%	

No se encontró asociación estadísticamente significativa al analizar la relación entre mujeres VIH+ con un número de $CD4 \leq 200$ y el grado de cumplimiento del tratamiento antirretroviral (TARGA) durante el estudio, con la presencia de PTGI ($p=1$). (Tabla 25).

Tabla 25. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del número de CD4 (≤ 200) y el cumplimiento del tratamiento antirretroviral.

		Patología Tracto Genital Inferior		
		Sí	No	Total
Cumplimiento malo (<95%)	Recuento	0	2	2
	% de Cumplimiento	,0%	100,0%	100,0%
TARGA	Recuento	8	15	23
	% de Cumplimiento	34,8%	65,2%	100,0%
bueno (>95%)	Recuento	8	17	25
	% de Cumplimiento	32,0%	68,0%	100,0%
Total	Recuento	8	17	25
	% de Cumplimiento	32,0%	68,0%	100,0%

No se encontró asociación estadísticamente significativa al analizar la relación entre mujeres VIH+ y con CD4>200 y su grado de cumplimiento del tratamiento antirretroviral (TARGA) durante el estudio y la presencia de PTGI. (Tabla 26).

Tabla 26. Análisis de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del número de CD4 (>200) y el grado de cumplimiento del tratamiento antirretroviral.

		Patología Tracto Genital Inferior		
		Sí	No	Total
Cumplimiento malo (<95%)	Recuento	1	6	7
	% de Cumplimiento	14,3%	85,7%	100,0%
TARGA	Recuento	21	117	138
	% de Cumplimiento	15,2%	84,8%	100,0%
bueno (>95%)	Recuento	21	117	138
	% de Cumplimiento	15,2%	84,8%	100,0%
Total	Recuento	22	123	145
	% de Cumplimiento	15,2%	84,8%	100,0%

Influencia de la coinfección VIH-VPH en la aparición de patología en TGI.

Al analizar la presencia de citología sugestiva de la presencia de VPH en función de la serología frente a VIH, no se obtiene resultado estadísticamente significativo, (p 0,455) aunque hay que resaltar que el 63,4% de las citologías sugestivas de la presencia de VPH se dieron en el grupo de mujeres VIH+. (Tabla 27).

Tabla 27. Análisis de la presencia de citología sugestiva de VPH en función de la serología frente a VIH.

			Cito sugestiva VPH durante estudio		Total
			no	si	
Serología VIH Positiva	Recuento		192	26	218
	%		88,1%	11,9%	100,0%
sujeto control	Recuento		143	15	158
	%		90,5%	9,5%	100,0%
Total	Recuento		335	41	376
	%		89,1%	10,9%	100,0%

Las mujeres VIH+ que muestran una citología sugestiva de VPH presentan patología TGI en más del 60% frente a las que no presentan una citología sugestiva de VPH, lo que supone un riesgo 6 veces superior de padecer una PTGI (IC95%: 3,5 a 10) frente a las mujeres que no muestran citología sugestiva de VPH ($p < 0,001$) (Tabla 28).

Tabla 28. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en mujeres VIH positivas en función de la presencia de citología sugestiva de VPH durante estudio.

		Patología Tracto Genital In-		Total	
		ferior			
		Sí	No	Sí	
Cito sugestiva VPH durante estu- dio	Sí	Recuento	16	10	26
		% Cito sugestiva	61,5%	38,5%	100,0%
	No	Recuento	20	172	192
		% Cito sugestiva	10,4%	89,6%	100,0%
Total		Recuento	36	182	218
		% Cito sugestiva	16,5%	83,5%	100,0%

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de citología sugestiva de VPH y la aparición de PTGI en mujeres VIH- (p=0,229). (Tabla 29).

Tabla 29. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en mujeres VIH negativas en función de la presencia de citología sugestiva de VPH durante estudio.

		Patología Tracto Geni- tal Inferior			
		Sí	No	Total	
Cito sugestiva VPH durante estu- dio	si	Recuento	4	11	15
		% de Cito sugestiva	26,7%	73,3%	100,0%
	no	Recuento	18	125	143
		% de Cito sugestiva	12,6%	87,4%	100,0%
Total		Recuento	22	136	158
		% de Cito sugestiva	13,9%	86,1%	100,0%

Modelo explicativo de la presencia de patología del tracto genital inferior.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de la existencia de citología sugestiva de VPH durante estudio. Algo más del 60% de las pacientes con citología sugestiva para VPH tuvieron patología TGI. Mientras que sólo el 10% de las pacientes que no presentaron esta citología tuvieron patología TGI. Las pacientes con citología sugestiva VPH presentaron casi 6 veces más PTGI (IC95%: 3,5-9,9) que las que no manifestaron dicha citología ($p < 0,001$). (Tabla 30).

Tabla 30. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función de la presencia de citología sugestiva de VPH durante estudio.

			Patología Tracto Genital Inferior		
			No	Sí	Total
Cito sugestiva VPH durante estudio	no	Recuento	172	20	192
		% de Cito sugestiva	89,6%	10,4%	100,0%
	si	Recuento	10	16	26
		% de Cito sugestiva	38,5%	61,5%	100,0%
Total	Recuento		182	36	218
	% de Cito sugestiva		83,5%	16,5%	100,0%

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función del antecedente de patología neoplásica del TGI ($p=0,484$). En los casos en que hubo dicho antecedente, el porcentaje de patología fue ligeramente superior (19% frente a 15%). (Tabla 31).

Tabla 31. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del antecedente de patología neoplásica del TGI.

			Patología Tracto Geni- tal Inferior		
			No	Sí	Total
Antec pat neopl TGI	no	Recuento	118	21	139
		%	84,9%	15,1%	100,0%
	si	Recuento	65	15	80
		%	81,3%	18,8%	100,0%
Total		Recuento	183	36	219
		%	83,6%	16,4%	100,0%

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de que el antecedente de infección de transmisión sexual estuviera o no presente ($p=0,571$). En los casos en que hubo dicho antecedente, el porcentaje de patología fue ligeramente superior (18% frente a 15%). (Tabla 32).

Tabla 32. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del antecedente de infección de transmisión sexual.

			Patología Tracto Geni- tal Inferior		
			No	Sí	Total
ITS	no	Recuento	117	20	137
		% de ITS	85,4%	14,6%	100,0%
	si	Recuento	51	11	62
		% de ITS	82,3%	17,7%	100,0%
Total		Recuento	168	31	199
		% de ITS	84,4%	15,6%	100,0%

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de que el cumplimiento del tratamiento antirretroviral (TARGA) fuese bueno o no ($p=1$). (Tabla 33).

Tabla 33. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del cumplimiento del tratamiento antirretroviral.

		Patología Tracto Genital Inferior			
			No	Sí	Total
Cumpl_TARGA	No	Recuento	8	1	9
		%	88,9%	11,1%	100,0%
		Cumpl_TARGA			
	Sí	Recuento	132	29	161
		%	82,0%	18,0%	100,0%
		Cumpl_TARGA			
Total	Recuento	140	30	170	
	%	82,4%	17,6%	100,0%	
	Cumpl_TARGA				

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el primer control realizado ($p=0,840$). (Tabla 34).

Tabla 34. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el primer control.

		Patología Tracto Genital Inferior			
		No	Sí	Total	
Años desde el diagnóstico a primera cita	< 5 años	Recuento	21	6	27
		%	77,8%	22,2%	100,0%
	5-10 años	Recuento	36	7	43
		%	83,7%	16,3%	100,0%
	10-15 años	Recuento	65	10	75
		%	86,7%	13,3%	100,0%
	15-20 años	Recuento	52	11	63
		%	82,5%	17,5%	100,0%
	>20 años	Recuento	8	1	9
		%	88,9%	11,1%	100,0%
Total		Recuento	182	35	217
		%	83,9%	16,1%	100,0%

Segmentando la variable años desde el diagnóstico en dos categorías “ \leq y $>$ de 10 años”, no se encontró diferencia estadísticamente significativa al analizar la presencia de PTGI en mujeres VIH+ en función de que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al primer control fuese superior o no a los 10 años ($p=0,500$). (Tabla 35).

Tabla 35. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el primer control, segmentado en 2 categorías: ≤ 10 años y >10 años.

		Patología Tracto Genital Inferior			
		No	Sí	Total	
Años_desde_diag- VIH_a1ªcit_10años_cat 2	≤ 10 años	Recuento	57	13	70
		%	81,4%	18,6%	100,0%
	> 10 años	Recuento	125	22	147
		%	85,0%	15,0%	100,0%
Total		Recuento	182	35	217
		%	83,9%	16,1%	100,0%

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al explorar el tiempo transcurrido entre el primer y el último control entre las mujeres que presentaron patología TGI y las que no la presentaron.

Las mujeres que presentaron patología TGI, tienen 9,24 meses más de intervalo (IC95%: 1,6- 17) que las que no la tuvieron ($p=0,018$). (Tabla 36).

Tabla 36. Descripción de la presencia de Patología del Tracto Genital Inferior en función del tiempo transcurrido entre la primera y la última exploración

Patología				Desviación	Error típ.				
Tracto Genital				típ.	de la media				
Inferior	N	Media							
TIEMPODE1°YULTI-	No	185	24,6583	21,46261	1,57796				
MAEXPLORACION	Sí	36	33,9045	20,02339	3,33723				

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas				Prueba T para la igualdad de medias				
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bi- lateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
		Infe- rior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior	Superior	Inferior
TIEMPODE1°YULTI-	Se han asumido	,821	,366	-2,390	219	,018	-9,24620	3,86898	-16,87139	-1,62101
MAEXPLORACION	varianzas iguales									
	No se han asu- mido varianzas iguales			-2,505	51,906	,015	-9,24620	3,69149	-16,65403	-1,83837

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al recoger la presencia de patología del TGI analizando el número de controles realizados durante el estudio ($p=0,006$). (Tabla 37).

CONTROLES

Tabla 37. Número de controles realizados.

No	N	Válidos	183
		Perdidos	6
		Percentiles	
		25	1,0000
		50	3,0000
Sí	N	Válidos	36
		Perdidos	0
		Percentiles	
		25	3,0000
		50	5,0000
		75	6,0000

Estadísticos de contraste(a)

CONTRO- LES	
U de Mann-Whitney	2357,500
W de Wilcoxon	19193,500
Z	-2,753
Sig. asintót. (bilate- ral)	,006

a Variable de agrupación: Patología Tracto Genital Inferior

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de la existencia de hábito tabáquico ($p= 0,454$). (Tabla 38).

Tabla 38. Descripción de patología del TGI en función del hábito tabáquico.

		Patología Tracto Genital Inferior			
		No	Sí	Total	
Fumadora	no	Recuento	51	8	59
		%	86,4%	13,6%	100,0%
	si	Recuento	110	24	134
		%	82,1%	17,9%	100,0%
Total		Recuento	161	32	193
		%	83,4%	16,6%	100,0%

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de patología del TGI en función de la existencia de hábito enólico ($p= 0,106$) (Tabla 39).

Tabla 39. Descripción de patología del TGI en función del hábito enólico.

		Patología Tracto Genital Inferior			
		No	Sí	Total	
Bebedora	no	Recuento	128	20	148
		%	86,5%	13,5%	100,0%
	si	Recuento	28	9	37
		%	75,7%	24,3%	100,0%
Total		Recuento	156	29	185
		%	84,3%	15,7%	100,0%

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de los niveles de la carga viral ($p=0,356$). (Tabla 40).

Tabla 40. Descripción de patología del TGI en función de los niveles de carga viral.

		Patología Tracto Genital Inferior			
		No	Sí	Total	
Carga Viral	indetectable	Recuento	127	22	149
		%	85,2%	14,8%	100,0%
	50 a 10^4 copias	Recuento	35	10	45
		%	77,8%	22,2%	100,0%
	> 10000 copias	Recuento	25	3	28
		%	89,3%	10,7%	100,0%
Total		Recuento	187	35	222
		%	84,2%	15,8%	100,0%

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de los niveles de CD4 ($p=0,007$). (

Tabla 41).

Tabla 41. Descripción de patología del TGI en función de los niveles de CD4.

		Patología Tracto Genital Inferior			
		No	Sí	Total	
Nº CD4	0- 200	Recuento	18	10	28
		%	64,3%	35,7%	100,0%
	201-500	Recuento	94	12	106
		%	88,7%	11,3%	100,0%
	> 500	Recuento	73	13	86
		%	84,9%	15,1%	100,0%
Total		Recuento	185	35	220
		%	84,1%	15,9%	100,0%

Tabla 42. Variables candidatas a ser incluidas en un modelo de regresión logística tras un análisis bivariado con la variable dicotómica “patología del tracto genital inferior”.

	p	Candidatas al modelo regresión logística (p<0,250)
Antecedentes patología neo-plásica	0.484*	
Infección transmisión sexual	0.571*	
Cumpl2_TARGA	1**	
Citología sugestiva HPV	<0.001**	X
Años desde diagnostico a 1ª cita (politémica)	0.840*	
Años desde diagnostico a 1ª cita (dicotómica)	0.400***	
Tiempo 1ª y última exploración	0.018***	X
Controles	0.006****	X
Edad al 1º control	0.391***	
Edad al diagnóstico	0.507***	
Tabaquismo	0.457*	
Alcoholismo	0.106*	X
Carga viral	0.356*	
Nº CD4	0.007*	X

* χ^2 Pearson; ** Prueba exacta Fisher; *** t Student Indep.; **** test Mann Whitney

En un modelo de regresión logística binaria, la única variable que se ha mostrado como factor pronóstico positivo de patología del tracto genital inferior (PTGI) en mujeres con serología positiva al virus de la inmunodeficiencia humana es el resultado positivo de la “citología sugestiva de infección por el virus del papiloma humano”. La positividad en dicha variable, en este modelo logístico, implica un riesgo de 16 veces superior (IC95%: 6 a 45 veces) de PTGI que las mujeres con un resultado negativo ($p<0,001$). Sin embargo, este valor –la odds ratio (OR)- sobrevalora el riesgo cuando se emplea ante un suceso muy

frecuente, como es el caso de la presencia de PTGI. Para corregir ese desequilibrio estadístico, y por tratarse de un estudio descriptivo, se ha de emplear la Razón de Prevalencia (RP), estadístico que subsana dicho extremo.

En conclusión, se puede afirmar que: las mujeres VIH+ con citología sugestiva de VPH tienen 6 veces más riesgo de padecer PTGI (IC95%: 3,5 a 10 veces superior) que en mujeres que no manifiestan dicho resultado citológico ($p < 0,001$). (Tabla 43).

Tabla 43. Estimación del riesgo de patología del TGI en función de la presencia de citología sugestiva de VPH.

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Superior	Inferior
Razón de las ventajas para Cito sugestiva VPH durante estudio (sí / no)	13,760	5,507	34,382
Para la cohorte Patología TGI = Sí	5,908	3,533	9,879
Para la cohorte Patología TGI = No	,429	,263	,700
N de casos válidos	218		

La lectura efectuada anteriormente no es nada raro. Cuando se procede a “crear” un modelo de regresión logística se pretende estudiar el efecto positivo de varias variables – factores pronóstico positivo- o negativo -factores pronóstico negativo- sobre la expresión o no de una variable dicotómica. Cuando ese modelo no consigue relacionar más que una variable independiente y otra dependiente, pierde su utilidad y los resultados han de referirse a un estudio estadístico bivariable –relación entre 2 variables- dado que el multivariable no ha aportado información. Ese es el caso que nos ocupa. Creo importante incluir lo propuesto y contar lo sucedido, aunque a veces no llegue a buen puerto –es una modesta aportación para disminuir el sesgo de información existente en la investigación científica-.

DISCUSIÓN

En 1987 se sugirió la existencia de una asociación entre la infección por VIH y el cáncer cervical y sus lesiones precursoras (429). Por otro lado, la infección por VPH de alto potencial oncogénico es el factor etiológico responsable en el cáncer cervical (53,430), pero antes incluso de que se hubiera establecido esta relación, había datos que asimilaban al cáncer de cuello con las ITS. En esta línea hipotética, diversas características de prácticas sexuales se asociaban con un aumento del riesgo de aparición de cáncer de cérvix, a destacar principalmente el inicio precoz de la actividad sexual, la existencia de múltiples parejas y la promiscuidad, el empleo de ACOs y sin olvidar por último, una escasa higiene sexual (53,430). A todos estos factores hay que añadir otros de los que se ha sospechado que también incrementan el riesgo de patología de TGI tales como la inmunosupresión, un nivel socioeconómico bajo, la historia reproductiva, la práctica de hábitos no saludables (principalmente tabaco y alcohol), la frecuencia de realización de controles citológicos y el acceso a los servicios de salud entre otros.

Edad y tamaño muestral

En nuestra muestra, como puede observarse en la tabla, la edad media de las pacientes VIH+ fue de 41 años, edad superior a la encontrada en los estudios de Chalermchockcharoenkit (431), Omar (432), Keller (335), Branca (433) y Massad (434), con edades medias que no superan los 40 años; la cohorte tailandesa y africana presentan una edad media menor, mientras que las tres últimas, dos americanas y una italiana, recogen una edad media algo superior, pero en todos los casos, inferior a la que se obtiene en nuestro estudio.

En el grupo de pacientes VIH negativas, la edad media de la muestra es muy similar a las encontradas en los demás estudios, que no superan en ningún caso la cuarentena.

Si nos centramos en el tamaño muestral de los diferentes grupos de mujeres en función de la seropositividad frente al VIH, nuestro estudio con 386 pacientes, 225 mujeres VIH+ y 161 VIH- supera en número al realizado por Branca, con 137 pacientes 89 VIH+ y 48 VIH-. El estudio con mayor muestra fue la de Massad y colaboradores en el 2014 con un total de 2565 pacientes VIH+. (Tabla 43).

Tabla 44. Edad media de pacientes según serología frente a VIH.

	VIH+		VIH-	
	Edad $\bar{x}(DE)$	n	Edad $\bar{x}(DE)$	n
Branca et al. 2003	33,4(+5,06)	89	32,5(+/-5,9)	48
Chalermchockcharoenkit et al. 2011	30,1 (14-65)	821		
Omar et al. 2011	32 (27-38)	832		
Keller et al. 2012	34 (7)	420	30 (8)	279
Massad et al. 2014	33 (26-40)	2565	35 (30-41)	900
Nuestro estudio	41 (7,5)	225	39 (11,5)	161

Factores de riesgo

Mecanismo de transmisión sexual

Como puede apreciarse en la Figura 15, el estudio de Konopnicki (435) realizado en el año 2013 con una muestra de 652 mujeres VIH positivas, el 94% (n=613) adquirió la enfermedad por contacto sexual, también en el estudio de Gilles (436) el mecanismo más frecuente de contagio fue el sexual, con un 90% de las mujeres, le sigue en frecuencia el estudio de Blitz (437), realizado en 750 mujeres VIH positivas, de las cuales el 84% (n=629) refería haber contraído la enfermedad por contacto sexual.

El contacto sexual tiene también un peso significativo en el contagio del VIH, en el estudio de Lehtovirta (438) (79%) y en el de Heard (439) (78%).

El mecanismo de transmisión sexual fue el causante del contagio menos frecuentemente en los estudios de Delmas (326) y Soncini (440) con un 71% y un 60,4% respectivamente; todas las publicaciones muestran clara diferencia en este apartado con los resultados de nuestra población, en el que este porcentaje es menor (47,10%). Creemos que estas diferencias pueden atribuirse a la ubicación de los estudios realizados, como puede observarse en la Figura 16.

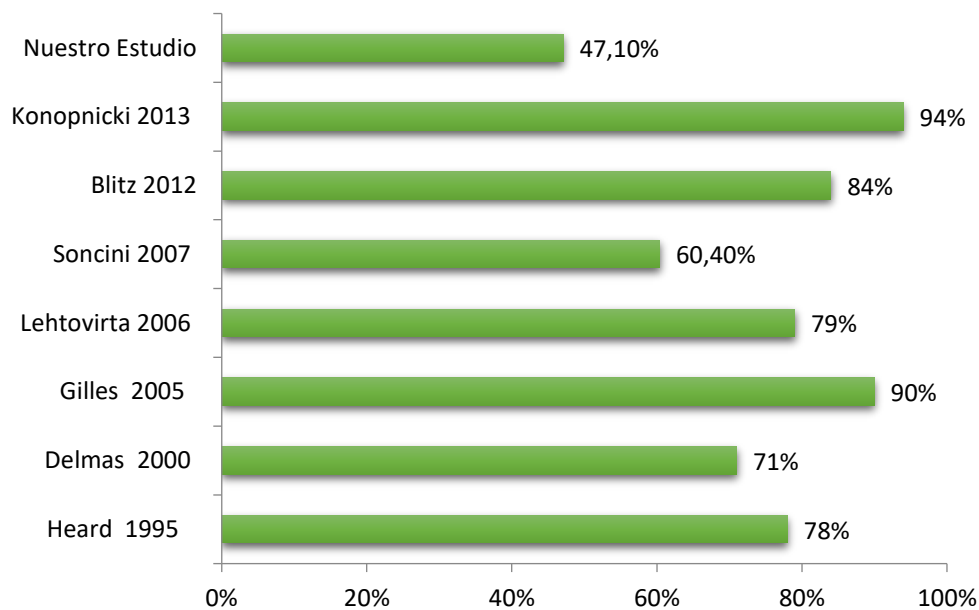


Figura 15. Distribución de frecuencias de la vía de transmisión sexual en pacientes VIH positivas.

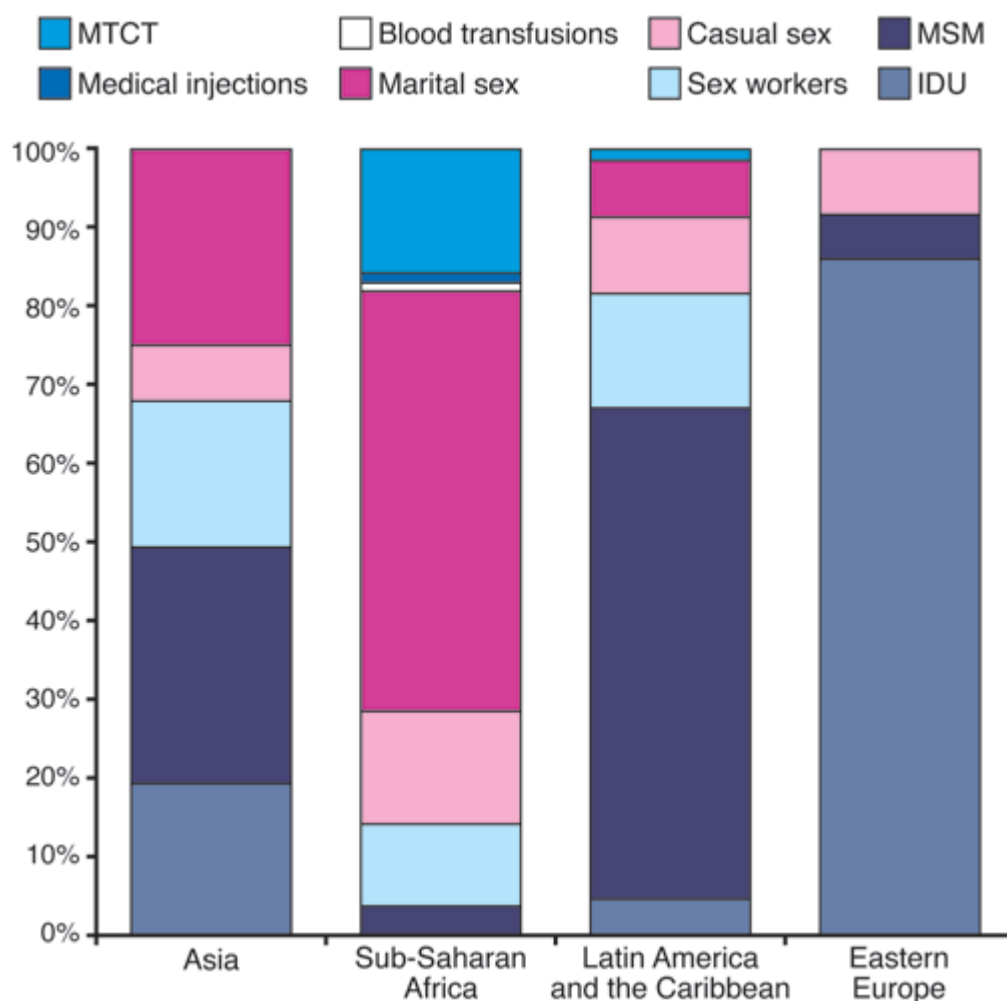


Figura 16. Distribución de frecuencias del mecanismo de transmisión de la infección por VIH según área geográfica.

Fuente de infecciones por VIH-1 por región. Un individuo puede convertirse en infectado con el VIH-1 mediante diversas fuentes que incluyen sangre contaminada y productos sanguíneos (como inyecciones médicas, transfusiones de sangre, y el consumo de drogas inyectables [IDU]), una madre infectada que transmite el virus a su hijo, antes, durante o después del nacimiento y a través de leche materna (MTCT), y a través de las relaciones sexuales vaginales o anales. La importancia de cada fuente de transmisión para el VIH-1 varía según la localización geográfica. En algunos países, la infección por el VIH-1 se detecta principalmente en grupos específicos de riesgo, incluyendo hombres que tienen sexo con hombres (MSM), consumidores de drogas inyectables, trabajadoras sexuales, y

los socios habituales de esas personas. En la mayoría de los países del África subsahariana, el VIH-1 se transmite principalmente a través de relaciones sexuales heterosexuales en parejas VIH-serodiscordantes. (441).

Hábitos tóxicos: Consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias

El consumo de tabaco obtenido en nuestro estudio fue superior al que se recoge en estudios similares: en nuestro grupo, el porcentaje de pacientes VIH+ que consumen tabaco, supera el 50% (60,10%), al igual que el de Blitz (437) y el estudio de Soncini (440) con un 57,60% y 53,30% respectivamente.

Estos resultados difieren de los obtenidos por Lehtovirta (438) en el 2006, en el que tan sólo un 6% de las pacientes afectas por VIH declaraban este hábito. También existía un menor índice de hábito tabáquico entre las mujeres VIH de la población de Gilles (436) del año 2005, en el que sólo un 16% de las mujeres reconocía el uso del tabaco. (Figura 17).

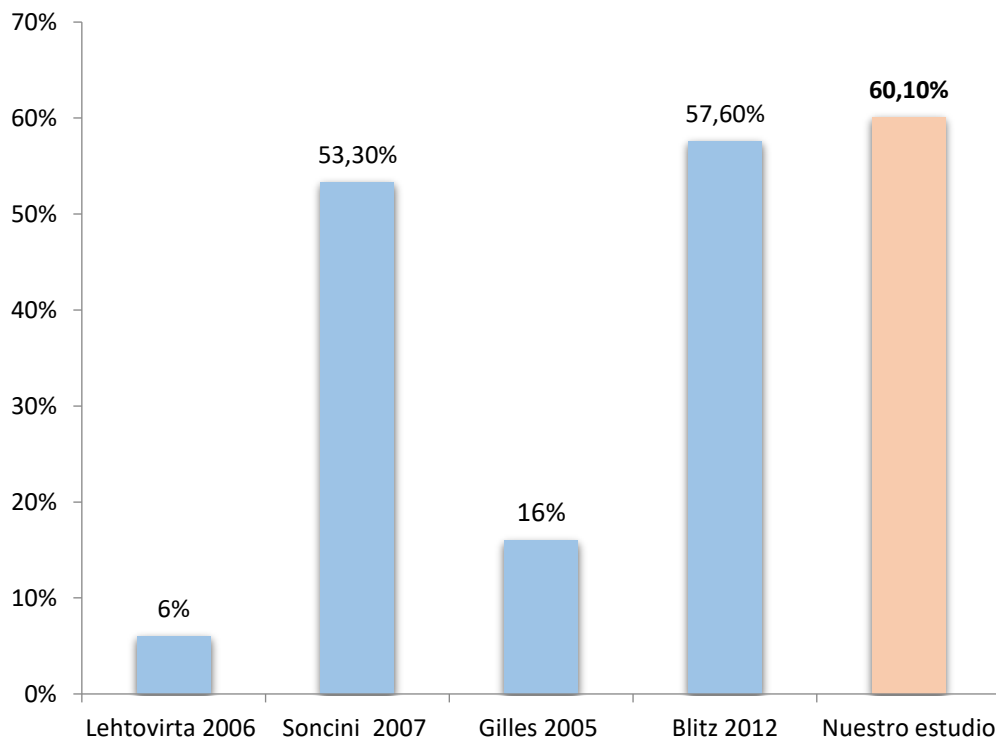


Figura 17. Distribución de frecuencias del hábito tabáquico entre la población de pacientes VIH.

Continuando con los hábitos nocivos, el consumo de alcohol reconocido por nuestra muestra de pacientes VIH+, ascendió al 16,6%, y en relación al consumo de otras sustancias, únicamente el 9%, siendo este último muy inferior al que se recoge en el estudio de Soncini (440) del año 2007 (35,6%). El estudio de Blitz del 2012 (437) informa de un consumo alcohólico en más de la mitad de su muestra (53,9%) mientras que el uso de otras sustancias alcanza el 24,9%.

Antecedentes ginecológicos

En el apartado de infecciones concomitantes a la infección por VIH, el antecedente de ITS estuvo presente en casi dos tercios de las pacientes (61,4%) mientras que la existencia de otras infecciones asociadas a la infección por VIH se registró en algo más de un tercio de ellas. Revisando la literatura, en la serie de Branca (433), la presencia de una ITS se recogió en el 50% de las pacientes, lo que supone una menor afectación en este grupo frente a nuestros datos.

En cuanto a los antecedentes obstétricos, casi el 75% notificó algún embarazo y sólo una quinta parte (21,1%), el uso de método anticonceptivo. En la literatura consultada, Six (1998 (367)) encontró el empleo de algún método anticonceptivo en 81,8%, Delmas en el año 2000 (326) obtuvo un 72,8% de gestaciones, Branca (2003 (433)), se encontró con una frecuencia de embarazos cercana al 3% y el empleo de algún método anticonceptivo en el 54,1% de su serie, Nappi (2005 (337)) registró un 70% de gestaciones y empleo de algún método anticonceptivo en el 54% y Gilles (2005 (436)) registró empleo de algún método anticonceptivo en el 69% de su serie. Chalemchokcharoenkit en el 2011 (431) obtuvo un porcentaje de gestaciones en su serie del 75,4%, Blitz en el 2012 (437) 12,2% de gestaciones, Konopnicki en 2013 (435) un 26,5% de gestaciones y por último, Chujwujekwu en 2014 (442), un 81% de gestaciones.

Linfocitos CD4

En el apartado inmunológico y en lo que respecta al análisis de la población de linfocitos CD4, en nuestro grupo de mujeres con VIH, únicamente el 11% mostró valores iguales o inferiores a 200/mm³; solamente los estudios de Lehtovirta (438), Sirera (443), Soncini (440) y Keller (335) obtuvieron porcentajes similares a los nuestros con porcentajes del 9%, 15%, 11,9% y 5% respectivamente. En el resto de los estudios que se muestran en la Figura 18, los porcentajes de pacientes con valores de CD4 por debajo o iguales a 200/mm³ son superiores a los encontrados en nuestra serie; así pues, el porcentaje más alto lo lidera Massad (434) con un 40% y le siguen los estudios de Six (334), Minkoff (444) y Ellerbrock (350) con 29,6%, 26,9% y 24% respectivamente.

Cerca del 40% de nuestras pacientes tuvieron valores de CD4 entre 200 y 499/mm³ y esto también se observa en muchos de los estudios con los que nos comparamos recogidos en la Figura 18, con un porcentaje por encima del 41%. Por el contrario, los resultados obtenidos por Keller (335) y Sirera (443) muestran un predominio de valores de CD4 superiores o iguales a 500/mm³ (56% y un 45,1% respectivamente). El estudio liderado por Lehtovirta en el 2006 (438), obtuvo el mismo porcentaje (45%) de pacientes con valores de CD4 entre los grupos de 200-499/mm³ y los que superaban los 500/mm³. En nuestra serie, en torno al 47 % de nuestras pacientes tuvieron valores de CD4 por encima de 500/mm³. (Figura 18)

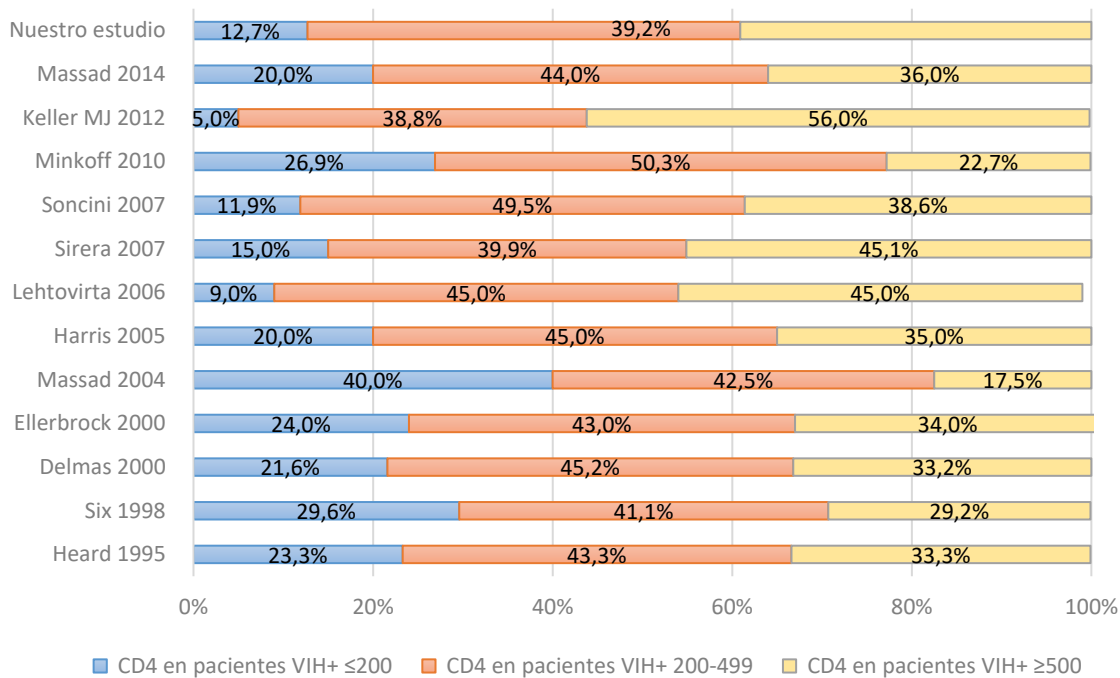


Figura 18. Linfocitos CD4 en pacientes con VIH

Tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA)

El TARGA consiste en la combinación de tres o más fármacos activos frente al VIH. La definición de TARGA también varía según los estudios, reflejando la evolución de la terminología, así como el horizonte temporal de adopción de las nuevas clases de drogas. Se ha realizado una exhaustiva búsqueda bibliográfica en Medline de publicaciones científicas, con estudios de diseño similar al nuestro en pacientes VIH positivos y en tratamiento con TARGA. Varios autores han definido la TARGA de manera convencional, es decir, como la que consiste en 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTR) + 1 inhibidor de la proteasa (IP) o 1 inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTR) (344,445,446). Dado que la supresión viral y la reconstitución inmunológica parecen depender de la clase de droga y la duración del tratamiento, ésta es una importante fuente de variación que debe considerarse antes de sacar conclusiones generales. Además, en varios

estudios, el uso de la terapia antirretroviral de alta potencia se midió por medio de autoinformes. Algunos estudios compararon grupos de pacientes que usaban TARGA con grupos que usaban combinaciones no especificadas de fármacos antirretrovirales (346,348,440,447) mientras que otros estudios han usado pacientes sin antirretrovirales en grupos de comparación (344,446). De conformidad con estudios anteriores (448,449), la "adherencia" al régimen HAART se definió como el uso autoinformado de HAART según lo prescrito $\geq 95\%$ de las veces.

Los resultados hallados se objetivan en la Figura 19 y como puede apreciarse nuestro estudio ocupa el segundo lugar por el porcentaje de mujeres VIH + en tratamiento con TARGA, después del estudio de Minkoff y colaboradores (444), llevado a cabo en el 2010 en un total de 286 pacientes VIH positivas, en las que el 100% de su muestra estaba en tratamiento con dicha asociación de fármacos antirretrovirales y por delante de la investigación realizada por Gilles en el año 2005 (436) en un total de 68 mujeres VIH+, de las cuales un 70% de las mismas tomaban los antiretrovirales.

Nuestro estudio tiene un tamaño muestral ($n=225$) algo inferior al de Minkoff ($n=286$) y superior al llevado a cabo por Gilles ($n=68$). Resultados algo inferiores a los nuestros se recogen en los estudios de Chalermchokcharoenkit (431) realizado en 2011 ($n=821$), Keller (335) del 2012 ($n=505$), Kitchener (450) del 2007 ($n=362$) y Soncini (440) en 2007 ($n=120$) con porcentajes de pacientes en tratamiento antirretroviral (TARGA) del 48,10%, 47%, 46% y 42,60% respectivamente (Figura 19).

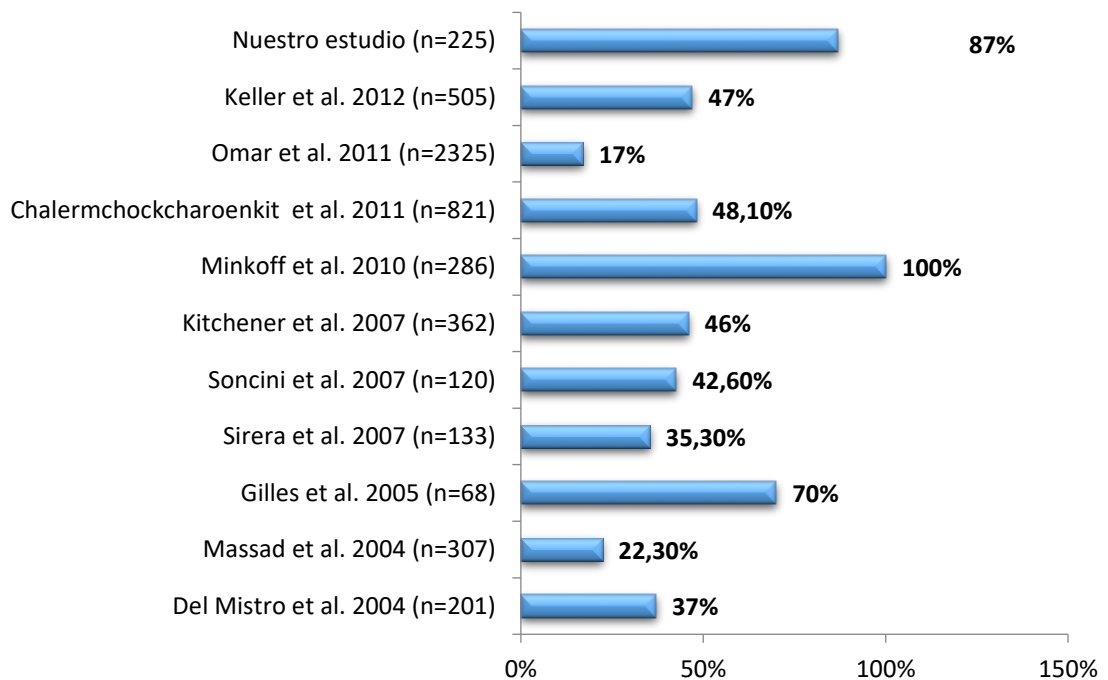


Figura 19. Porcentaje de pacientes VIH+ tratadas con TARGA.

Cambios citológicos, colposcópicos y anatomopatológicos, a nivel del tracto genital inferior femenino

Las mujeres que viven con el VIH tienen una mayor prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo oncogénico que la población general y tienen más probabilidades de sufrir una infección persistente y la progresión de las lesiones de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Gracias a un mayor acceso a la terapia anti-retroviral ha aumentado la esperanza de vida de las mujeres que viven con el VIH, pero muchas siguen siendo susceptibles a la infección y persistencia del VPH de alto riesgo y a la aparición y progresión de las lesiones cervicales. El efecto preciso de la terapia antirretroviral en la historia natural de la infección por el VPH de alto riesgo y la progresión de las lesiones cervicales no está bien establecido, y los estudios que evalúan esta asociación aún deben aclarar algunos puntos (451–453).

En nuestra serie, la prevalencia de citología patológica en el primer control fue de un tercio en las pacientes VIH- frente a algo menos del 20% de las pacientes VIH+.

En cuanto a la distribución de las citologías patológicas, la categoría de HSIL estuvo presente en casi el 30% de las pacientes VIH+, frente al 20% de HSIL en pacientes control. La prevalencia de LSIL fue prácticamente igual en ambos grupos (46%). La prevalencia de ASCUS en la primera visita de nuestra serie fue del 12,2% en VIH+, similar a la encontrada por Chalermchockcharoenkit (431) y algo superior a la de la serie de Kitchener (7%) (450), frente al 24% de la serie de Lehtovirta (438).

Los hallazgos de la exploración colposcópica fueron patológicos en algo más del 40% de las pacientes VIH+, hallazgos similares a los obtenidos en la serie de Kitchener (42%).

En la literatura revisada, encontramos estudios y resultados dispares; es importante considerar que algunas de las series incluyen pacientes VIH+ y VIH negativas, mientras que otras únicamente incluyen pacientes VIH+: Heard et al. (1995) (439) tuvo una prevalencia de lesión cervical del 7%; Six et al. (1998) (334) encontró en su serie una prevalencia de SIL de 31% entre las pacientes VIH+ y un 7,5% entre las VIH negativas; Petry et al. (1999) (454) concluyó la presencia de lesión en el 26,8%; Delmas et al (2000) (326) observó una prevalencia del 24,2%; Schumann et al (2003) (455) en su serie encontró lesiones en 18,9% de las pacientes VIH+ y en el 5,3% del grupo de pacientes seronegativas; Branca et al (2003) (433) encontró lesiones en el 32,6% del grupo de mujeres VIH+ y del 16,7 % entre el grupo control VIH negativas; Lehtovirta et al (2006) (438) encontró una prevalencia de LSIL del 15% y de HSIL del 5%.

Al analizar la presencia de patología en pacientes VIH + según la población de linfocitos CD4, no se obtuvo significación estadística ($p = 0,172$). Los datos se resumen en la tabla 16. La distribución de citologías patológicas de categoría LSIL se distribuyen prácticamente por igual entre las pacientes con menos de 500/mm³ y más de 500/mm³ (47,3% y 52,6% respectivamente) mientras que las citologías de categoría HSIL predominan claramente en las pacientes con menor recuento de CD4 (el 90% de los casos se dio en el grupo de <500/mm³).

En la serie de Six (1998) (334) la presencia de LSIL en el grupo de $<500/\text{mm}^3$ fue de un 46,3% mientras que en el grupo de $>500/\text{mm}^3$ fue de un 10,8%; en el caso de las lesiones de alto grado (HSIL) estos fueron de 18,4 y 4,1% respectivamente.

Evolución de los resultados durante el periodo de estudio.

Los programas de detección inadecuados pueden no detectar las lesiones precursoras tempranas antes de que puedan progresar a lesiones cervicales de alto grado (CIN2+ o HSIL+). Las directrices internacionales actuales recomiendan que se inicie la detección del cáncer de cuello uterino en las niñas y mujeres sexualmente activas, tan pronto como hayan dado positivo en las pruebas de VIH (456).

A lo largo del seguimiento, el porcentaje de pacientes cumplidoras de los controles fue disminuyendo desde la primera visita en que acudió a control un 98% de las pacientes; en la última visita se consiguió la asistencia de prácticamente el mismo número de pacientes de la primera visita (97%). Los hallazgos obtenidos fueron muy similares en todos los controles realizados: una citología patológica en torno al 10% de las pacientes, colposcopia patológica en el 20%, biopsia anómala en el 10% de las pacientes y necesidad de tratamiento en torno al 10%, siendo el tratamiento predominante la conización con asa de diatermia. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de citologías patológicas de las mujeres VIH+ diagnosticadas a lo largo de los controles realizados. El porcentaje de citologías patológicas es muy similar en todas las visitas, superando el 15%. Si comparamos en el grupo de mujeres VIH+ la categoría de citología patológica observada en la 1ª visita con lo ocurrido en la última, si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas, el porcentaje de citologías patológicas entre la primera y la última visita se redujo casi en un 6%, lo cual nos parece clínicamente relevante.

Comparando nuestros resultados con los mostrados en otras series: Heard et al. (439) (1995 $n=60$ VIH+) y 18 meses de seguimiento, 23,3% requirió tratamiento quirúrgico; Six et al. (1998) (334) con una serie formada por 271 pacientes VIH+ y 171 pacientes VIH(-), durante un año de seguimiento, arroja un resultado conjunto, con un total de 19 (4,3%) pacientes a las que se somete a tratamiento quirúrgico sin especificar serología,

basándose en el resultado histológico, es decir divide a las pacientes por categoría histológica (11 CIN III y 8 CIN 2); en la serie de Nappi, (337) formada por 70 pacientes VIH+ y 75 (-), el número de pacientes tratadas quirúrgicamente fue de 47 (32%) y 40 (27,5%) respectivamente; Gilles et al.(2005) (436) recogió en su serie de 136 pacientes, integrada por pacientes 68 VIH+ y 68 VIH-, un resultado de 51 (37,5%) entre las primeras y de 9 (6,6%) entre las segundas que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico mediante conización. En la serie de Lehtovirta (2006 n=108 VIH+) (438) el 20% (21 pacientes) necesitó tratamiento quirúrgico.

En lo que respecta a la realización de colposcopias, en la serie de Kitchener (2007 n=1534 VIH+) (450) el 20% (307 pacientes) tuvo resultados colposcópicos patológicos. Mientras que en la serie de Chalemchockcharoenkit (2011 n=901 VIH+) (431) el 25% de las pacientes presentó alteraciones colposcópicas y en la de Patrelli (2014 n=194 VIH+) (457), 94 pacientes (48,4%) presentaron alteraciones en la exploración colposcópica.

Presencia de patología a nivel del TGI según el perfil inmunológico

La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) a finales de los años noventa dio lugar a una mejora dramática de los resultados clínicos y las expectativas de vida de las personas que viven con el VIH/SIDA. También se acompañó de una esperanza de mejoría en la situación inmunológica que influiría aclaramiento mejor de la infección por el VPH en mujeres infectadas por el VIH, al igual que otras infecciones oportunistas y asociadas al SIDA, y conduciría a una disminución gradual de la incidencia y progresión de la neoplasia cervical.

En nuestra serie, no se encontró asociación estadística al analizar la relación entre el tratamiento antirretroviral y la presencia de patología en el TGI tanto en el grupo de pacientes con carga viral indetectable como en el grupo de pacientes con carga viral ≥ 50 copias y con una prevalencia de lesiones en ambos grupos en un rango de 20 al 25% de afectación.

En el apartado de linfocitos CD4, no hubo significación estadística al analizar la presencia de patología TGI en función del cumplimiento de TARGA ni tampoco al subdividir a las pacientes en función del recuento de CD4 ≤ 200 o CD4 > 200 , con una prevalencia de lesiones en ambos grupos en un rango de 15 al 35% de afectación.

En la literatura consultada, se observó que Six et al (1998) (334) observó que la incidencia de lesiones entre VIH + sin tratamiento era más alta entre las pacientes con recuentos de CD4 $< 500/\text{mm}^3$ que entre las pacientes con CD4 $> 500/\text{mm}^3$ (27 frente a 17,3% respectivamente). Mientras que entre las pacientes con tratamiento, la incidencia fue muy similar a la del grupo de pacientes sin tratamiento y con CD4 $> 500/\text{mm}^3$. En la serie de Delmas (326), las mujeres con CD4 inferiores a $200/\text{mm}^3$ tienen una prevalencia e incidencia de SIL y de no regresión de las lesiones dos veces superior a las pacientes con CD4 $> 500/\text{mm}^3$ (32%, 20% y 19% frente a 19%, 43% y 46% respectivamente). En la serie de Schuman (455) se observó que el riesgo de SIL y la probabilidad de progresión de las lesiones fue mayor entre las mujeres VIH+ con CD4 $< 500/\text{mm}^3$ y con unos niveles de carga viral para VIH elevados; en este estudio no se consiguió demostrar efecto beneficioso de la TARGA. En la serie de Harris (2005) (458) las pacientes con CD4 $< 200/\text{mm}^3$ y de 200- $500/\text{mm}^3$ desarrollaron lesiones en el seguimiento (29% y 15% respectivamente) mientras que el grupo con CD4 $> 500/\text{mm}^3$ mostró un menor riesgo de cualquier SIL (6%) y que este riesgo fue prácticamente superponible al de las pacientes VIH negativas. En la serie de Lehtovirta (2006) (438) la presencia de SIL fue mayor entre mujeres más jóvenes y con una población de CD4 menor, llegando a alcanzar a los 5 años un riesgo acumulativo en este grupo, del 48%; tras el ajuste por edad el riesgo aumentó en función de niveles elevados de carga viral.

En la serie de Sirera (2007) (443) la incidencia de SIL fue mayor de lo esperado (35%) a pesar de ser una cohorte de mujeres tratadas con HAART.

En el estudio de Soncini (2008) (440) 38 pacientes (37,6%) desarrollaron lesión verificada histológicamente, incluyendo CIN de bajo grado en siete pacientes (6,9%) y CIN de alto grado en 31 pacientes (30,4%). Durante el período de estudio, 43 pacientes (42,6%)

fueron tratados con HAART durante al menos 6 meses, siendo la duración media del tratamiento de 37 meses. El análisis de la eficacia de HAART en la prevención de la aparición de CIN, determinado por el modelo de regresión de Cox con una covariable dependiente del tiempo ajustada para el nivel de CD4 en la primera visita, mostró que HAART redujo significativamente el riesgo de desarrollar CIN (HR, 0,3; $p = 0,004$).

En la serie de Massad (2014) (434) se diagnosticó CIN3+ en 139 (5%) VIH seropositivo y 19 (2%) mujeres seronegativas ($P < 0.0001$), con CIN2+ en 316 (12%) y 34 (4%) ($P < 0.0001$). En los análisis de Cox que ajustado por edad, la HR para las mujeres seropositivas por VIH con recuentos de CD4 $< 200/\text{mm}^3$ en comparación con las mujeres seronegativas por VIH fue de 8,1 (95% de IA. 4,8, 13,8) para CIN3+ y 9,3 (95% C.I. 6,3, 13,7) para CIN2+ ($P < 0,0001$).

En el metaanálisis de Denslow (2014) (451) se recogen 15 estudios con 5.882 mujeres seropositivas, la incidencia osciló entre 4,9 y 21,1 casos por cada 100 años-mujer para cualquier lesión cervical y de 0,4 a 8,8 casos por cada 100 años-mujer para lesiones cervicales de alto grado. Las mujeres seropositivas mostraron una mediana de incidencia de lesiones cervicales 3 veces mayor que la presentada por mujeres VIH negativas. En once de ellos, con 1.099 mujeres seropositivas, la progresión de lesiones de grado bajo a alto osciló de 1,2 a 26,2 casos por cada 100 años- mujer. Las tasas de incidencia y progresión aumentaron con recuentos más bajos de CD4. (Tabla 45. Incidencia de la neoplasia cervical en mujeres VIH+ modificada de Denslow.

En el metaanálisis de Kelly (2018) (452), la OR (razón de riesgos) agrupada entre 14 estudios (437,442,450,457,459–467) acerca de la asociación de TAR y la prevalencia de lesiones cervicales sugiere que no hay evidencia de una asociación de TAR con la prevalencia de HSIL-CIN2+ diagnosticada por citología o histología (crudo O 0-92, IC 95% 0-70-1-20; I^2 -56-6%, p -0-01). Restringir el análisis a esos estudios (460–466) con confirmación histológica no encontró evidencia de una asociación (crudo O 0-99, 95% CI 0-69–1-41; I^2 -58-7%, p -0-01; datos no mostrados) pero cuando los análisis se limitaron a los estudios (462,463) que se ajustaron tanto para el recuento actual de células CD4 como para la duración del TAR, hubo algunas pruebas de que los usuarios de TAR habían disminuido

la prevalencia de HSIL-CIN2+ en comparación con las mujeres naïve para el TAR (aOR 0-85, IC del 95% 0-62-1-18; *I*₂-0%, p-0-56, ajustado solo para el recuento actual de células CD4; aOR 0-65, IC del 95% 0-40-1-06; *I*₂-29-5% p-0-25, con ajuste adicional para la duración en ART). Tres estudios de la región africana (462,463), informaron de la asociación de la duración del TAR con HSIL-CIN2+ prevalente diagnosticado por histología. El OR agrupado sugiere que el CIN2+ fue menor entre los usuarios prolongados de TAR (2 años) que en los usuarios de corta duración (<2 años) y ART-naïve combinados (aOR 0-68, 0-49-0-94; *I*₂-2,5%, p-0-36, ajustado para la edad y el recuento actual de células CD4). Tabla 46)

Tabla 45. Incidencia de la neoplasia cervical en mujeres VIH+ modificada de Denslow.

AUTOR	EDAD Mediana (media)	USO TAR	MUJERES EN SE- GUIMIENTO (N)	TIEMPO DE SEGUI- MIENTO Mediana (media) en m	MÉTODO (intervalos)	RESULTADO	CASOS (N)	RIESGO ACUMU- LATIVO
Chalermchokcharoenkit et al. 2011 (2004-2009)	VIH + (30)	TARGA	VIH + 444	VIH+ 10m	Citología (6meses)	SIL	VIH + 78	VIH + 18,8%
Omar et al. 2011 (2003-2009)	VIH+ 32	TARGA	VIH + 832	VIH+ 30m	Citología (6-12meses)	SIL	VIH + 244	VIH + 29%
Massad et al. 2008 (1994-2006)	VIH +/- 43	Mixto	VIH+ 1931 VIH- 533	VIH +/- 101m	Citología (6 meses)	SIL	N/E	VIH + 43% VIH - 11%
Kitchener et al. 2007 (2000-2004)	VIH + 33	TARGA	VIH + 552	VIH + 30m	Citología (6 meses)	SIL	VIH+ 117	VIH + 21%
Sirera et al. 2007(1997-2005)	VIH + (35)	TARGA	VIH+ 133	VIH + 57m	Citología (12meses)	SIL	VIH + 47	VIH + 35%
Soncini et al. 2007 (1993-2003)	NE	Mixto	VIH + 101	VIH + (42)m	Citología, colposcopia (12meses)	SIL	VIH + 38	VIH + 38%
Lehtovirta et al. 2006 (1989-2003)	VIH + (33)	Mixto	VIH + 55	VIH + (53)	Citología (6 meses)	SIL	VIH + 24	VIH + 44%
Hawes et al. 2006 (1994-1998)	VIH + (32) VIH - (31)	No	VIH + 246 VIH - 381	VIH +/- (26)	Citología (4 meses)	HSIL	VIH + 36 VIH - 35	VIH + 15% VIH - 9%
Schuman et al. 2003 (1993-1999)	VIH + 35 VIH - 34	Mixto	VIH + 774 VIH - 391	VIH +/- 48m	Citología (6 meses)	SIL	VIH + 224 VIH - 34	VIH+ 35% VIH - 9%
Branca et al. 2003 (1997-1999)	VIH + (34) VIH - (33)	TARGA	VIH + 73 VIH - 44	VIH+ (11) VIH -(20)	Citología (NE)	SIL	VIH + 9 VIH - 1	VIH + 12% VIH - 2%

AUTOR	EDAD Mediana (media)	USO TAR	MUJERES EN SE- GUIMIENTO (N)	TIEMPO DE SEGUI- MIENTO Mediana (media) en m	MÉTODO (intervalos)	RESULTADO	CASOS (N)	RIESGO ACUMU- LATIVO
Ellerbrock et al 2000 (1991-1996)	VIH + 35 VIH - 34	Mixto	VIH + 328 VIH - 325	VIH + (30) VIH - (33)	Citología, colposcopia histología confirmación (6meses)	SIL	VIH + 67 VIH - 16	VIH + 20% VIH - 5%
Delmas et al. 2000 (1993- 1998)	VIH + 31	Mixto	VIH + 229	VIH + 24	Citología (6meses)	SIL	VIH + 67	VIH + 29%
Petry et al. 1999 (1990-1998)	VIH + (33)	NE	VIH + 88	VIH + (21)	Citología, colposcopia, histología confirmación (NE)	CIN II / III	VIH + 7	VIH + 8%
Six et al. 1998 (1993- 1995)	VIH + 30 VIH - 29	Mixto	VIH + 160 VIH - 118	VIH + /- 13	Citología (6 meses)	ASCUS y SIL	VIH+ 33 VIH - 6	VIH + 21% VIH - 5%
Heard et al. 1995 (1991- 1993)	NE	Mixto	VIH + 27	VIH + 18	Citología y colposcopia (6meses)	SIL	VIH + 2	VIH + 7%

NE- No especificado.

Tabla 46. TARGA y prevalencia/incidencia sobre lesiones cervicales modificada de Kelly

AUTOR	DISEÑO ESTUDIO	TAMAÑO MUES-TRAL	RECUENTO CD4 Mediana [IQR] o media (SD)	DEFINI-CIÓN LE-SIONAL	GRUPOS DE COMPARA-CION	ESTIMA-CIÓN DEL EFECTO	OTROS DATOS
Adler et al.2012	Cohortes 2003-2010	767	CD4+ <350 Usuarios TAR 56% TAR naïve 42%	Normal a ASCUS	TAR≥6m vs. TAR naïve	HR 0.62 (0.42-0.90)	Incidencia CD4≤200vs>500 aHR 1.73 (1.15, 2.61)
Firnhaber et al. 2012	Observacional longitudinal	326	Usuarios TAR248 (152,382) TAR naïve 299 (174,448)	Normal a ASCUS	TAR basal vs. TAR naïve basal	HR 0.55 (0.34-0.90)	
Kreitchman et. al 2013	Cohorte 1997-2007	349	436	<LSIL a LSIL+	TARGA vs TARGA-naïve	HR 1.90 (0.90-4.01)	Incidencia CD4≤200vs>500 aHR 3.0 (1.20, 7.20)
Minkoff et al. 2010	Cohorte 1994-2002	286	73% con CD4 ≥200	Normal a ASCUS	Adherencia a TAR vs HAART adherent	HR 0.68 (0.25-1.85)	
Sirera et al. 2008	Cohorte 1997-2006	127	Media Usuarios TAR 646. TAR naïve 681	Normal a LSIL	TARGA vs. TARGA naïve.	HR 1.66 (0.16-16.85)	
Soncini et al. 2007	Cohorte 1993-2003	101	50% con CD4+ entre 200-499	Normal a LSIL+	TARGA (tiempo dependiente) vs TAR-naïve	HR 0.3 (0.13-0.68)	Incidencia: bajo vs. alto CD4 aHR 2.38 (1.44-3.96)
Lehtovirta et al. 2006	Cohorte 1989-2003	55	45% con CD4+ >500	Normal a LSIL+	TARGA durante seguimiento vs. TAR-naïve	HR 0.8 (0.35-1.83)	
Heard et al. 2006	Cohorte 1993-2005	298	400 [250,574]	Normal a ASCUS	TARGA vs. no tratamiento	HR 0.70 (0.40-1.20)	

AUTOR	DISEÑO ESTUDIO	TAMAÑO MUESTRAL	RECUENTO CD4 Mediana [IQR] o media (SD)	DEFINICIÓN LESIONAL	GRUPOS DE COMPARACION	ESTIMACIÓN DEL EFECTO	OTROS DATOS
Schuman et al. 2003	Cohorte 1993-1995	629	16% con CD4+ <200; no estratificado por TAR	Normal a LSIL+	TARGA (tiempo dependiente) vs. TAR-naïve	HR 1.2 (0.49-2.94)	(Incidencia): CD4 <200vs >500 basal aRR=2.13 (95% CI 1.27-3.64)
Ellerbrock et al. 2000	Cohorte prospectiva 1991-1996	328	429; 24% con CD4+ <200	Normal a ASCUS	TAR (tiempo-dependiente) vs. TAR-naïve.	HR 1.00 (0.50-2.0)	
Omar et al. 2011	Cohorte operacional 2003-2010	1074	356 [215,474]	Normal a LSIL+. LSIL a >LSIL	TARGA (tiempo) vs. naïve	HR 0.72 (0.52-0.99)	
Paramsothy et al. 2009	Cohorte prospectiva 1996-2000	537	TAR-naïve 48% CD4≥ vs.24% usuarios TAR	Normal a ASCUS.ASCUS to LSIL. LSIL to HSIL	TARGA durante estudio vs. no tratamiento	HR 0.70 (0.60-1.00)	
Guiguet et al. 2009	Cohorte prospectiva 1998-2006	14406	Nadir 158 [83-353] Tiempo al diagnostico de CCU: Usuarios TAR 307[167-474] TAR-naïve 267 [157-401]	Incidencia de CCU	TAR≥6m vs. TAR-naïve, dual tratamiento TAR <6m	RR 0.5 (0.30-0.90)	

Influencia de la coinfección VIH-VPH en la aparición de patología en TGI.

El cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común en las mujeres de todo el mundo. El VIH está asociado con tasas más altas de adquisición de VPH, menor eliminación del VPH y de las lesiones precancerosas, y mayor riesgo de cáncer cervical (468,469). En comparación con las mujeres VIH negativas, la mortalidad por este tipo de tumor en las mujeres VIH positivas es ~2 veces más alta (470,471). El aumento de la esperanza de vida de las mujeres VIH positivas que reciben tratamiento antirretroviral, hace especialmente importante mantener una prevención adecuada.

En las pacientes de nuestra serie se recogió el dato, procedente del estudio citológico, de la presencia de citología sugestiva de la presencia de VPH. Al analizar este dato, en función de la serología frente a VIH, no se obtiene resultado estadísticamente significativo, ($p = 0,455$) aunque hay que resaltar que el 63,4% de las citologías sugestivas de la presencia de VPH se dieron en el grupo de mujeres VIH+. Las mujeres VIH+ que muestran una citología sugestiva de VPH presentan patología TGI en más del 60% frente a las que no presentan una citología sugestiva de VPH, lo que supone un riesgo 6 veces superior de padecer una PTGI (IC95%: 3,5 a 10; $p < 0,001$). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de citología sugestiva de VPH y la aparición de PTGI en mujeres VIH- ($p = 0,229$).

Comparando nuestros datos con los recogidos en la literatura, vemos que Ellerbrock, en el año 2000 (350), recoge una prevalencia de VPH en el grupo de VIH+ del 54% y entre las VIH- de un 32%, y unos datos de prevalencia de lesiones cervicales en los dos mismos grupos del 20% y del 5% respectivamente. En la serie de Schuman del 2003 (455) la prevalencia de VPH entre las mujeres VIH+ fue del 64%, mientras que entre las VIH- fue del 28,7% y en la serie de Harris del 2005 (458) fue del 52% y del 27% respectivamente y en la serie de Keller del 2012 (335) del 32% y el 22% respectivamente.

El metaanálisis de Liu del 2018 (453) recoge que las mujeres VIH+ tenían un mayor riesgo de contraer una infección por cualquier VPH (RR combinado 2,64, IC del 95%: 2,04-3,42). El VIH también se asoció con una mayor incidencia de LSIL y HSIL, aunque el impacto relativo sobre HSIL fue menor. Esto concuerda con los estudios de cohorte en los que se observa que, aunque las mujeres seropositivas tienen una gran carga de citología

anormal, la gran mayoría de las lesiones son de bajo grado, con sólo un pequeño aumento de la prevalencia en la HSIL (434,472).

Modelo explicativo de la presencia de patología del tracto genital inferior.

Para determinar la asociación entre una variable dependiente dicotómica y más de una categórica o cuantitativa, así como variables de interacción, se empleó un modelo explicativo de regresión logística (*log Rank*). Dentro del mismo se valoró el efecto de cada variable a través de sus correspondientes odds ratio (OR) y la precisión mediante su intervalo de confianza del 95%.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de la existencia de citología sugestiva de VPH durante estudio. Algo más del 60% de las pacientes con citología sugestiva para VPH tuvieron patología TGI. Mientras que sólo el 10% de las pacientes que no presentaron esta citología tuvieron patología TGI. Las pacientes con citología sugestiva VPH presentaron casi 6 veces más PTGI (IC95%: 3,5-9,9) que las que no manifestaron dicha citología ($p < 0,001$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función del antecedente de patología neoplásica del TGI ($p = 0,484$). En los casos en que hubo dicho antecedente, el porcentaje de patología fue ligeramente superior (19% frente a 15%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de que el antecedente de infección de transmisión sexual estuviera o no presente ($p = 0,571$). En los casos en que hubo dicho antecedente, el porcentaje de patología fue ligeramente superior (18% frente a 15%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de que el cumplimiento del tratamiento antirretroviral (TARGA) fuese bueno o no ($p = 1$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta el primer control realizado ($p = 0,840$).

Segmentando la variable años desde el diagnóstico en dos categorías “ \leq y $>$ de 10 años”, no se encontró diferencia estadísticamente significativa al analizar la presencia de

PTGI en mujeres VIH+ en función de que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al primer control fuese superior o no a los 10 años ($p=0,500$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al explorar el tiempo transcurrido entre el primer y el último control entre las mujeres que presentaron patología TGI y las que no la presentaron. Las mujeres que presentaron patología TGI, tienen 9,24 meses más de intervalo (IC95%: 1,6- 17) que las que no la tuvieron ($p=0,018$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al recoger la presencia de patología del TGI analizando el número de controles realizados durante el estudio ($p=0,006$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de la existencia de hábito tabáquico ($p= 0,454$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de patología del TGI en función de la existencia de hábito enólico ($p= 0,106$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de los niveles de la carga viral ($p= 0,356$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar la presencia de patología del TGI en función de los niveles de CD4 ($p= 0,007$).

En un modelo de regresión logística binaria, La única variable que se ha mostrado como factor pronóstico positivo de patología del tracto genital inferior (PTGI) en mujeres con serología positiva al virus de la inmunodeficiencia humana es el resultado positivo de la “citología sugestiva de infección por el virus del papiloma humano”. La positividad en dicha variable, en este modelo logístico, implica un riesgo de 16 veces superior (IC95%: 6 a 45 veces) de PTGI que las mujeres con un resultado negativo ($p<0,001$). Sin embargo, este valor –la odds ratio (OR)- sobrevalora el riesgo cuando se emplea ante un suceso muy frecuente, como es el caso de la presencia de PTGI. Para corregir ese desequilibrio estadístico, y por tratarse de un estudio descriptivo, se ha de emplear la Razón de Prevalencia (RP), estadístico que subsana dicho extremo.

En conclusión, se puede afirmar que: las mujeres VIH+ con citología sugestiva de VPH tienen 6 veces más riesgo de padecer PTGI (IC95%: 3,5 a 10 veces superior) que en mujeres que no manifiestan dicho resultado citológico ($p<0,001$).

La lectura efectuada anteriormente no es nada raro. Cuando se procede a “crear” un modelo de regresión logística se pretende estudiar el efecto positivo de varias variables – factores pronóstico positivo- o negativo -factores pronóstico negativo- sobre la expresión o no de una variable dicotómica. Cuando ese modelo no consigue relacionar más que una variable independiente y otra dependiente, pierde su utilidad y los resultados han de referirse a un estudio estadístico bivariable –relación entre 2 variables- dado que el multivariable no ha aportado información. Ese es el caso que nos ocupa. Creo importante incluir lo propuesto y contar lo sucedido, aunque a veces no llegue a buen puerto –es una modesta aportación para disminuir el sesgo de información existente en la investigación científica-.

En la literatura revisada, encontramos:

1. Delmas, 2000 :En el análisis multivariado se encontró que seis factores se asociaban independientemente con una mayor prevalencia de SIL: detección positiva de VPH, bajo recuento de células CD4, edad joven, historial de SIL reciente sin tratar, presencia de verrugas genitales y proceder de los países nórdicos. La magnitud de la asociación entre la detección del VPH y la prevalencia de SIL aumentó con la disminución del recuento de células CD4, aunque la interacción no fue estadísticamente significativa: el aOR asociado osciló entre 5,6 (IC del 95%, 1,4± 21,7) para los recuentos de células CD4 > 500 Q 106/l y 10,6 (3,7± 30,2) para los recuentos de CD4 de 200 ± 499 Q 106 /l y 17,9 (4,0 ± 79,7) para los recuentos de CD4 < 200 Q 106 /l. El aOR asociado a una detección positiva por PCR sólo permaneció sin cambios independientemente del nivel de inmunodeficiencia. Usando un modelo de regresión de Cox, la detección de VPH y el recuento de células CD4 se asociaron independientemente con la aparición de SIL. Después de ajustar la detección del VPH (modelo de regresión de Cox), el riesgo de desarrollar SIL era mayor en las mujeres que no recibían la terapia que en las que recibían la terapia antirretroviral. Después del ajuste para la detección del VPH (modelo de regresión de Cox), se encontró una tendencia decreciente en la probabilidad de regresión con la disminución del recuento de células CD4, pero no fue estadísticamente significativa y como conclusión: La inmunodeficiencia grave relacionada con el VIH aumenta considerablemente el riesgo de aparición de SIL; el tratamiento

antirretroviral puede reducir este riesgo, probablemente mediante la restauración o al menos la preservación de la función inmunológica.

2. Ellerbrock, 2000: Las mujeres infectadas por el VIH tenían 4,5 veces más probabilidades que las no infectadas de desarrollar SIL. En el análisis univariado, otros factores asociados significativamente con la aparición de SIL fueron el estado del ADN del VPH, la edad más joven y la edad temprana de la primera relación sexual. El desarrollo de las SIL se asoció significativamente con el estado del ADN del VPH. Para evaluar el impacto de la terapia antirretroviral en la incidencia de las SIL, el modelo multivariado para mujeres infectadas por el VIH incluía la terapia antirretroviral como una variable dependiente del tiempo, y controlaba el recuento de células CD4 al ingreso, el consumo actual de cigarrillos, la edad y el estado del ADN del VPH (infectado transitoriamente por cualquier tipo de VPH, infectado persistentemente por un tipo de VPH distinto del 16 ó 18, e infectado persistentemente por el tipo de VPH 16 ó 18). Al controlar el recuento de células CD4 y el estado del ADN del VPH, la incidencia de las SIL en las mujeres infectadas por el VIH que recibían terapia antirretroviral no era significativamente diferente de la de las mujeres que no recibían esa terapia.

Como conclusión: una de cada cinco pacientes infectadas por el VIH y sin evidencia de enfermedad cervical desarrolló un SIL confirmado por biopsia durante los 3 años del seguimiento y esto lleva a los autores a incidir en la importancia de los programas de detección de cáncer cervical en esta población, especialmente vulnerable.

3. Schuman, 2003: en este estudio, los modelos efectuados, consideraron las asociaciones del estado serológico del VIH más el recuento de linfocitos CD4+, las características demográficas, las conductas de riesgo y la categoría de riesgo del VPH con los resultados. En modelos separados que consideraron sólo los participantes seropositivos al VIH, se evaluaron las asociaciones del recuento de linfocitos CD4+, la carga de VIH y las categorías de la terapia antirretroviral con los resultados. Las mujeres seropositivas al VIH con recuentos de linfocitos CD4+ <200 o 200-500 células/mm³ tenían al menos el doble de riesgo de desarrollar SIL

que las mujeres seronegativas al VIH; aquellas con recuentos de linfocitos CD4+ >500 células/mm³ no tenían un riesgo mayor. La detección de la infección por VPH se asoció significativamente con las SIL incidentes. La edad, la raza/etnia, la educación, la actividad sexual y el consumo de tabaco no se asociaron significativamente con el riesgo de desarrollar SIL. Sólo entre las mujeres seropositivas al VIH, aquellas con recuentos de linfocitos CD4+ <500 células/mm³ tenían aproximadamente el doble de probabilidades de desarrollar SIL durante el seguimiento que las mujeres seropositivas al VIH con recuentos de linfocitos CD4+ >500 células/mm³. Los valores de la carga viral no estaban relacionados con el riesgo de aparición de SIL, y el uso reportado de TARGA no estaba asociado con la reducción del riesgo. Las asociaciones de la categoría demográfica y de riesgo de VPH con el resultado de SIL fueron similares a las demostradas en el modelo que incluyó a todos los participantes independientemente de su seroestatus frente al VIH. El riesgo de aparición de SIL y la probabilidad de que la prueba de Papanicolaou progresara aumentó entre las mujeres seropositivas con recuentos de linfocitos CD4+ <500 células/mm³ y entre las mujeres con infección por el virus del papiloma humano (VPH). La regresión del SIL fue menos probable entre las mujeres seropositivas con cargas de VIH más altas. No se demostró ningún efecto beneficioso del TARGA.

4. del Mistro, 2004: En el análisis multivariado, se encontró que la edad más temprana en el momento de la detección del SIL, la clasificación en el grupo de no HAART y la clasificación en el grupo de terapia antirretroviral miscelánea se asociaron independientemente con la persistencia o progresión de las lesiones.

Como conclusión, los autores insisten en justificar un seguimiento ginecológico temprano y estricto de las mujeres infectadas por el VIH.

5. Harris 2005: Los modelos multivariantes de Cox controlando la edad y la raza/etnicidad mostraron que la incidencia de cualquier SIL fue similar en las mujeres seronegativas y seropositivas al VIH con recuentos de CD4 superiores a 500/ μ L y resultados negativos para el VPH oncogénico (cociente de riesgos, 1,4; IC del 95%, 0,7-2,7) o para todo el VPH (cociente de riesgos, 1,2; IC del 95%, 0,5-

3,0). Sin embargo, las mujeres seropositivas al VIH con recuentos de CD4 de 500/ μ L o menos tenían una mayor incidencia de cualquier SIL en relación con las participantes seronegativas al VIH después de sólo 2 años, incluso entre las mujeres con resultados negativos para todos los VPH (cociente de riesgos, 2,9; IC, 1,2-7,1). Por último, se midió la fuerza de la asociación del SIL incidente con la infección por VPH no oncogénica (cociente de riesgos, 1,6; IC del 95%, 1,2-2,1) y oncogénica (cociente de riesgos, 2,7; IC del 95%, 2,0-3,7) en la línea de base, en función de la serología frente al VIH, el recuento de células T CD4, la edad y la raza/etnia y utilizando los 5 años de datos de este estudio. Para HSIL, los correspondientes cocientes de riesgo fueron 1,7 (IC del 95%, 0,3-8,9) para el VPH no oncogénico y 10,2 (IC del 95%, 2,3-44,5) para el VPH oncogénico.

Para finalizar, los autores concluyen que la baja incidencia acumulativa, muy similar de cualquier SIL entre las mujeres seronegativas y seropositivas al VIH con recuentos de CD4 superiores a 500/ μ l, con citología normal y resultados de pruebas de VPH negativos sugiere que pueden aplicarse prácticas de detección del cáncer cervical similares a ambos grupos, aunque esta estrategia merece ser evaluada en un ensayo clínico apropiado.

6. Lehtovirta 2006: en este estudio, el análisis univariado, describe que el riesgo de desarrollar SIL se asoció con una edad joven ($p=0,04$) y una alta carga viral inicial de VIH ($P=0,01$). Sin embargo, el nivel de CD4, la medicación antirretroviral, la coinfección por el VHC o el tabaquismo no se asociaron con el desarrollo de SIL. La asociación con la medición de la carga viral inicial alta siguió siendo significativa ($P=0,03$) en los análisis ajustados por edad.

Los autores concluyen que la prevalencia de la atipia epitelial cervical es sorprendentemente alta entre las mujeres infectadas por el VIH teniendo en cuenta la baja prevalencia de su entorno. Un bajo nivel de linfocitos CD4 se asoció con una mayor prevalencia de SIL; la edad joven y la alta carga viral del VIH se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar SIL durante el período de seguimiento.

7. Sirera 2007: El análisis univariado mostró que la CV indetectable (OR: 0.13, 95% CI: 0.06-0.31, p 0.001) y el recuento basal de células CD4 eran factores predictivos independientes para permanecer libre de SIL. Es decir, el estado inmunológico fue un factor importante para predecir el riesgo de SIL, sugiriendo que el límite de la inmunodeficiencia está entre 200 y 350 células/mm³.

Y posteriormente, el mismo grupo, en el año 2008, no encontró que ninguna de las variables estudiadas se asociara con el riesgo de desarrollar un SIL y concluyen que con los datos obtenidos, se sugiere que la TARGA no tuvo un efecto específico en la reducción de la incidencia de SIL en el grupo de mujeres seropositivas sin antecedentes de patología cervical y con un estado inmunológico aceptable (>350 células CD4/mm³).

8. Soncini 2007: en el estudio de este autor, el análisis univariado mostró que los niveles bajos de CD4 se asociaban con un mayor riesgo de SIL (cociente de riesgo = 2,26), pero no se correlacionaban con el consumo de cigarrillos y el abuso de drogas. El análisis multivariado de la eficacia de la TARGA para prevenir la aparición de SIL se realizó utilizando el modelo de regresión de Cox con una covariable dependiente del tiempo ajustada al nivel de CD4 en la primera visita. Se demostró que la terapia antirretroviral reducía significativamente el riesgo de desarrollar SIL (cociente de riesgos, 0,3; p = 0,004) y concluyen que la TARGA aumenta fuertemente los niveles de linfocitos CD4+, reduciendo la incidencia de enfermedades relacionadas con el SIDA y prolongando la supervivencia y que la inmunosupresión causada por la disminución progresiva de los niveles de linfocitos CD4, se correlaciona con la aparición de lesiones preneoplásicas cervicales, resaltando especialmente las de alto grado.

9. Minkoff 2010: los datos de este estudio indican que la iniciación de la TARGA se asoció con una reducción significativa de la prevalencia (odds ratio, 0,60 [intervalo de confianza del 95% {CI}, 0,44-0,81]; P = . 001), la incidencia de infección oncogénica por VPH (cociente de riesgos instantáneos 0,49 [IC del 95%, 0,30-0,82]; P = 0,006), y la disminución de la prevalencia y una eliminación más rápida de las SIL positivas para VPH (cociente riesgos, 2,35 [IC del 95%, 1,07-

5,18]; $P = 0,03$). Los efectos fueron menores entre las mujeres no adherentes. Concluyen los autores que el uso efectivo y adherente de la TARGA se asoció significativamente con una reducción de la carga de la infección por VPH y de las lesiones entre las mujeres VIH positivas. Estos efectos protectores pueden ayudar a explicar por qué las tasas de cáncer de cuello uterino específicas de la edad no han aumentado a pesar de la mayor supervivencia de las mujeres VIH positivas durante la era de la TARGA. Sin embargo, la carga general de salud pública del cáncer de cuello uterino en pacientes VIH positivos podría aumentar a medida que esta población se incorpora cada vez más a grupos de mayor edad, que tienen tasas de cáncer de cuello uterino más altas.

10. Kreitchmann 2013: este estudio muestra que el análisis multivariado de los recuentos de $CD4 \leq 200$ células/mm³ (cociente de riesgos = 2,1; 95 % CI 1,3-3,5; $P = 0,004$) y la edad menor de 30 años (cociente de riesgos = 3,2; 95 % CI 1,5-6,8; $P = 0,01$) o menor de 40 años se asociaron significativamente con la prevalencia de SIL. Por otro lado, los recuentos de $CD4 \leq 200$ células/mm³ (cociente de riesgos = 3,0; 95 % CI 1,2-7,2; $P = 0,01$) y los recuentos de carga viral más altos, se asociaron con la incidencia de SIL (cociente de riesgos = 1,4; 95 % CI 1-1,9; $P = 0,048$).

Los autores concluyen que es posible identificar un subgrupo de mujeres VIH positivas con un mayor riesgo de incidencia y progresión del SIL.

11. Konopnicki 2013: en este estudio, el análisis univariado indicó que las mujeres con infección por VPH-AR eran significativamente más jóvenes ($p < .0001$), tenían una mediana de recuento de células T CD4+ más baja en el momento de la prueba de VPH-AR ($P < .0001$), y tenían más probabilidades de haber tenido un SIDA en una etapa más avanzada de la CDC ($P = .004$) y un recuento menor de células T CD4+ ($P = .03$ para un recuento de células T CD4+ de < 350 células/ μ L y $P = .007$ para un recuento de células T CD4+ de < 500 células/ μ L). Las mujeres con un resultado negativo basal para la prueba de VPH-AR tenían más probabilidades de haber sido sometidas a un seguimiento de la infección por VIH durante > 5 años ($P = 0,0002$) y de haber recibido un tratamiento antirretroviral durante

>2 años ($P < 0,0001$). La proporción de mujeres en las que la duración acumulada de la una carga viral indetectable para el VIH fue >2 años fue significativamente mayor en el grupo HR-HPV-negativo ($P < .0001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de raza/origen étnico, ruta de adquisición del VIH, estatus de fumador o embarazo previo. El análisis multivariado, incluyó la edad de <35 años, el recuento de células T nadir CD4+ de <500 células/ μL , y el diagnóstico de SIDA en etapa B o C del CDC, que se asociaron significativamente cada uno con un aumento de las probabilidades de ser positivo para VPH-AR en la primera prueba. Las mujeres que fueron tratadas con tratamiento antirretroviral durante ≥ 24 meses o que habían tenido una carga de VIH indetectable durante ≥ 24 meses tuvieron una menor probabilidad de ser portadoras de VPH-AR ($P < .04$ y $P < .0001$, respectivamente). Los autores concluyen que la supresión sostenida del VIH durante >40 meses y un recuento de células T CD4+ de >500 células/ μL durante >18 meses se asocian de forma independiente y significativa con el control del VPH-AR y un menor riesgo de infección cervical persistente de VPH-AR. En las mujeres, la iniciación de la terapia antirretroviral en las primeras etapas de la infección por el VIH, para lograr un elevado recuento de células T CD4+ y una carga viral sostenida indetectable, podría reducir la incidencia de la infección por VPH-AR y, posteriormente, la incidencia de displasia cervical inducida y de cáncer.

12. Ezechi 2014: en este estudio, la asociación entre la infección por VIH, la inmunodeficiencia, el uso de terapia antirretroviral y la lesión intraepitelial escamosa del cuello uterino se determinó comparando la distribución de estas variables de efecto entre las mujeres afectas con SIL/HSIL y las no afectas por SIL/HSIL. Los mayores riesgos para SIL (cOR: 5,8; IC del 95%: 3,3-10,0) y HSIL (cOR: 6,1; IC del 95%: 2,1-18,71), respectivamente, observados entre las mujeres VIH positivas en relación con las mujeres VIH negativas en el análisis bivariante se confirmaron tanto para SIL (aOR: 5,4; IC del 95%: 2,9-8,8) como para HSIL (aOR: 5,7; IC del 95%: 2,4-10,1). También se encontró que las mujeres VIH positivas con un recuento de células CD4 de 200 células/ mm^3 tenían un mayor riesgo de SIL

(aOR: 1,9; IC del 95%: 1,1-5,9) y HSIL (aOR: 5,7; IC del 95%: 1,1-7,2) respectivamente, en comparación con las mujeres con un recuento de células CD4 superior a 200 células/mm³. Se encontró que las mujeres VIH positivas que no estaban en tratamiento antirretroviral tenían un mayor riesgo tanto de SIL (aOR: 2,1; IC del 95%: 1,4-3,5) como de HSIL (aOR: 2,6; IC del 95%: 1,1-6,4), en comparación con las mujeres en TARGA. La carga viral del VIH por encima de 1000 copias no mantuvo su asociación independiente con SIL (aOR: 1,9; IC del 95%: 0,8-3,7) o HSIL (aOR: 2,7; IC del 95%: 0,7-5,7) después de que se hizo el ajuste para el uso de medicamentos antirretrovirales en el modelo final. Se encontró que la infección por VIH y la inmunosupresión grave estaban asociadas con un mayor riesgo de lesión intraepitelial escamosa cervical, pero la carga viral alta no lo estaba. Los autores concluyen que, por primera vez, en la subregión de África occidental con un tipo y cepas de VIH específicos, hay indicios de que el uso de drogas antirretrovirales protege contra el desarrollo de SIL.

13. Massad 2014: en este estudio, el cociente de riesgo para las mujeres seropositivas al VIH con recuentos de CD4 <200/mm³ en comparación con las mujeres seronegativas al VIH fue de 8,1 (IC 95% 4,8, 13,8) para CIN3+ y 9,3 (IC 95% 6,3, 13,7) para CIN2+ ($p < 0,0001$). Los autores concluyen que si bien, las mujeres seropositivas tienen más CIN3+ que las mujeres seronegativas, este tipo de lesiones es poco común y se vuelve aún menos frecuente después de iniciar la exploración cervical y los controles regulares.

14. Denslow 2014: en este metaanálisis se recogen estudios con poblaciones VIH-positivas y VIH-negativas, la tasa de incidencia de lesiones cervicales fue tres veces mayor en las mujeres VIH positivas en comparación con las participantes VIH negativas. Las mujeres seropositivas también tenían al menos el doble de probabilidades de tener lesiones cervicales que progresaron en gravedad en comparación con las mujeres VIH negativas. La mayoría de los estudios mostraron que los recuentos más bajos de CD4 se asociaron con un aumento de la incidencia y progresión de lesiones cervicales en mujeres seropositivas, sin embargo, esta rela-

ción no fue generalmente estadísticamente significativa, a menudo debido al pequeño tamaño de la muestra por estrato de recuentos de CD4. La evidencia sobre el uso de TAR y la incidencia de lesiones cervicales fue más inconsistente. Aunque un estudio mostró una reducción en la incidencia con el uso de HAART(440) frente al uso no-HAART, la mayoría de los estudios no encontraron ninguna diferencia significativa entre el uso de HAART/ART y la no utilización (438,444,455,473).

15. Kelly 2018: en este metaanálisis, los resultados indican que las mujeres en tratamiento tuvieron una menor prevalencia del VPH de alto riesgo y una reducción en la incidencia de histología diagnosticada HSIL-CIN2+ y cáncer de cuello uterino invasivo, después del ajuste para el recuento de células CD4 y la duración del tratamiento. Varios estudios informaron que un recuento alto de células CD4 nadir se asoció con un riesgo reducido de 36-70% de VPH (435,474) de alto riesgo y un riesgo reducido de 36-80% de CIN2+ en comparación (461,465,468) con aquellos con un recuento bajo de células CD4 nadir. Otros estudios han demostrado que, una vez en tratamiento antirretroviral (435,462), la terapia eficaz (es decir, pacientes con duración prolongada, supresión viral sostenida del VIH-1 y un recuento estable de células CD4) se asoció con una reducción de la persistencia del VPH de alto riesgo y la histología diagnosticada CIN2+.

Limitaciones del estudio

1. Las pacientes están incluidas en un programa de cribado y los resultados no pueden extrapolarse a pacientes VIH que no busquen dicha atención en un programa de cribado adecuado.
2. El periodo de latencia entre la infección por VPH y la aparición de cáncer cervical puede llevar décadas y es posible que no hayamos podido encontrar un aumento de las lesiones de alto grado durante nuestro periodo de seguimiento.
3. Por peculiaridades logísticas de la Unidad de Tracto Genital Inferior del Hospital General Gregorio Marañón, no se pudo disponer del diagnóstico de laboratorio para despistaje de la infección por VPH, habiendo de utilizar los signos citológicos sugestivos de infección por VPH.

4. El hecho de que nuestro estudio tiene un diseño observacional.
5. El tiempo transcurrido entre el inicio del trabajo y su presentación.

CONCLUSIONES

- I. La edad media de nuestras pacientes VIH+ es más alta que la de los grupos de la literatura consultada, y un porcentaje importante son mujeres menopáusicas.
- II. El mecanismo de transmisión de la infección por VIH más frecuentemente observado en nuestra serie fue la vía sexual, pero existiendo gran diferencia con los estudios consultados.
- III. El consumo de tabaco de nuestras pacientes es particularmente alto, a diferencia de las series consultadas. Como contrapartida, el consumo de alcohol y de otras sustancias es bajo al compararlo con los de otras series.
- IV. Bajo empleo de métodos anticonceptivos entre nuestras pacientes VIH+.
- V. Un gran número de nuestras pacientes presentan una dotación de linfocitos CD4 superior a 500/mm³.
- VI. Elevada proporción de pacientes en tratamiento antirretroviral
- VII. La prevalencia de lesiones de alto grado (HSIL) es mayor que en las pacientes VIH (-), mientras que las lesiones de bajo grado (LSIL) están presentes en ambos grupos de manera equiparable.
- VIII. Las lesiones de alto grado (HSIL) son más frecuentes en el grupo de pacientes con una dotación de linfocitos CD4 inferior a 500/mm³.
- IX. Durante el seguimiento la frecuencia de citologías patológicas no mostró variación significativa. Es de señalar que en el grupo de VIH+, las citologías patológicas se redujeron entre la primera y la última visita.
- X. No se encontró relación entre el tratamiento antirretroviral y la carga viral ni tampoco entre el tratamiento antirretroviral y la población de linfocitos CD4 en relación a la disminución o aparición de patología tracto genital inferior.
- XI. Las pacientes adherentes al tratamiento antirretroviral mostraron menos frecuencia de lesiones a nivel del tracto genital inferior.
- XII. Las citologías sugestivas de la presencia de VPH son más frecuentes entre las pacientes VIH+ y es en este grupo de pacientes donde más frecuente es la patología tracto genital inferior.
- XIII. Nuestro modelo de regresión logística solo ha proporcionado una única variable como factor pronóstico positivo predictivo de patología tracto genital inferior, la presencia de citología sugestiva de infección por VPH.

- XIV. Nuestros resultados sugieren que con un cribado apropiado y el tratamiento de las lesiones precursoras, la progresión de las lesiones a cáncer es bastante improbable durante un periodo de observación mínimo de 10 años.
- XV. A pesar del tiempo transcurrido desde la finalización de la observación de las pacientes, observamos que las conclusiones son similares a las obtenidas en estudios posteriores, como hemos podido constatar en los metaanálisis revisados para la elaboración de esta discusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janicek MF, Averette HE. Cervical cancer: prevention, diagnosis, and therapeutics. *CA Cancer J Clin* [Internet]. enero de [citado 7 de marzo de 2016];51(2):92-114; quiz 115-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11577486>
2. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* [Internet]. abril de 2002 [citado 17 de febrero de 2016];55(4):244-65. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1769629&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
3. Owusu-Edusei K, Chesson HW, Gift TL, Tao G, Mahajan R, Ocfemia MCB, et al. The estimated direct medical cost of selected sexually transmitted infections in the United States, 2008. *Sex Transm Dis* [Internet]. marzo de 2013 [citado 22 de marzo de 2016];40(3):197-201. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23403600>
4. Sweet RL. Treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* [Internet]. enero de 2011 [citado 7 de marzo de 2016];2011:561909. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3249632&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
5. Stamm WE, Guinan ME, Johnson C, Starcher T, Holmes KK, McCormack WM. Effect of treatment regimens for *Neisseria gonorrhoeae* on simultaneous infection with *Chlamydia trachomatis*. *N Engl J Med* [Internet]. 1 de marzo de 1984 [citado 7 de marzo de 2016];310(9):545-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6363935>
6. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*--2014. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 14 de marzo de 2014 [citado 7 de enero de 2016];63(RR-02):1-19. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4047970&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 5 de junio de 2015 [citado 13 de junio de 2015];64(RR-03):1-137. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25805008>

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042815>
8. Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex Transm Dis* [Internet]. enero de [citado 8 de marzo de 2016];19(4):185-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1411832>
 9. Lamont RF. Advances in the Prevention of Infection-Related Preterm Birth. *Front Immunol* [Internet]. enero de 2015 [citado 14 de diciembre de 2015];6:566. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4644786&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 10. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings M, Crombleholme W, et al. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 15 de diciembre de 1984 [citado 8 de marzo de 2016];150(8):965-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6391179>
 11. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* [Internet]. enero de 1993 [citado 8 de marzo de 2016];7(1):95-102. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8442924>
 12. Sorvillo F, Kerndt P. *Trichomonas vaginalis* and amplification of HIV-1 transmission. *Lancet (London, England)* [Internet]. 17 de enero de 1998 [citado 8 de marzo de 2016];351(9097):213-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9449891>
 13. *Clinical Gynecologic Oncology* [Internet]. *Clinical Gynecologic Oncology*. Elsevier; 2012 [citado 22 de marzo de 2016]. 1-30.e6 p. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323074193000011>
 14. Cramer DW, Cutler SJ. Incidence and histopathology of malignancies of the female genital organs in the United States. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 15 de febrero de 1974 [citado 8 de marzo de 2016];118(4):443-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4812566>
 15. Fletcher A. Screening for cancer of the cervix in elderly women. *Lancet (London,*

- England) [Internet]. 13 de enero de 1990 [citado 8 de marzo de 2016];335(8681):97-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1967429>
16. Harlan LC, Bernstein AB, Kessler LG. Cervical cancer screening: who is not screened and why? *Am J Public Health* [Internet]. julio de 1991 [citado 8 de marzo de 2016];81(7):885-90. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1405182&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
17. II K. Cervical cancer epidemiology in historical perspective. *J Reprod Med* [Internet]. 1 de mayo de 1974 [citado 8 de marzo de 2016];12(5). Disponible en: <http://www.popline.org/node/506965>
18. Knox EG. Ages and frequencies for cervical cancer screening. *Br J Cancer* [Internet]. octubre de 1976 [citado 8 de marzo de 2016];34(4):444-52. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2025250&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol* [Internet]. noviembre de 2012 [citado 11 de febrero de 2016];120(5):1222-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090560>
20. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* [Internet]. abril de 1993 [citado 28 de enero de 2016];12(2):186-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8463044>
21. REAGAN JW, HAMONIC MJ. The cellular pathology in carcinoma in situ; a cytohistopathological correlation. *Cancer* [Internet]. enero de [citado 8 de marzo de 2016];9(2):385-402. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13304855>
22. Dehner LP. Cervicovaginal cytology, false-negative results, and standards of practice. *Am J Clin Pathol* [Internet]. enero de 1993 [citado 8 de marzo de 2016];99(1):45-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8422016>
23. Richart RM, Vaillant HW. Influence of cell collection techniques upon cytological diagnosis. *Cancer* [Internet]. noviembre de 1965 [citado 8 de marzo de 2016];18(11):1474-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5844165>
24. Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear

- study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. agosto de 2001 [citado 8 de marzo de 2016];185(2):308-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11518884>
25. Renshaw AA, Young NA, Birdsong GG, Styer PE, Davey DD, Mody DR, et al. Comparison of performance of conventional and ThinPrep gynecologic preparations in the College of American Pathologists Gynecologic Cytology Program. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. enero de 2004 [citado 8 de marzo de 2016];128(1):17-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692817>
 26. Park IA, Lee SN, Chae SW, Park KH, Kim JW, Lee HP. Comparing the accuracy of ThinPrep Pap tests and conventional Papanicolaou smears on the basis of the histologic diagnosis: a clinical study of women with cervical abnormalities. *Acta Cytol* [Internet]. enero de [citado 8 de marzo de 2016];45(4):525-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11480713>
 27. Wilbur DC, Dubeshter B, Angel C, Atkison KM. Use of thin-layer preparations for gynecologic smears with emphasis on the cytomorphology of high-grade intraepithelial lesions and carcinomas. *Diagn Cytopathol* [Internet]. mayo de 1996 [citado 8 de marzo de 2016];14(3):201-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8732649>
 28. Rahimi S, Carnovale-Scalzo C, Marani C, Renzi C, Malvasi A, Votano S. Comparison of conventional Papanicolaou smears and fluid-based, thin-layer cytology with colposcopic biopsy control in central italy: A consecutive sampling study of 461 cases. *Diagn Cytopathol*. 2009;37(1):1-3.
 29. Apgar BS, Zoschnick L. The 2001 Bethesda System Terminology - American Family Physician. *Am Fam Physician* [Internet]. 2003 [citado 13 de febrero de 2020];68:1992-8. Disponible en: www.aafp.org/afp.
 30. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* [Internet]. 18 de agosto de 1989;262(7):931-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2754794>
 31. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* [Internet]. 24 de abril de 2002;287(16):2114-9. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966386>
32. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol*. 1 de mayo de 2015;123(5):271-81.
 33. NAVRATIL E, BURGHARDT E, BAJARDI F, NASH W. Simultaneous colposcopy and cytology used in screening for carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. junio de 1958 [citado 8 de marzo de 2016];75(6):1292-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13545262>
 34. Richart RM. Current concepts in obstetrics and gynecology: The patient with an abnormal Pap smear--screening techniques and managment. *N Engl J Med* [Internet]. 7 de febrero de 1980 [citado 8 de marzo de 2016];302(6):332-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6985710>
 35. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* [Internet]. julio de 2012 [citado 1 de marzo de 2016];120(1):166-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914406>
 36. Massad LS, Collins YC. Strength of correlations between colposcopic impression and biopsy histology. *Gynecol Oncol* [Internet]. junio de 2003 [citado 8 de marzo de 2016];89(3):424-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798706>
 37. Bekkers RLM, Massuger LFAG, Bulten J, Melchers WJG. Epidemiological and clinical aspects of human papillomavirus detection in the prevention of cervical cancer. *Rev Med Virol* [Internet]. enero de [citado 8 de marzo de 2016];14(2):95-105. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15027002>
 38. Martin-Hirsch PPL, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. enero de 2013 [citado 8 de marzo de 2016];12:CD001318. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24302546>
 39. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev* [Internet]. noviembre de 2006 [citado 8 de marzo de 2016];32(7):516-23. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008015>
40. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. enero de 2000 [citado 8 de marzo de 2016];68(1):25-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687833>
 41. Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E, Anttila A. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. *Gynecol Oncol* [Internet]. abril de 2007 [citado 8 de marzo de 2016];105(1):228-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17289128>
 42. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J cancer* [Internet]. 15 de abril de 2006 [citado 8 de marzo de 2016];118(8):2048-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16284947>
 43. Moscicki A-B, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* (London, England) [Internet]. enero de 2004 [citado 8 de marzo de 2016];364(9446):1678-83. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673604173546>
 44. Bornstein J, Schwartz J, Perri A, Harroch J, Zarfati D. Tools for post LEEP surveillance. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. septiembre de 2004 [citado 8 de marzo de 2016];59(9):663-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329559>
 45. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59(7):543-53.
 46. Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* [Internet]. abril de 2004 [citado 8 de marzo de 2016];30(2):205-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15023438>
 47. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36

- cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 7 de septiembre de 2020];68(6):394-424. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
48. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [Internet]. Vol. 144, *International Journal of Cancer*. Wiley-Liss Inc.; 2019 [citado 7 de septiembre de 2020]. p. 1941-53. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31937>
49. AT L, WD L, RJ K. Characterization of human papillomaviruses in cervical neoplasia and their detection in routine clinical screening. En: Petro R, Zur Hausen H, editores. *Viral etiology of cervical cancer*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor; 1986. p. 225-37.
50. zur Hausen H. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* [Internet]. septiembre de 1991 [citado 8 de marzo de 2016];184(1):9-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651607>
51. COGGIN JRJ, ZUR HAUSEN H. Workshop on papillomaviruses and cancer. *Cancer Res* [Internet]. 1979 [citado 8 de marzo de 2016];39(2):545-6. Disponible en: <http://www.cabdirect.org/abstracts/19792703034.html;jsessionid=671CDA5590468AD85AFB0C80555A4B78>
52. Walboomers JMM, Jacobs M V., Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah K V., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* [Internet]. 1999 [citado 9 de septiembre de 2020];189(1):12-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451482/>
53. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Human Papillomaviruses [Internet]. [citado 23 de junio de 2020]. Disponible en: <http://monographs>.
54. Thun M, Linet M, Cerhan J, Haiman C. *Cancer epidemiology and prevention* [Internet]. 2017 [citado 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=JXI8DwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&ots=QE5eOw5nUy&sig=1uYboBTBEYXkqkF-I84QYYbQeF0>
55. prevention WHO-I handbooks of cancer, 2005 undefined. IARC handbooks of

- cancer prevention. Volume 10: Cervix cancer screening. cabdirect.org [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20063099485>
56. Bray F, Carstensen B, Møller H, Zappa M, Žakelj MP, Lawrence G, et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. septiembre de 2005 [citado 9 de septiembre de 2020];14(9):2191-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16172231/>
57. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Møller H, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: Changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. marzo de 2005 [citado 9 de septiembre de 2020];14(3):677-86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15767349/>
58. Bray F, Lortet-Tieulent J, Znaor A, Brotons M, Poljak M, Arbyn M. Patterns and Trends in Human Papillomavirus-Related Diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia [Internet]. Vol. 31, Vaccine. Vaccine; 2013 [citado 9 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24332296/>
59. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, Chan BK, Howell LP. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* [Internet]. octubre de 1998 [citado 8 de marzo de 2016];92(4 Pt 2):727-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9764690>
60. Soutter WP, Fletcher A. Invasive cancer of the cervix in women with mild dyskaryosis followed up cytologically. *BMJ* [Internet]. 28 de mayo de 1994 [citado 8 de marzo de 2016];308(6941):1421-3. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2540366&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
61. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA* [Internet]. 3 de febrero de 1989 [citado 2 de febrero de 2016];261(5):737-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2642983>
62. Kumar Robert J, Henson Donald E, Herbst Arthur L, Noller Kenneth L SM. Interim guidelines for management of abnormal cervical cytology. The 1992 National Cancer Institute Workshop. *JAMA* [Internet]. 15 de junio de 1994 [citado 1 de

- febrero de 2017];271(23):1866-9. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8196145>
63. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman MS, Scott DR, et al. The elevated 10-Year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 20 de julio de 2005 [citado 1 de febrero de 2017];97(14):1072-9. Disponible en:
<https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dji187>
64. Plummer M, Schiffman M, Castle PE, Maucourt-Boulch D, Wheeler CM. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion. *J Infect Dis* [Internet]. 1 de junio de 2007 [citado 9 de marzo de 2016];195(11):1582-9. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17471427>
65. SH Woolf. screening for cervical cancer. En: *Preventing disease:beyond the rhetoric*. p. 319-23.
66. Sadeghi SB, Sadeghi A, Robboy SJ. Prevalence of dysplasia and cancer of the cervix in a nationwide, planned parenthood population. *Cancer* [Internet]. 1 de junio de 1988 [citado 9 de marzo de 2016];61(11):2359-61. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3365664>
67. Results from the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, October 31, 1991-September 30, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 29 de julio de 1994 [citado 9 de marzo de 2016];43(29):530-4. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8028574>
68. Miller AB, Anderson G, Brisson J, Laidlaw J, Le Pitre N, Malcolmson P, et al. Report of a National Workshop on Screening for Cancer of the Cervix. *CMAJ* [Internet]. 15 de noviembre de 1991 [citado 9 de marzo de 2016];145(10):1301-25. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1335946&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
69. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol* [Internet]. diciembre de 2008 [citado 9 de marzo de

- 2016];112(6):1419-44. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19037054>
70. Brown MS, Phillips GL. Management of the mildly abnormal Pap smear: a conservative approach. *Gynecol Oncol* [Internet]. octubre de 1985 [citado 9 de marzo de 2016];22(2):149-53. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2996992>
71. Melnikow J, Nuovo J, Paliescheskey M. Management choices for patients with «squamous atypia» on Papanicolaou smear. A toss up? *Med Care* [Internet]. abril de 1996 [citado 9 de marzo de 2016];34(4):336-47. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8606558>
72. Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA. Mild cervical cytological abnormalities. *BMJ* [Internet]. 31 de octubre de 1992 [citado 9 de marzo de 2016];305(6861):1040-1. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1883627&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
73. Richart RM, Wright TC. Controversies in the management of low-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* [Internet]. 15 de febrero de 1993 [citado 9 de marzo de 2016];71(4 Suppl):1413-21. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381707>
74. Jones MH, Jenkins D, Cuzick J, Wolfendale MR, Jones JJ, Balogun-Lynch C, et al. Mild cervical dyskaryosis: safety of cytological surveillance. *Lancet* (London, England) [Internet]. 13 de junio de 1992;339(8807):1440-3. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1351129>
75. Kyrgiou M, Kalliala IEJ, Mitra A, Fotopoulou C, Ghaem-Maghani S, Martin-Hirsch PP, et al. Immediate referral to colposcopy versus cytological surveillance for minor cervical cytological abnormalities in the absence of HPV test. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 26 de enero de 2017;1:CD009836. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125861>
76. Reiter RC. Management of initial atypical cervical cytology: a randomized, prospective study. *Obstet Gynecol* [Internet]. agosto de 1986;68(2):237-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3737040>
77. Morrison BJ, Coldman AJ, Boyes DA, Anderson GH. Forty years of repeated

- screening: the significance of carcinoma in situ. *Br J Cancer* [Internet]. septiembre de 1996;74(5):814-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8795587>
78. Flannelly G, Anderson D, Kitchener HC, Mann EM, Campbell M, Fisher P, et al. Management of women with mild and moderate cervical dyskaryosis. *BMJ* [Internet]. 28 de mayo de 1994;308(6941):1399-403. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8019248>
79. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. agosto de 2005;19(4):545-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150393>
80. Crum CP. Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus, the host, and the stem cell. *Mod Pathol* [Internet]. marzo de 2000;13(3):243-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757335>
81. Shulzhenko N, Lyng H, Sanson GF, Morgun A. Ménage à trois: an evolutionary interplay between human papillomavirus, a tumor, and a woman. *Trends Microbiol* [Internet]. junio de 2014;22(6):345-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24674660>
82. Alani RM, Münger K. Human papillomaviruses and associated malignancies. *J Clin Oncol* [Internet]. enero de 1998;16(1):330-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440761>
83. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses* [Internet]. 16 de julio de 2015 [citado 3 de marzo de 2020];7(7):3863-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193301>
84. Kreider JW, Howett MK, Wolfe SA, Bartlett GL, Zaino RJ, Sedlacek T, et al. Morphological transformation in vivo of human uterine cervix with papillomavirus from condylomata acuminata. *Nature* [Internet]. 317(6038):639-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2997616>
85. Taichman LB, Reilly SS, LaPorta RF. The role of keratinocyte differentiation in the expression of epitheliotropic viruses. *J Invest Dermatol* [Internet]. julio de 1983;81(1 Suppl):137s-40s. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6190958>
86. Crum CP, Mitao M, Levine RU, Silverstein S. Cervical papillomaviruses segregate

- within morphologically distinct precancerous lesions. *J Virol* [Internet]. junio de 1985;54(3):675-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2987521>
87. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* [Internet]. marzo de 1992;79(3):328-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310805>
88. Resnick RM, Cornelissen MT, Wright DK, Eichinger GH, Fox HS, ter Schegget J, et al. Detection and typing of human papillomavirus in archival cervical cancer specimens by DNA amplification with consensus primers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 19 de septiembre de 1990;82(18):1477-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2167986>
89. Park J, Sun D, Genest DR, Trivijitsilp P, Suh I, Crum CP. Coexistence of low and high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix: morphologic progression or multiple papillomaviruses? *Gynecol Oncol* [Internet]. septiembre de 1998;70(3):386-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790792>
90. De Brot L, Pellegrini B, Moretti ST, Carraro DM, Soares FA, Rocha RM, et al. Infections with multiple high-risk HPV types are associated with high-grade and persistent low-grade intraepithelial lesions of the cervix. *Cancer* [Internet]. 21 de noviembre de 2016; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27870295>
91. Wilbur DC, Bonfiglio TA, Stoler MH. Continuity of human papillomavirus (HPV) type between neoplastic precursors and invasive cervical carcinoma. An in situ hybridization study. *Am J Surg Pathol* [Internet]. marzo de 1988;12(3):182-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2830800>
92. Trivijitsilp P, Mosher R, Sheets EE, Sun D, Crum CP. Papillary immature metaplasia (immature condyloma) of the cervix: a clinicopathologic analysis and comparison with papillary squamous carcinoma. *Hum Pathol* [Internet]. junio de 1998;29(6):641-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635687>
93. Herrero R, Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Tenorio F, de Britton RC, et al. Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population. *Cancer* [Internet]. 15 de enero de 1990;65(2):380-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295062>
94. Beral V. Reprint of «Cancer of the cervix: A sexually transmitted infection?».

- Cancer Epidemiol [Internet]. diciembre de 2015;39(6):1148-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26547359>
95. Clarke EA, Morgan RW, Newman AM. Smoking as a risk factor in cancer of the cervix: additional evidence from a case-control study. *Am J Epidemiol* [Internet]. enero de 1982;115(1):59-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7055130>
96. Campaner AB, Eras AE, Paganini CBL, Galvão MAL. The effect of cigarette smoking on cell proliferation in normal uterine cervix epithelium. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. julio de 2011;284(1):119-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20677025>
97. Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. julio de 1987;79(1):23-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3474446>
98. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, de Britton RC, Gaitan E, et al. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *Int J Epidemiol* [Internet]. marzo de 1990;19(1):4-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2351522>
99. Bennett C, Kuhn AE, Haverkos HW. Human papillomavirus and tar hypothesis for squamous cell cervical cancer. *J Biosci* [Internet]. septiembre de 2010;35(3):331-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20826942>
100. Hildesheim A, Reeves WC, Brinton LA, Lavery C, Brenes M, De La Guardia ME, et al. Association of oral contraceptive use and human papillomaviruses in invasive cervical cancers. *Int J cancer* [Internet]. 15 de mayo de 1990;45(5):860-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2159437>
101. Beral V, Hannaford P, Kay C. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 10 de diciembre de 1988;2(8624):1331-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2904052>
102. Charlton BM, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Missmer SA, Rosner BA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study. *BMJ* [Internet]. 31 de octubre de

- 2014;349:g6356. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25361731>
103. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. noviembre de 2013;22(11):1931-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24014598>
104. Chen YH, Huang LH, Chen TM. Differential effects of progestins and estrogens on long control regions of human papillomavirus types 16 and 18. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 25 de julio de 1996;224(3):651-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8713103>
105. Arbeit JM, Howley PM, Hanahan D. Chronic estrogen-induced cervical and vaginal squamous carcinogenesis in human papillomavirus type 16 transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2 de abril de 1996;93(7):2930-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8610145>
106. Spurgeon ME, Chung S-H, Lambert PF. Recurrence of cervical cancer in mice after selective estrogen receptor modulator therapy. *Am J Pathol* [Internet]. febrero de 2014;184(2):530-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418098>
107. Michelin D, Gissmann L, Street D, Potkul RK, Fisher S, Kaufmann AM, et al. Regulation of human papillomavirus type 18 in vivo: effects of estrogen and progesterone in transgenic mice. *Gynecol Oncol* [Internet]. agosto de 1997;66(2):202-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9264563>
108. Schön HJ, Grgurin M, Szekeres T, Schurz B. A new mode of treatment of human papilloma virus associated anogenital lesions using a nonsteroid estrogen analogue. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 1996;108(2):45-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8835432>
109. Brinton LA, Schairer C, Haenszel W, Stolley P, Lehman HF, Levine R, et al. Cigarette smoking and invasive cervical cancer. *JAMA* [Internet]. 20 de junio de 1986;255(23):3265-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3712678>
110. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Fasoli M, Gentile A, Tognoni G. Cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Am J Epidemiol* [Internet]. enero de

- 1986;123(1):22-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3940440>
111. Slattery ML, Robison LM, Schuman KL, French TK, Abbott TM, Overall JC, et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA* [Internet]. 17 de marzo de 1989;261(11):1593-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2918652>
112. Louie KS, Castellsague X, de Sanjose S, Herrero R, Meijer CJ, Shah K, et al. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. julio de 2011;20(7):1379-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610224>
113. Burger MP, Hollema H, Gouw AS, Pieters WJ, Quint WG. Cigarette smoking and human papillomavirus in patients with reported cervical cytological abnormality. *BMJ* [Internet]. 20 de marzo de 1993;306(6880):749-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8387842>
114. Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, Andrews AW, Kaslow RA, Lancaster WD, et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res* [Internet]. 15 de julio de 1987;47(14):3886-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3594446>
115. Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 18 de junio de 1997;89(12):868-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196253>
116. Kataja V, Syrjänen S, Yliskoski M, Hippeläinen M, Väyrynen M, Saarikoski S, et al. Risk factors associated with cervical human papillomavirus infections: a case-control study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1 de noviembre de 1993;138(9):735-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8237988>
117. Hildesheim A, Gravitt P, Schiffman MH, Kurman RJ, Barnes W, Jones S, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-income women in Washington, D.C. *Sex Transm Dis* [Internet]. 20(5):279-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235926>
118. Burk RD, Kelly P, Feldman J, Bromberg J, Vermund SH, DeHovitz JA, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is

- independent of other risk factors. *Sex Transm Dis* [Internet]. 23(4):333-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8836027>
119. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* [Internet]. octubre de 2008;43(4 Suppl):S5-25, S25.e1-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18809145>
120. Svare EI, Kjaer SK, Worm AM, Osterlind A, Moi H, Christensen RB, et al. Risk factors for HPV infection in women from sexually transmitted disease clinics: comparison between two areas with different cervical cancer incidence. *Int J cancer* [Internet]. 5 de enero de 1998;75(1):1-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426682>
121. Tay SK, Oon LLE. Prevalence of cervical human papillomavirus infection in healthy women is related to sexual behaviours and educational level: a cross-sectional study. *Int J STD AIDS* [Internet]. diciembre de 2014;25(14):1013-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24648316>
122. Hakama M, Chamberlain J, Day NE, Miller AB, Prorok PC. Evaluation of screening programmes for gynaecological cancer. *Br J Cancer* [Internet]. octubre de 1985;52(4):669-73. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4063143>
123. Control of cancer of the cervix uteri. A WHO meeting. *Bull World Health Organ* [Internet]. 1986;64(4):607-18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3490930>
124. Hakama M. Screening for cancer of the uterine cervix : from the IARC Working Group on Cervical Cancer Screening and the UICC Project Group on the Evaluation of Screening Programmes for Cancer [Internet]. Disponible en: <http://trove.nla.gov.au/work/12569543>
125. Kirk R. From ASCO-gynaecological cancer: Advances in cervical cancer screening and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. agosto de 2013;10(8):425. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774645>
126. Smith R a, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Brawley OW. Cancer Screening in the United States, 2010: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Issues in Cancer Screening. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(2):99-119.
127. Smith RA, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in

- the United States, 2013: a review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 63(2):88-105. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378235>
128. Rous P. A SARCOMA OF THE FOWL TRANSMISSIBLE BY AN AGENT SEPARABLE FROM THE TUMOR CELLS. *J Exp Med* [Internet]. 1 de abril de 1911;13(4):397-411. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19867421>
129. Shope RE, Hurst EW. INFECTIOUS PAPILLOMATOSIS OF RABBITS : WITH A NOTE ON THE HISTOPATHOLOGY. *J Exp Med* [Internet]. 31 de octubre de 1933;58(5):607-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19870219>
130. Bittner JJ. SOME POSSIBLE EFFECTS OF NURSING ON THE MAMMARY GLAND TUMOR INCIDENCE IN MICE. *Science* [Internet]. 14 de agosto de 1936;84(2172):162. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17793252>
131. GROSS L. «Spontaneous» leukemia developing in C3H mice following inoculation in infancy, with AK-leukemic extracts, or AK-embryos. *Proc Soc Exp Biol Med* [Internet]. enero de 1951;76(1):27-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14816382>
132. GROSS L. A filterable agent, recovered from Ak leukemic extracts, causing salivary gland carcinomas in C3H mice. *Proc Soc Exp Biol Med* [Internet]. junio de 1953;83(2):414-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13064287>
133. BURKITT D. A children's cancer dependent on climatic factors. *Nature* [Internet]. 21 de abril de 1962;194:232-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13874900>
134. Levine AJ. *Viruses: A Scientific American Library Book*. Macmillan; 1991.
135. EPSTEIN MA, HENLE G, ACHONG BG, BARR YM. MORPHOLOGICAL AND BIOLOGICAL STUDIES ON A VIRUS IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. *J Exp Med* [Internet]. 1 de mayo de 1965;121:761-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14278230>
136. Henle G, Henle W. Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J Bacteriol* [Internet]. marzo de 1966;91(3):1248-56. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4160230>
137. Blumberg BS, Larouzé B, London WT, Werner B, Hesser JE, Millman I, et al. The relation of infection with the hepatitis B agent to primary hepatic carcinoma. *Am J Pathol* [Internet]. diciembre de 1975;81(3):669-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/174434>
 138. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* [Internet]. febrero de 1976;36(2 pt 2):794. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/175942>
 139. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J cancer* [Internet]. 15 de mayo de 1974;13(5):650-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4367340>
 140. Boshart M, Gissmann L, Ikenberg H, Kleinheinz A, Scheurlen W, zur Hausen H. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* [Internet]. mayo de 1984;3(5):1151-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6329740>
 141. Dürst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. junio de 1983;80(12):3812-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6304740>
 142. Huebner RJ, Todaro GJ. Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. noviembre de 1969;64(3):1087-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5264139>
 143. Lane DP, Crawford L V. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature* [Internet]. 15 de marzo de 1979;278(5701):261-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/218111>
 144. Linzer DI, Levine AJ. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* [Internet]. mayo de 1979;17(1):43-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/222475>
 145. Braithwaite AW, Prives CL. p53: more research and more questions. *Cell Death Differ* [Internet]. junio de 2006;13(6):877-80. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16708075>
146. Blanpain C. Tracing the cellular origin of cancer. *Nat Cell Biol* [Internet]. febrero de 2013;15(2):126-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23334500>
147. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. abril de 1971;68(4):820-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5279523>
148. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, Weinberg RA, Rapaport JM, Albert DM, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* [Internet]. 323(6089):643-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2877398>
149. Lee WH, Bookstein R, Hong F, Young LJ, Shew JY, Lee EY. Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science* [Internet]. 13 de marzo de 1987;235(4794):1394-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3823889>
150. Tan A, Yeh S-H, Liu C-J, Cheung C, Chen P-J. Viral hepatocarcinogenesis: from infection to cancer. *Liver Int* [Internet]. febrero de 2008;28(2):175-88. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18251977>
151. Ganem D. KSHV infection and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2006;1:273-96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039116>
152. Javier RT, Butel JS. The history of tumor virology. *Cancer Res* [Internet]. 1 de octubre de 2008;68(19):7693-706. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829521>
153. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis*. 15 de diciembre de 2010;202(12):1789-99.
154. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. julio de 2007;7(7):453-9. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17597569>
155. Phister H FP. Papillomaviruses and Human Disease [Internet]. Syrjänen KJ, Gissmann L, Koss LG, editores. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1987. 1-18 p. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-71097-1>
 156. Choi YJ, Park JS. Clinical significance of human papillomavirus genotyping. J Gynecol Oncol [Internet]. 1 de marzo de 2016 [citado 15 de octubre de 2020];27(2). Disponible en: <https://ejgo.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2016.27.e21>
 157. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination - Review of Current Perspectives [Internet]. Vol. 2019, Journal of Oncology. 2019 [citado 2 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/3257939>
 158. Munoz N, Bosch FX, Sanjose S de, Herrero R, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348(6):518-27.
 159. Herrington CS. Human papillomaviruses and cervical neoplasia. I. Classification, virology, pathology, and epidemiology. J Clin Pathol [Internet]. diciembre de 1994;47(12):1066-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7876376>
 160. Chan SY, Delius H, Halpern AL, Bernard HU. Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny, and taxonomy. J Virol [Internet]. mayo de 1995;69(5):3074-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7707535>
 161. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia [Internet]. Vol. 7, Viruses. MDPI AG; 2015 [citado 15 de octubre de 2020]. p. 3863-90. Disponible en: </pmc/articles/PMC4517131/?report=abstract>
 162. Kurman RJ, Jenson AB, Lancaster WD. Papillomavirus infection of the cervix. II. Relationship to intraepithelial neoplasia based on the presence of specific viral structural proteins. Am J Surg Pathol [Internet]. enero de 1983;7(1):39-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6299124>
 163. Yemelyanova A, Gravitt PE, Ronnett BM, Rositch AF, Ogurtsova A, Seidman J,

- et al. Immunohistochemical detection of human papillomavirus capsid proteins L1 and L2 in squamous intraepithelial lesions: potential utility in diagnosis and management. *Mod Pathol* [Internet]. febrero de 2013;26(2):268-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996373>
164. Münger K. The molecular biology of cervical cancer. *J Cell Biochem Suppl* [Internet]. 1995;23:55-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8747378>
165. Akeel R-A. Identification of HPV Integration and Genomic Patterns Delineating the Clinical Landscape of Cervical Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2015;16(18):8041-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26745036>
166. Woodman CBJ, Collins SI, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* [Internet]. enero de 2007;7(1):11-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17186016>
167. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect* [Internet]. marzo de 2013;66(3):207-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23103285>
168. Cooper K, Evans M, Mount S. Biology and evolution of cervical squamous intraepithelial lesions: a hypothesis with diagnostic prognostic implications. *Adv Anat Pathol* [Internet]. julio de 2003;10(4):200-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12826825>
169. Hudelist G, Manavi M, Pischinger KID, Watkins-Riedel T, Singer CF, Kubista E, et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* [Internet]. marzo de 2004;92(3):873-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14984955>
170. Senapati R, Senapati NN, Dwibedi B. Molecular mechanisms of HPV mediated neoplastic progression. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2016;11:59. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27933097>
171. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* [Internet]. 5 de mayo de 1997;102(5A):3-8. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9217656>
172. Schneider A, Kirchhoff T, Meinhardt G, Gissmann L. Repeated evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young women with a history of normal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* [Internet]. mayo de 1992;79(5 (Pt 1)):683-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1314360>
173. de Oña M, Alvarez-Argüelles ME, Torrents M, Villa L, Rodriguez-Feijoo A, Palacio A, et al. Prevalence, evolution, and features of infection with human papillomavirus: a 15-year longitudinal study of routine screening of a women population in the north of Spain. *J Med Virol* [Internet]. abril de 2010;82(4):597-604. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166173>
174. Ho GY, Burk RD, Klein S, Kadish AS, Chang CJ, Palan P, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 20 de septiembre de 1995;87(18):1365-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7658497>
175. Trottier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL, et al. Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. marzo de 2009;18(3):854-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223559>
176. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* [Internet]. febrero de 1998;132(2):277-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9506641>
177. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 15 de julio de 2008;168(2):123-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18483125>
178. Frazer IH. Immunology of papillomavirus infection. *Curr Opin Immunol* [Internet]. agosto de 1996;8(4):484-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8794007>
179. Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology* [Internet]. 20 de febrero de 2009;384(2):410-4.

- Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18986661>
180. Stern PL, Brown M, Stacey SN, Kitchener HC, Hampson I, Abdel-Hady ES, et al. Natural HPV immunity and vaccination strategies. *J Clin Virol* [Internet]. octubre de 2000;19(1-2):57-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091148>
181. Amador-Molina A, Hernández-Valencia JF, Lamoyi E, Contreras-Paredes A, Lizano M. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses* [Internet]. 28 de octubre de 2013;5(11):2624-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24169630>
182. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* [Internet]. mayo de 2002;2(5):342-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044010>
183. de Gruijl TD, Bontkes HJ, Walboomers JM, Coursaget P, Stukart MJ, Dupuy C, et al. Immune responses against human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in a cohort study of women with cervical intraepithelial neoplasia. I. Differential T-helper and IgG responses in relation to HPV infection and disease outcome. *J Gen Virol* [Internet]. 1999;80 (Pt 2):399-408. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10073700
184. Mehlhorn G, Hautmann SK, Koch MC, Strehl JD, Hartmann A, Hilfrich R, et al. HPV16-L1-specific antibody response is associated with clinical remission of high-risk HPV-positive early dysplastic lesions. *Anticancer Res* [Internet]. septiembre de 2014;34(9):5127-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25202103>
185. Bontkes HJ, de Gruijl TD, Walboomers JM, Schiller JT, Dillner J, Helmerhorst TJ, et al. Immune responses against human papillomavirus (HPV) type 16 virus-like particles in a cohort study of women with cervical intraepithelial neoplasia. II. Systemic but not local IgA responses correlate with clearance of HPV-16. *J Gen Virol* [Internet]. febrero de 1999;80 (Pt 2):409-17. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073701>
186. Machado FA, Janssens JP, Michelin MA, Murta EFC. Immune response and

- immunotherapy in intraepithelial and invasive lesions of the uterine cervix. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;39(1):27-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22675951>
187. Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 21 de febrero de 2001;93(4):284-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181775>
188. Einstein MH, Levin MJ, Chatterjee A, Chakhtoura N, Takacs P, Catteau G, et al. Comparative humoral and cellular immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: follow-up through Month 48 in a Phase III randomized study. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2014;10(12):3455-65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25483700>
189. Lutzner MA. Papillomavirus lesions in immunodepression and immunosuppression. *Clin Dermatol* [Internet]. 3(4):165-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2850855>
190. Höpfl R, Heim K, Christensen N, Zumbach K, Wieland U, Volgger B, et al. Spontaneous regression of CIN and delayed-type hypersensitivity to HPV-16 oncoprotein E7. *Lancet (London, England)* [Internet]. 9 de diciembre de 2000;356(9246):1985-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11130532>
191. Kim KH, Greenfield WW, Cannon MJ, Coleman HN, Spencer HJ, Nakagawa M. CD4+ T-cell response against human papillomavirus type 16 E6 protein is associated with a favorable clinical trend. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. enero de 2012;61(1):63-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21842207>
192. Rensing ME, van Driel WJ, Celis E, Sette A, Brandt MP, Hartman M, et al. Occasional memory cytotoxic T-cell responses of patients with human papillomavirus type 16-positive cervical lesions against a human leukocyte antigen-A *0201-restricted E7-encoded epitope. *Cancer Res* [Internet]. 1 de febrero de 1996;56(3):582-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8564975>
193. Kim S, Chung HW, Kong HY, Lim JB. Identificaiton of Novel Immunogenic Human Papillomavirus Type 16 E7-Specific Epitopes Restricted to HLA-A*33;03

- for Cervical Cancer Immunotherapy. *Yonsei Med J* [Internet]. enero de 2017;58(1):43-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27873494>
194. Evans C, Bauer S, Grubert T, Brucker C, Baur S, Heeg K, et al. HLA-A2-restricted peripheral blood cytolytic T lymphocyte response to HPV type 16 proteins E6 and E7 from patients with neoplastic cervical lesions. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. marzo de 1996;42(3):151-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640843>
195. Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *J Infect Chemother* [Internet]. diciembre de 2012;18(6):807-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117294>
196. Nakagawa M, Stites DP, Farhat S, Sisler JR, Moss B, Kong F, et al. Cytotoxic T lymphocyte responses to E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16: relationship to cervical intraepithelial neoplasia. *J Infect Dis* [Internet]. abril de 1997;175(4):927-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9086151>
197. Nimako M, Fiander AN, Wilkinson GW, Borysiewicz LK, Man S. Human papillomavirus-specific cytotoxic T lymphocytes in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Cancer Res* [Internet]. 1 de noviembre de 1997;57(21):4855-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9354449>
198. Alexander M, Salgaller ML, Celis E, Sette A, Barnes WA, Rosenberg SA, et al. Generation of tumor-specific cytolytic T lymphocytes from peripheral blood of cervical cancer patients by in vitro stimulation with a synthetic human papillomavirus type 16 E7 epitope. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. diciembre de 1996;175(6):1586-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8987945>
199. Wang X, Moscicki A-B, Tsang L, Brockman A, Nakagawa M. Memory T cells specific for novel human papillomavirus type 16 (HPV16) E6 epitopes in women whose HPV16 infection has become undetectable. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. junio de 2008;15(6):937-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448624>
200. Melkert PW, Hopman E, van den Brule AJ, Risse EK, van Diest PJ, Bleker OP, et al.

- Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J cancer* [Internet]. 1 de abril de 1993;53(6):919-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8386137>
201. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* [Internet]. octubre de 2000;19(1-2):1-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091143>
202. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki A-B, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine* [Internet]. 22 de noviembre de 2013;31 Suppl 8:I1-31. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4062073>
203. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. marzo de 2015 [citado 30 de agosto de 2016];65(2):87-108. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651787>
204. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer* [Internet]. 15 de diciembre de 2010 [citado 10 de julio de 2014];127(12):2893-917. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21351269> <http://globocan.iarc.fr/>
205. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer* [Internet]. septiembre de 2015;51(13):1732-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26121913>
206. Matczak E. Human papillomavirus infection: an emerging problem in anal and other squamous cell cancers. *Gastroenterology* [Internet]. marzo de 2001;120(4):1046-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11231961>
207. de Sanjosé S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res* [Internet]. noviembre de 2002;89(2):201-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445660>
208. Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. *Am Fam Physician* [Internet]. 1 de octubre de 2002;66(7):1269-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12387439>

209. Skapa P, Zamecnik J, Hamsikova E, Salakova M, Smahelova J, Jandova K, et al. Human papillomavirus (HPV) profiles of vulvar lesions: possible implications for the classification of vulvar squamous cell carcinoma precursors and for the efficacy of prophylactic HPV vaccination. *Am J Surg Pathol* [Internet]. diciembre de 2007;31(12):1834-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18043037>
210. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* [Internet]. febrero de 2002;84(2):263-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11812085>
211. Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. *Obstet Gynecol* [Internet]. abril de 2009;113(4):917-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305339>
212. Diorio GJ, Giuliano AR. The Role of Human Papilloma Virus in Penile Carcinogenesis and Preneoplastic Lesions: A Potential Target for Vaccination and Treatment Strategies. *Urol Clin North Am* [Internet]. noviembre de 2016;43(4):419-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717428>
213. Syrjänen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol* [Internet]. octubre de 2002;55(10):721-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12354793>
214. Hardefeldt HA, Cox MR, Eslick GD. Association between human papillomavirus (HPV) and oesophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. junio de 2014;142(6):1119-37. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721187>
215. Meyer T, Arndt R, Christophers E, Nindl I, Stockfleth E. Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer. *Cancer Detect Prev* [Internet]. 2001;25(6):533-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12132874>
216. Wang J, Aldabagh B, Yu J, Arron ST. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. abril de 2014;70(4):621-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24629358>
217. Temin HM. Origin and General Nature of Retroviruses. En: *The Retroviridae*

- [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1992. p. 1-18. Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4615-3372-6_1
218. Coffin JM. Historical introduction to the general properties of retroviruses. En: Coffin JM, Hughes SH VH, editor. Retroviruses [Internet]. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press,; 1997. p. 1-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19376/>
219. MW C. Human retroviruses. En: Baron S, editor. Medical Microbiology [Internet]. 4th editio. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7934/>
220. Nelson PN, Carnegie PR, Martin J, Davari Ejtehadi H, Hooley P, Roden D, et al. Demystified. Human endogenous retroviruses. Mol Pathol [Internet]. febrero de 2003;56(1):11-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12560456>
221. Gonzalez-Cao M, Iduma P, Karachaliou N, Santarpia M, Blanco J, Rosell R. Human endogenous retroviruses and cancer. Cancer Biol Med [Internet]. diciembre de 2016;13(4):483-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28154780>
222. Manns A, Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. Lancet (London, England) [Internet]. 5 de junio de 1999;353(9168):1951-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10371587>
223. Gessain A. [Human retrovirus HTLV-1: descriptive and molecular epidemiology, origin, evolution, diagnosis and associated diseases]. Bull Soc Pathol Exot [Internet]. agosto de 2011;104(3):167-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796326>
224. Soriano V, Gutiérrez M. [HTLV-II]. Med Clin (Barc) [Internet]. 29 de enero de 1994;102(3):96-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8133720>
225. Roucoux DF, Murphy EL. The epidemiology and disease outcomes of human T-lymphotropic virus type II. AIDS Rev [Internet]. 6(3):144-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15595431>
226. Luciw P. Fields virology. En: Bernard N. Fields, David M. Knipe PMH, editor. Fields virology [Internet]. 3rd editio. Philadelphia : Raven Press, c1996.; 1996. p. 1881-952. Disponible en: https://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?DB=local&v1=1&ti=1,1&Search_Arg=9506967&Search_Code=0359&CNT=20&SID=1

227. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoï B, Buttò S, Butto S, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanita* [Internet]. 2010;46(1):5-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348614>
228. Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Djomand G, N’Gbichi JM, et al. The mortality and pathology of HIV infection in a west African city. *AIDS* [Internet]. diciembre de 1993;7(12):1569-79. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7904450>
229. Whittle H, Morris J, Todd J, Corrah T, Sabally S, Bangali J, et al. HIV-2-infected patients survive longer than HIV-1-infected patients. *AIDS* [Internet]. noviembre de 1994;8(11):1617-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7848600>
230. Gelderblom HR, Ozel M, Pauli G. Morphogenesis and morphology of HIV. Structure-function relations. *Arch Virol* [Internet]. 1989;106(1-2):1-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2669684>
231. Emerman M, Malim MH. HIV-1 regulatory/accessory genes: keys to unraveling viral and host cell biology. *Science* [Internet]. 19 de junio de 1998;280(5371):1880-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9632380>
232. Weiss R. Cellular receptors and viral glycoproteins involved in retrovirus entry. En: Levy JA, editor. *The Retroviridae* [Internet]. New York : Plenum Press, c1992-1995; 1993. p. 1-108. Disponible en: https://locatorplus.gov/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?v2=1&ti=1,1&SEQ=20170321105638&Search_Arg=TheRetroviridae&Search_Code=FT%2A&CNT=25&PID=LAed9DwLk6qg2WAEuj-gK48MEz&SID=1
233. Chun TW, Carruth L, Finzi D, Shen X, DiGiuseppe JA, Taylor H, et al. Quantification of latent tissue reservoirs and total body viral load in HIV-1 infection. *Nature* [Internet]. 8 de mayo de 1997;387(6629):183-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9144289>
234. Suligoï B, Raimondo M, Fanales-Belasio E, Buttò S. The epidemic of HIV infection and AIDS, promotion of testing, and innovative strategies. *Ann Ist Super Sanita* [Internet]. 2010;46(1):15-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348615>
235. Martin N, Sattentau Q. Cell-to-cell HIV-1 spread and its implications for immune

- evasion. *Curr Opin HIV AIDS* [Internet]. marzo de 2009;4(2):143-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19339954>
236. Lekkerkerker AN, van Kooyk Y, Geijtenbeek TBH. Viral piracy: HIV-1 targets dendritic cells for transmission. *Curr HIV Res* [Internet]. abril de 2006;4(2):169-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611055>
237. Pantaleo G, Graziosi C, Demarest JF, Butini L, Montroni M, Fox CH, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. *Nature* [Internet]. 25 de marzo de 1993;362(6418):355-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8455722>
238. Embretson J, Zupancic M, Ribas JL, Burke A, Racz P, Tenner-Racz K, et al. Massive covert infection of helper T lymphocytes and macrophages by HIV during the incubation period of AIDS. *Nature* [Internet]. 25 de marzo de 1993;362(6418):359-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8096068>
239. Alexaki A, Liu Y, Wigdahl B. Cellular reservoirs of HIV-1 and their role in viral persistence. *Curr HIV Res* [Internet]. septiembre de 2008;6(5):388-400. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855649>
240. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schüpbach J, Gallo RC. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* [Internet]. 4 de mayo de 1984;224(4648):506-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6324345>
241. Safai B, Groopman J, Popovic M, Schüpbach J, Sarngadharan MG, Arnett K, et al. SEROEPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF HUMAN T-LYMPHOTROPIC RETROVIRUS TYPE III IN ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME. *Lancet* [Internet]. junio de 1984 [citado 9 de abril de 2018];323(8392):1438-40. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673684919330>
242. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* [Internet]. 4 de mayo de 1984;224(4648):497-500. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6200935>
243. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. *Science* [Internet]. 4 de mayo de

- 1984;224(4648):500-3. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6200936>
244. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). 1983. *Rev Invest Clin* [Internet]. 56(2):126-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15378805>
245. Folks T, Benn S, Rabson A, Theodore T, Hoggan MD, Martin M, et al. Characterization of a continuous T-cell line susceptible to the cytopathic effects of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-associated retrovirus. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. julio de 1985;82(13):4539-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2989831>
246. Fiebig EW, Wright DJ, Rawal BD, Garrett PE, Schumacher RT, Peddada L, et al. Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. *AIDS* [Internet]. 5 de septiembre de 2003;17(13):1871-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12960819>
247. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *Am J Med* [Internet]. 19 de mayo de 1997;102(5B):117-24; discussion 125-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9845513>
248. Ling AE, Robbins KE, Brown TM, Dunmire V, Thoe SY, Wong SY, et al. Failure of routine HIV-1 tests in a case involving transmission with preseroconversion blood components during the infectious window period. *JAMA* [Internet]. 12 de julio de 2000;284(2):210-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889595>
249. Kopko PM, Fernando LP, Bonney EN, Freeman JL, Holland P V. HIV transmissions from a window-period platelet donation. *Am J Clin Pathol* [Internet]. octubre de 2001;116(4):562-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11601141>
250. Lindbäck S, Thorstensson R, Karlsson AC, von Sydow M, Flamholc L, Blaxhult A, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection and duration of follow-up after HIV exposure. Karolinska Institute Primary HIV Infection Study Group. *AIDS* [Internet]. 20 de octubre de 2000;14(15):2333-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11089621>

251. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis* [Internet]. 15 de octubre de 2010;202 Suppl:S270-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20846033>
252. Daskalakis D. HIV diagnostic testing: evolving technology and testing strategies. *Top Antivir Med* [Internet]. 19(1):18-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21852712>
253. Nguyen KA, Busch MP. Evolving strategies for diagnosing human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* [Internet]. noviembre de 2000;109(7):595-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11063965>
254. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* [Internet]. 24 de mayo de 2002;16(8):1119-29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12004270>
255. Little SJ, McLean AR, Spina CA, Richman DD, Havlir D V. Viral dynamics of acute HIV-1 infection. *J Exp Med* [Internet]. 20 de septiembre de 1999;190(6):841-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10499922>
256. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2 de julio de 1998;339(1):33-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9647878>
257. Tebourski F, Slim A, Elgaaied A. The significance of combining World Health Organization and Center for Disease Control criteria to resolve indeterminate human immunodeficiency virus type-1 Western blot results. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. enero de 2004;48(1):59-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14761723>
258. Buttò S, Suligo B, Fanales-Belasio E, Raimondo M. Laboratory diagnostics for HIV infection. *Ann Ist Super Sanita* [Internet]. 2010;46(1):24-33. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348616>
259. García F, Álvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. [Laboratory diagnosis of HIV infection, viral tropism and resistance to antiretrovirals]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. abril de 2011;29(4):297-307. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21345534>
260. Weber B. Screening of HIV infection: role of molecular and immunological assays.

- Expert Rev Mol Diagn [Internet]. mayo de 2006;6(3):399-411. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16706742>
261. Buttò S, Raimondo M, Fanales-Belasio E, Suligoi B. Suggested strategies for the laboratory diagnosis of HIV infection in Italy. *Ann Ist Super Sanita* [Internet]. 2010;46(1):34-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20348617>
262. Korenromp EL, Williams BG, Schmid GP, Dye C. Clinical prognostic value of RNA viral load and CD4 cell counts during untreated HIV-1 infection--a quantitative review. *PLoS One* [Internet]. 17 de junio de 2009;4(6):e5950. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19536329>
263. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. [Internet]. [citado 10 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
264. Hirsch MS, Günthard HF, Schapiro JM, Brun-Vézinet F, Clotet B, Hammer SM, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Top HIV Med* [Internet]. 16(3):266-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19856548>
265. Syndrome WA. WHO/CDC case definition for AIDS. *Wkly Epidemiol Rec*. 1986;61:69-76.
266. Centers for Disease Control (CDC). Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 23 de mayo de 1986;35(20):334-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3010072>
267. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection. *N Engl J Med* [Internet]. 9 de enero de 1986 [citado 16 de marzo de 2020];314(2):131-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2934633>
268. Interim proposal for a WHO Staging System for HIV infection and Disease. *Relev Epidemiol Hebd* [Internet]. 20 de julio de 1990;65(29):221-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1974812>

269. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* [Internet]. 18 de diciembre de 1992;41(RR-17):1-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1361652>
270. Stein DS, Korvick JA, Vermund SH. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: a review. *J Infect Dis* [Internet]. febrero de 1992;165(2):352-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1346152>
271. Bennett JE (John E, Dolin R, Blaser MJ, Douglas RG (Robert G. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases [Internet]. Vol. 8, Elsevier Health Sciences. 2015 [citado 15 de mayo de 2017]. 3904 p. Disponible en: https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=73pYBAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Microsporidia+Principles+and+practice+of+infectious+diseases&ots=UYkndDZvm5&sig=ym91TeQZfiSjjUcv7scSqwNNg34&redir_esc=y#v=onepage&q=Microsporidia&f=false
272. O'Connell KA, Bailey JR, Blankson JN. Elucidating the elite: mechanisms of control in HIV-1 infection. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. diciembre de 2009;30(12):631-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837464>
273. Blankson JN. Control of HIV-1 replication in elite suppressors. *Discov Med* [Internet]. marzo de 2010;9(46):261-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350494>
274. Saksena NK, Rodes B, Wang B, Soriano V. Elite HIV controllers: myth or reality? *AIDS Rev* [Internet]. 9(4):195-207. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18219363>
275. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet (London, England)* [Internet]. 9 de marzo de 1985;1(8428):537-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2857899>
276. Poli G, Pantaleo G, Fauci AS. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* [Internet]. agosto de 1993;17 Suppl 1:S224-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8104513>

277. Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. *Science* [Internet]. 12 de noviembre de 1993;262(5136):1011-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8235617>
278. Frost SD, McLean AR. Germinal centre destruction as a major pathway of HIV pathogenesis. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. marzo de 1994;7(3):236-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7906301>
279. Nuovo GJ, Becker J, Burk MW, Margiotta M, Fuhrer J, Steigbigel RT. In situ detection of PCR-amplified HIV-1 nucleic acids in lymph nodes and peripheral blood in patients with asymptomatic HIV-1 infection and advanced-stage AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. septiembre de 1994;7(9):916-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7914231>
280. Vanhems P, Allard R, Cooper DA, Perrin L, Vizzard J, Hirschel B, et al. Acute human immunodeficiency virus type 1 disease as a mononucleosis-like illness: is the diagnosis too restrictive? *Clin Infect Dis* [Internet]. mayo de 1997;24(5):965-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9142802>
281. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 4 de abril de 1991;324(14):954-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1900576>
282. Daar ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of viremia in patients with primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* [Internet]. 4 de abril de 1991;324(14):961-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1823118>
283. Kaufmann GR, Cunningham P, Kelleher AD, Zaunders J, Carr A, Vizzard J, et al. Patterns of viral dynamics during primary human immunodeficiency virus type 1 infection. The Sydney Primary HIV Infection Study Group. *J Infect Dis* [Internet]. diciembre de 1998;178(6):1812-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9815241>
284. Easterbrook PJ. Non-progression in HIV infection. *AIDS* [Internet]. agosto de 1994;8(8):1179-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7832923>
285. Hogervorst E, Jurriaans S, de Wolf F, van Wijk A, Wiersma A, Valk M, et al.

- Predictors for non- and slow progression in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection: low viral RNA copy numbers in serum and maintenance of high HIV-1 p24-specific but not V3-specific antibody levels. *J Infect Dis* [Internet]. abril de 1995;171(4):811-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7706807>
286. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* [Internet]. 15 de abril de 1995;122(8):573-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7887550>
287. Herbeck JT, Müller V, Maust BS, Ledergerber B, Torti C, Di Giambenedetto S, et al. Is the virulence of HIV changing? A meta-analysis of trends in prognostic markers of HIV disease progression and transmission. *AIDS* [Internet]. 14 de enero de 2012;26(2):193-205. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22089381>
288. Crum-Cianflone N, Eberly L, Zhang Y, Ganesan A, Weintrob A, Marconi V, et al. Is HIV becoming more virulent? Initial CD4 cell counts among HIV seroconverters during the course of the HIV epidemic: 1985-2007. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de mayo de 2009;48(9):1285-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19309306>
289. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* [Internet]. 15 de marzo de 1996;271(5255):1582-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8599114>
290. Petravac J, Ellenberg P, Chan M-L, Paukovics G, Smyth RP, Mak J, et al. Intracellular dynamics of HIV infection. *J Virol* [Internet]. enero de 2014;88(2):1113-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24198427>
291. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature* [Internet]. 16 de marzo de 1989;338(6212):251-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2922052>
292. Goedert JJ, Biggar RJ, Weiss SH, Eyster ME, Melbye M, Wilson S, et al. Three-year incidence of AIDS in five cohorts of HTLV-III-infected risk group members.

- Science [Internet]. 28 de febrero de 1986;231(4741):992-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3003917>
293. Ward JW, Deppe DA, Samson S, Perkins H, Holland P, Fernando L, et al. Risk of human immunodeficiency virus infection from blood donors who later developed the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* [Internet]. enero de 1987;106(1):61-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3789579>
294. Muñoz A, Wang MC, Bass S, Taylor JM, Kingsley LA, Chmiel JS, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-free time after human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *Am J Epidemiol* [Internet]. septiembre de 1989;130(3):530-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2669471>
295. Kalbfleisch JD, Lawless JF. Estimating the incubation period for AIDS patients. *Nature* [Internet]. 9 de junio de 1988;333(6173):504-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3374598>
296. Clifford GM, Franceschi S. Cancer risk in HIV-infected persons: influence of CD4(+) count. *Future Oncol* [Internet]. junio de 2009;5(5):669-78. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19519206>
297. Centers for Disease Control (CDC). Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Suppl* [Internet]. 14 de agosto de 1987;36(1):1S-15S. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3039334>
298. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised surveillance case definition for HIV infection--United States, 2014. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* [Internet]. 11 de abril de 2014;63(RR-03):1-10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717910>
299. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT, et al. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years--United States, 2008. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* [Internet]. 5 de diciembre de 2008;57(RR-10):1-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052530>

300. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock T V, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* [Internet]. 6 de noviembre de 1997;337(19):1343-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9358128>
301. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 117: Gynecologic care for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* [Internet]. diciembre de 2010;116(6):1492-509. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21099636>
302. Bhattacharya D, Bohannon B, Clarke D, Edwards KM, Esbenshade JC, Flynn P, et al. Recommendations from the National Institutes of Health [Internet]. 2019 [citado 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov>
303. UNAIDS DATA 2020 [Internet]. 2020 [citado 19 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf
304. UNAIDS. Global Report:UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2012. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2012.
305. Kirtley S, Chien P. Women out loud: how women living with HIV will help the world end AIDS. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013.
306. The Henry J. Kaiser Family Foundation. HIV/AIDS Policy Fact Sheet. The Global HIV/AIDS Epidemic. December2012. [Internet]. [citado 10 de abril de 2018]. Disponible en: <http://www.kff.org/hivaids/upload/303017.pdf>.
307. 2012 UNAIDS World AIDS Day Global Factsheet [Internet]. [citado 10 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/20121120_FactSheet_Global_en.pdf
308. Hessel NA, Seaberg EC, Preston-Martin S, Massad LS, Sacks HS, Silver S, et al. Cancer risk among participants in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1 de agosto de 2004;36(4):978-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15220706>
309. Cooley TP, Hirschhorn LR, O'Keane JC. Kaposi's sarcoma in women with AIDS. *AIDS* [Internet]. septiembre de 1996;10(11):1221-5. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8883583>
310. Franzetti M, Adorni F, Parravicini C, Vergani B, Antinori S, Milazzo L, et al. Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: a single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1 de abril de 2013;62(4):414-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23274934>
311. Sun XW, Ellerbrock T V, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* [Internet]. mayo de 1995;85(5 Pt 1):680-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7724095>
312. Vermund SH, Kelley KF, Klein RS, Feingold AR, Schreiber K, Munk G, 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* [Internet]. agosto de 1991;165(2):392-400. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1651648>
313. Hillemanns P, Ellerbrock T V, McPhillips S, Dole P, Alperstein S, Johnson D, et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cytologic abnormalities in HIV-seropositive women. *AIDS* [Internet]. diciembre de 1996;10(14):1641-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8970684>
314. Laga M, Icenogle JP, Marsella R, Manoka AT, Nzila N, Ryder RW, et al. Genital papillomavirus infection and cervical dysplasia--opportunistic complications of HIV infection. *Int J cancer* [Internet]. 2 de enero de 1992;50(1):45-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309459>
315. Chiasson MA, Ellerbrock T V, Bush TJ, Sun XW, Wright TC. Increased prevalence of vulvovaginal condyloma and vulvar intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* [Internet]. mayo de 1997;89(5 Pt 1):690-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166302>
316. Kreiss JK, Kiviat NB, Plummer FA, Roberts PL, Waiyaki P, Ngugi E, et al. Human immunodeficiency virus, human papillomavirus, and cervical intraepithelial neoplasia in Nairobi prostitutes. *Sex Transm Dis* [Internet]. 19(1):54-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1313992>

317. Wright TC, Koulos J, Schnoll F, Swanbeck J, Ellerbrock T V, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with the human immunodeficiency virus: outcome after loop electrosurgical excision. *Gynecol Oncol* [Internet]. noviembre de 1994;55(2):253-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7959293>
318. Williams AB, Darragh TM, Vranizan K, Ochia C, Moss AR, Palefsky JM. Anal and cervical human papillomavirus infection and risk of anal and cervical epithelial abnormalities in human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* [Internet]. febrero de 1994;83(2):205-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8290181>
319. Korn AP, Landers D V. Gynecologic disease in women infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* [Internet]. 1 de agosto de 1995;9(4):361-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7600103>
320. Carpenter CC, Mayer KH, Stein MD, Leibman BD, Fisher A, Fiore TC. Human immunodeficiency virus infection in North American women: experience with 200 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. septiembre de 1991;70(5):307-25. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1921705>
321. Clark RA, Brandon W, Dumestre J, Pindaro C. Clinical manifestations of infection with the human immunodeficiency virus in women in Louisiana. *Clin Infect Dis* [Internet]. agosto de 1993;17(2):165-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8399861>
322. Sha BE, Benson CA, Pottage JC, Urbanski PA, Daugherty SR, Kessler HA. HIV infection in women: an observational study of clinical characteristics, disease progression, and survival for a cohort of women in Chicago. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* [Internet]. 15 de abril de 1995;8(5):486-95. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7697446>
323. Massad LS, Riestter KA, Anastos KM, Fruchter RG, Palefsky JM, Burk RD, et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1 de mayo de 1999;21(1):33-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235512>

324. Araújo ACL, Carvalho NO, Teixeira NC, Souza TT, Murta ED, Faria IM, et al. Incidence of cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of HIV-infected women. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. junio de 2012;117(3):211-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22445392>
325. Fuller C, Clark RA, Kissinger P, Abdalian SE. Clinical manifestations of infection with human immunodeficiency virus among adolescents in Louisiana. *J Adolesc Health* [Internet]. junio de 1996;18(6):422-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8803734>
326. 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* [Internet]. 18 de agosto de 2000 [citado 13 de febrero de 2016];14(12):1775-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10985315>
327. Maiman M, Tarricone N, Vieira J, Suarez J, Serur E, Boyce JG. Colposcopic evaluation of human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* [Internet]. julio de 1991;78(1):84-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1675456>
328. Luque AE, Demeter LM, Reichman RC. Association of human papillomavirus infection and disease with magnitude of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA plasma level among women with HIV-1 infection. *J Infect Dis* [Internet]. junio de 1999;179(6):1405-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228061>
329. Wright TC, Ellerbrock T V, Chiasson MA, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. *Obstet Gynecol* [Internet]. octubre de 1994;84(4):591-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8090399>
330. Centers for Disease Control (CDC). Risk for cervical disease in HIV-infected women--New York City. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 30 de noviembre de 1990;39(47):846-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2172758>

331. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, Cu-Uvin S, Schuman P, Duerr A, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* [Internet]. 15 de septiembre de 2001;184(6):682-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11517428>
332. Belafsky P, Clark RA, Kissinger P, Torres J. Natural history of low-grade squamous intraepithelial lesions in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* [Internet]. 15 de abril de 1996;11(5):511-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8605598>
333. Olaitan A, Mocroft A, McCarthy K, Phillips A, Reid W, Johnson M. Cervical abnormality and sexually transmitted disease screening in human immunodeficiency virus-positive women. *Obstet Gynecol* [Internet]. enero de 1997;89(1):71-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8990441>
334. Six C, Heard I, Bergeron C, Orth G, Poveda JD, Zagury P, et al. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *AIDS* [Internet]. 18 de junio de 1998;12(9):1047-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9662202>
335. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA* [Internet]. 25 de julio de 2012;308(4):362-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820789>
336. Massad LS, Ahdieh L, Benning L, Minkoff H, Greenblatt RM, Watts H, et al. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 15 de agosto de 2001;27(5):432-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11511819>
337. Nappi L, Carriero C, Bettocchi S, Herrero J, Vimercati A, Putignano G. Cervical squamous intraepithelial lesions of low-grade in HIV-infected women: recurrence, persistence, and progression, in treated and untreated women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1 de agosto de 2005;121(2):226-32. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16054967>
338. Kietpeerakool C, Srisomboon J. Safety of the loop electrosurgical excision procedure in women with early invasive cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. octubre de 2006;95(1):54-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16762356>
339. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Levine PA, Arrastia CD, Sedlis A. Recurrent cervical intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* [Internet]. agosto de 1993;82(2):170-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8101644>
340. Maiman M, Fruchter RG, Clark M, Arrastia CD, Matthews R, Gates EJ. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol* [Internet]. enero de 1997;89(1):76-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8990442>
341. D'Souza G, Jing Y, Strickler H, Silverberg M, Engels E, Bosch R, et al. Cervical cancer epidemiology among HIV-infected women in North America. *Infect Agent Cancer* [Internet]. 2010;5. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70304105%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/1750-9378-5-S1-A9%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=17509378&id=doi:10.1186/1750-9378-5-S1-A9&atitle=Cervical+cancer+epidemiology>
342. Maiman M, Fruchter RG, Serur E, Remy JC, Feuer G, Boyce J. Human immunodeficiency virus infection and cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* [Internet]. septiembre de 1990;38(3):377-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2227552>
343. Heard I, Schmitz V, Costagliola D, Orth G, Kazatchkine MD. Early regression of cervical lesions in HIV-seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 20 de agosto de 1998;12(12):1459-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9727566>
344. Lillo FB, Ferrari D, Veglia F, Origoni M, Grasso MA, Lodini S, et al. Human papillomavirus infection and associated cervical disease in human immunodeficiency virus-infected women: effect of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 1 de septiembre de 2001;184(5):547-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11494160>

345. Fife KH, Wu JW, Squires KE, Watts DH, Andersen JW, Brown DR. Prevalence and persistence of cervical human papillomavirus infection in HIV-positive women initiating highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1 de julio de 2009;51(3):274-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387354>
346. Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Schuman PC, Klein RS, Shah K V., et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on human papillomavirus clearance and cervical cytology. *Obstet Gynecol* [Internet]. enero de 2009 [citado 25 de mayo de 2020];113(1):26-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104356>
347. Jamieson DJ, Duerr A, Burk R, Klein RS, Paramsothy P, Schuman P, et al. Characterization of genital human papillomavirus infection in women who have or who are at risk of having HIV infection. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. enero de 2002;186(1):21-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11810079>
348. Heard I, Potard V, Costagliola D. Limited impact of immunosuppression and HAART on the incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-positive women. *Antivir Ther* [Internet]. 2006;11(8):1091-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17302379>
349. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents—April 10, 2009. Department of Health and Human Services. [Internet]. [citado 21 de abril de 2013]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov>.
350. Ellerbrock T V, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* [Internet]. 23 de febrero de 2000;283(8):1031-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10697063>
351. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports* [Internet]. 17 de diciembre de 2010;59(RR-12):1-110. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160459>
352. Holcomb K, Abulafia O, Matthews RP, Chapman JE, Borges A, Lee YC, et al. The

- significance of ASCUS cytology in HIV-positive women. *Gynecol Oncol* [Internet]. octubre de 1999;75(1):118-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10502437>
353. Duerr A, Paramsothy P, Jamieson DJ, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S, et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de marzo de 2006;42(6):855-61. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16477565>
354. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* [Internet]. 1 de febrero de 2001;183(3):383-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11133369>
355. Conley LJ, Ellerbrock T V, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 12 de enero de 2002;359(9301):108-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11809252>
356. Massad LS, D'Souza G, Tian F, Minkoff H, Cohen M, Wright RL, et al. Negative predictive value of pap testing: implications for screening intervals for women with human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* [Internet]. octubre de 2012;120(4):791-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22996096>
357. Massad LS, Xie X, Greenblatt RM, Minkoff H, Sanchez-Keeland L, Watts DH, et al. Effect of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and incidence of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* [Internet]. marzo de 2012;119(3):582-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22353957>
358. Friedland GH, Saltzman B, Vileno J, Freeman K, Schrager LK, Klein RS. Survival differences in patients with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1991;4(2):144-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1987352>
359. Rothenberg R, Woelfel M, Stoneburner R, Milberg J, Parker R, Truman B. Survival with the acquired immunodeficiency syndrome. Experience with 5833 cases in New York City. *N Engl J Med* [Internet]. 19 de noviembre de 1987;317(21):1297-302. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3500409>

360. Chaisson RE, Keruly JC, Moore RD. Race, sex, drug use, and progression of human immunodeficiency virus disease. *N Engl J Med* [Internet]. 21 de septiembre de 1995;333(12):751-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7643881>
361. Melnick SL, Sherer R, Louis TA, Hillman D, Rodriguez EM, Lackman C, et al. Survival and disease progression according to gender of patients with HIV infection. The Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA* [Internet]. 28 de diciembre de 1994;272(24):1915-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7990243>
362. FLANIGAN TP, IMAM N, LANGE N, FIORE T, HOY J, STEIN M, et al. Decline of CD4 Lymphocyte Counts From the Time of Seroconversion in HIV-Positive Women. *J Women's Heal* [Internet]. enero de 1992;1(3):231-4. Disponible en: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/jwh.1992.1.231>
363. Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. Are there gender differences in starting protease inhibitors, HAART, and disease progression despite equal access to care? *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 15 de agosto de 2000;24(5):475-82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11035619>
364. Moore AL, Sabin CA, Johnson MA, Phillips AN. Gender and clinical outcomes after starting highly active antiretroviral treatment: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1 de febrero de 2002;29(2):197-202. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832692>
365. Farzadegan H, Hoover DR, Astemborski J, Lyles CM, Margolick JB, Markham RB, et al. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. *Lancet* (London, England) [Internet]. 7 de noviembre de 1998;352(9139):1510-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9820299>
366. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis* [Internet]. septiembre de 1999;180(3):666-72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10438353>
367. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* [Internet]. 8 de marzo de 2001;344(10):720-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11236775>

368. Evans JS, Nims T, Cooley J, Bradley W, Jagodzinski L, Zhou S, et al. Serum levels of virus burden in early-stage human immunodeficiency virus type 1 disease in women. *J Infect Dis* [Internet]. abril de 1997;175(4):795-800. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9086132>
369. Junghans C, Ledergerber B, Chan P, Weber R, Egger M. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 13 de febrero de 1999;353(9152):589; author reply 590-1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10029004>
370. Moroni M. Sex differences in HIV-1 viral load and progression to AIDS. ICONA Study Group. Italian cohort of HIV-1 positive individuals. *Lancet* (London, England) [Internet]. 13 de febrero de 1999;353(9152):589-90; author reply 590-1. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10029005>
371. Moore RD, Cheever L, Keruly JC, Chaisson RE. Lack of sex difference in CD4 to HIV-1 RNA viral load ratio. *Lancet* (London, England) [Internet]. 6 de febrero de 1999;353(9151):463-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9989720>
372. Anastos K, Gange SJ, Lau B, Weiser B, Detels R, Giorgi J V, et al. Association of race and gender with HIV-1 RNA levels and immunologic progression. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1 de julio de 2000;24(3):218-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10969345>
373. Finkel DG, John G, Holland B, Slim J, Smith SM. Women have a greater immunological response to effective virological HIV-1 therapy. *AIDS* [Internet]. 5 de septiembre de 2003;17(13):2009-11. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12960846>
374. Giordano TP, Wright JA, Hasan MQ, White AC, Graviss EA, Visnegarwala F. Do sex and race/ethnicity influence CD4 cell response in patients who achieve virologic suppression during antiretroviral therapy? *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de agosto de 2003;37(3):433-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12884169>
375. Moore AL, Kirk O, Johnson AM, Katlama C, Blaxhult A, Dietrich M, et al. Virologic, immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy: the gender issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1 de abril de 2003;32(4):452-61. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12640206>
376. Clark RA, Squires KE. Gender-specific considerations in the antiretroviral management of HIV-infected women. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. abril de 2005;3(2):213-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15918779>
377. Clark R. Sex Differences in Antiretroviral Therapy-Associated Intolerance and Adverse Events. *Drug Saf* [Internet]. 2005;28(12):1075-83. Disponible en: <http://link.springer.com/10.2165/00002018-200528120-00003>
378. Umeh OC, Currier JS. Sex differences in pharmacokinetics and toxicity of antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. abril de 2006;2(2):273-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16866613>
379. Ofotokun I, Pomeroy C. Sex differences in adverse reactions to antiretroviral drugs. *Top HIV Med* [Internet]. 11(2):55-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717043>
380. Hodder S, Arasteh K, De Wet J, Gathe J, Gold J, Kumar P, et al. Effect of gender and race on the week 48 findings in treatment-naïve, HIV-1-infected patients enrolled in the randomized, phase III trials ECHO and THRIVE. *HIV Med* [Internet]. agosto de 2012;13(7):406-15. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22416849>
381. Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D, Zorrilla CD, Feinberg J, Ryan R, et al. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 21 de septiembre de 2010;153(6):349-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20855799>
382. Moyle G. Metabolic issues associated with protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1 de junio de 2007;45 Suppl 1:S19-26. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17525687>
383. Dubé MP, Stein JH, Aberg JA, Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Tashima KT, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de septiembre de 2003;37(5):613-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12942391>

384. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* [Internet]. 30 de enero de 2008;22(3):395-402. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18195566>
385. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. CLINICAL Review #: low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. diciembre de 2007;92(12):4522-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17925333>
386. Anastos K, Lu D, Shi O, Mulligan K, Tien PC, Freeman R, et al. The association of bone mineral density with HIV infection and antiretroviral treatment in women. *Antivir Ther* [Internet]. 2007;12(7):1049-58. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18018763>
387. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* [Internet]. 14 de noviembre de 2006;20(17):2165-74. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086056>
388. Tien PC, Barrón Y, Justman JE, Hyman C, Cohen MH, Young M, et al. Antiretroviral therapies associated with lipoatrophy in HIV-infected women. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. mayo de 2007;21(5):297-305. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17518522>
389. Tien PC, Schneider MFE, Cole SR, Levine AM, Cohen M, DeHovitz J, et al. Antiretroviral therapy exposure and insulin resistance in the Women's Interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1 de diciembre de 2008;49(4):369-76. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19186350>
390. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett AR, Gange SJ, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis* [Internet]. 15 de febrero de 2011;203(4):452-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21220772>
391. George E, Lucas GM, Nadkarni GN, Fine DM, Moore R, Atta MG. Kidney function and the risk of cardiovascular events in HIV-1-infected patients. *AIDS* [Internet]. 28 de enero de 2010;24(3):387-94. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20019575>
392. Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Tien PC, Karim R, Cohen MH, et al. Pre-existing albuminuria predicts AIDS and non-AIDS mortality in women initiating antiretroviral therapy. *Antivir Ther* [Internet]. 2011;16(4):591-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21685547>
393. Estrella MM, Parekh RS, Abraham A, Astor BC, Szczech LA, Anastos K, et al. The impact of kidney function at highly active antiretroviral therapy initiation on mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. octubre de 2010;55(2):217-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581688>
394. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Lindegren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* [Internet]. abril de 2000;30 Suppl 1:S5-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10770911>
395. Phillips AN, Antunes F, Stergious G, Ranki A, Jensen GF, Bentwich Z, et al. A sex comparison of rates of new AIDS-defining disease and death in 2554 AIDS cases. AIDS in Europe Study Group. *AIDS* [Internet]. junio de 1994;8(6):831-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8086143>
396. Campisi G, Pizzo G, Mancuso S, Margiotta V. Gender differences in human immunodeficiency virus-related oral lesions: an Italian study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. mayo de 2001;91(5):546-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346733>
397. Triantos D, Porter SR, Scully C, Teo CG. Oral hairy leukoplakia: clinicopathologic features, pathogenesis, diagnosis, and clinical significance. *Clin Infect Dis* [Internet]. diciembre de 1997;25(6):1392-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431384>
398. Shiboski CH, Hilton JF, Greenspan D, Westenhouse JL, Derish P, Vranizan K, et al. HIV-related oral manifestations in two cohorts of women in San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. septiembre de 1994;7(9):964-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7914233>
399. Shiboski CH. Epidemiology of HIV-related oral manifestations in women: a review.

- Oral Dis [Internet]. mayo de 1997;3 Suppl 1:S18-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9456651>
400. McGarvey ME, Tulpule A, Cai J, Zheng T, Masood R, Espina B, et al. Emerging treatments for epidemic (AIDS-related) Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol* [Internet]. septiembre de 1998;10(5):413-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9800111>
401. Jie C, Tulpule A, Zheng T, Masood R, Espina B, Gill PS. Treatment of epidemic (AIDS-related) Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol* [Internet]. septiembre de 1997;9(5):433-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9327221>
402. Smith C, Lilly S, Mann KP, Livingston E, Myers S, Lyerly HK, et al. AIDS-related malignancies. *Ann Med* [Internet]. agosto de 1998;30(4):323-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9783831>
403. Kaposi's sarcoma and its management in AIDS patients. Recommendations from a Scandinavian Study Group. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 1997;29(1):3-12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112290>
404. Beral V, Peterman TA, Berkelman RL, Jaffe HW. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* (London, England) [Internet]. 20 de enero de 1990;335(8682):123-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1967430>
405. Serraino D, Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. HIV transmission and Kaposi's sarcoma among European women. *AIDS* [Internet]. agosto de 1995;9(8):971-3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7576336>
406. Albrecht H, Helm EB, Plettenberg A, Emminger C, Heise W, Schwartländer B, et al. Kaposi's sarcoma in HIV infected women in Germany: more evidence for sexual transmission. A report of 10 cases and review of the literature. *Genitourin Med* [Internet]. diciembre de 1994;70(6):394-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7705856>
407. Nasti G, Serraino D, Ridolfo A, Antinori A, Rizzardini G, Zeroli C, et al. AIDS-associated Kaposi's sarcoma is more aggressive in women: a study of 54 patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* [Internet]. 1 de abril de 1999;20(4):337-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096577>
408. Heard I, Jeannel D, Bergeron C, Saada M, Henrion R, Kazatchkine MD. Lack of

- behavioural risk factors for squamous intraepithelial lesions (SIL) in HIV-infected women. *Int J STD AIDS* [Internet]. junio de 1997;8(6):388-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9179650>
409. Feingold AR, Vermund SH, Burk RD, Kelley KF, Schragger LK, Schreiber K, et al. Cervical cytologic abnormalities and papillomavirus in women infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 1990;3(9):896-903. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2166784>
410. Smith JR, Kitchen VS, Botcherby M, Hepburn M, Wells C, Gor D, et al. Is HIV infection associated with an increase in the prevalence of cervical neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* [Internet]. febrero de 1993;100(2):149-53. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8476807>
411. Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Köchel H, Kupsch E, et al. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J cancer* [Internet]. 15 de junio de 1994;57(6):836-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7911455>
412. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol* [Internet]. marzo de 1996;87(3):338-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8598951>
413. Ahmed SM, Al-Doujaily H, Johnson MA, Kitchen V, Reid WM, Poulter LW. Immunity in the female lower genital tract and the impact of HIV infection. *Scand J Immunol* [Internet]. 54(1-2):225-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11439171>
414. Minkoff H, Feldman J, DeHovitz J, Landesman S, Burk R. A longitudinal study of human papillomavirus carriage in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-uninfected women. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. mayo de 1998;178(5):982-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609571>
415. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, et al. Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 3 de febrero de 1999;91(3):226-36. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10037100>
416. Cardillo M, Hagan R, Abadi J, Abadi MA. CD4 T-cell count, viral load, and squamous intraepithelial lesions in women infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer* [Internet]. 25 de abril de 2001;93(2):111-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309776>
417. Rojansky N, Anteby SO. Gynecological neoplasias in the patient with HIV infection. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. noviembre de 1996;51(11):679-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8914160>
418. Helfgott A, Eriksen N, Bundrick CM, Lorimor R, Van Eckhout B. Vaginal infections in human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. agosto de 2000;183(2):347-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10942468>
419. Hessol NA, Kalinowski A, Benning L, Mullen J, Young M, Palella F, et al. Mortality among participants in the Multicenter AIDS Cohort Study and the Women's Interagency HIV Study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de enero de 2007;44(2):287-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17173233>
420. Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, Quinn TC, Veronese F, Greenblatt RM. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de agosto de 2002;35(3):313-22. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115098>
421. Cohen M, Deamant C, Barkan S, Richardson J, Young M, Holman S, et al. Domestic violence and childhood sexual abuse in HIV-infected women and women at risk for HIV. *Am J Public Health* [Internet]. abril de 2000;90(4):560-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10754970>
422. Feldman JG, Minkoff H, Schneider MF, Gange SJ, Cohen M, Watts DH, et al. Association of cigarette smoking with HIV prognosis among women in the HAART era: a report from the women's interagency HIV study. *Am J Public Health* [Internet]. junio de 2006;96(6):1060-5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670229>
423. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki A-B, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Cancer J Clin*. 1 de noviembre de 2002;52(6):342-62.

424. Collection devices for obtaining cervical cytology samples - Martin-Hirsch, PPL - 2000 | Cochrane Library [Internet]. [citado 19 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001036/full>
425. Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG, Corkill ME, McIntosh KM, Inhorn SL. Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* [Internet]. agosto de 1997 [citado 19 de marzo de 2020];90(2):278-84. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9241308>
426. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf J-J, Da Silva D, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology* [Internet]. diciembre de 2008;19(6):342-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19040546>
427. Wetcho T, Rattanaburi A, Kanjanapradit K. Quality of tissue from punch biopsy forceps vs. round loop electrode in colposcopically directed biopsy: a randomized controlled trial. *J Gynecol Oncol* [Internet]. julio de 2018;29(4):e52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29770623>
428. Bulten J, Horvat R, Jordan J, Herbert A, Wiener H, Arbyn M. European guidelines for quality assurance in cervical histopathology. *Acta Oncol* [Internet]. junio de 2011;50(5):611-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21314297>
429. Bradbeer C. Is infection with HIV a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia? *Lancet (London, England)* [Internet]. 28 de noviembre de 1987;2(8570):1277-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2890889>
430. Papillomavirus Infections in Human Pathology by Syrjänen, Kari J.; Syrjänen, Stina M.: New (2000) | RavenstoneBooks [Internet]. [citado 23 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.abebooks.com/servlet/BookDetailsPL?bi=30609232475&cm_sp=rec-_pd_hw_i_1_-_bdp&reftag=pd_hw_i_1
431. Chalermchokcharoenkit A, Chayachinda C, Thamkhantho M, Komoltri C. Prevalence and cumulative incidence of abnormal cervical cytology among HIV-infected Thai women: a 5.5-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 7 de enero de 2011;11:8. Disponible en:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21211065>
432. Omar T, Schwartz S, Hanrahan C, Modisenyane T, Tshabangu N, Golub JE, et al. Progression and regression of premalignant cervical lesions in HIV-infected women from Soweto: A prospective cohort. *AIDS* [Internet]. 2 de enero de 2011 [citado 20 de octubre de 2020];25(1):87-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21076276/>
433. Branca M, Garbuglia AR, Benedetto A, Cappiello T, Leoncini L, Migliore G, et al. Factors predicting the persistence of genital human papillomavirus infections and PAP smear abnormality in HIV-positive and HIV-negative women during prospective follow-up. *Int J STD AIDS* [Internet]. 1 de junio de 2003 [citado 20 de octubre de 2020];14(6):417-25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12816671/>
434. Stewart Massad L, Xie X, D'Souza G, Darragh TM, Minkoff H, Wright R, et al. Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1 de mayo de 2015 [citado 20 de octubre de 2020];212(5):606.e1-606.e8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25499260/>
435. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C, Barlow P, De Marchin J, Feoli F, et al. Sustained viral suppression and higher CD4+ T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women. *J Infect Dis* [Internet]. 1 de junio de 2013 [citado 20 de octubre de 2020];207(11):1723-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/207/11/1723/797366>
436. Gilles C, Manigart Y, Konopnicki D, Barlow P, Rozenberg S. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: A study of matched cases according to HIV status. *Gynecol Oncol* [Internet]. enero de 2005 [citado 20 de octubre de 2020];96(1):112-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15589589/>
437. Blitz S, Baxter J, Raboud J, Walmsley S, Rachlis A, Smaill F, et al. Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis*. 2013;208(3):454-62.

438. Lehtovirta P, Finne P, Nieminen P, Skogberg K, Savonius H, Paavonen J, et al. Prevalence and risk factors of squamous intraepithelial lesions of the cervix among HIV-infected women - a long-term follow-up study in a low-prevalence population. *Int J STD AIDS* [Internet]. diciembre de 2006;17(12):831-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17212861>
439. Heard I, Bergeron C, Jeannel D, Henrion R, Kazatchkine MD. Papanicolaou smears in human immunodeficiency virus-seropositive women during follow-up. *Obstet Gynecol*. 1995;86(5):749-53.
440. Soncini E, Zoncada A, Condemi V, Antoni AD, Bocchialini E, Soregotti P. Reduction of the risk of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy. *Acta Biomed* [Internet]. 2007;78(1):36-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17687815>
441. Group GHPW. Bringing HIV prevention to scale: an urgent global priority. 2007.
442. Ezechi OC, Pettersson KO, Okolo CA, Ujah IAO, Ostergren PO. The association between HIV infection, antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in South Western Nigerian women. *PLoS One* [Internet]. 8 de mayo de 2014 [citado 20 de agosto de 2020];9(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24809726/>
443. Sirera G, Videla S, Lopez-Blazquez R, Llatjos M, Tarrats A, Castella E, et al. Evolution of cervical cytologic changes among HIV-infected women with normal cytology in the HAART era. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 2007;23(8):965-71. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17725412
444. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, Palefsky JM, Xue X, Watts DH, et al. Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis* [Internet]. marzo de 2010;201(5):681-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20105077>
445. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Massad LS, Strickler HD, Minkoff H, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 21 de

- julio de 2004 [citado 21 de octubre de 2020];96(14):1070-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15265968/>
446. Del Mistro A, Bertorelle R, Franzetti M, Cattelan A, Torrisi A, Giordani MT, et al. Antiretroviral therapy and the clinical evolution of human papillomavirus-associated genital lesions in HIV-positive women. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de marzo de 2004 [citado 21 de octubre de 2020];38(5):737-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14986260/>
447. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, Anastos K, Watts DH, Melnick S, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* [Internet]. 9 de noviembre de 2001 [citado 21 de octubre de 2020];15(16):2157-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11684935/>
448. Kapadia F, Vlahov D, Wu Y, Cohen MH, Greenblatt RM, Howard AA, et al. Impact of drug abuse treatment modalities on adherence to ART/HAART among a cohort of HIV seropositive women. *Am J Drug Alcohol Abuse* [Internet]. 2008;34(2):161-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18293232>
449. Wilson TE, Barrón Y, Cohen M, Richardson J, Greenblatt R, Sacks HS, et al. Adherence to Antiretroviral Therapy and Its Association with Sexual Behavior in a National Sample of Women with Human Immunodeficiency Virus [Internet]. Vol. 34, *Clinical Infectious Diseases*. 2002. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/34/4/529/414698>
450. Kitchener H, Nelson L, Adams J, Mesher D, Sasieni P, Cubie H, et al. Colposcopy is not necessary to assess the risk to the cervix in HIV-positive women: an international cohort study of cervical pathology in HIV-1 positive women. *Int J cancer* [Internet]. 1 de diciembre de 2007;121(11):2484-91. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17683070>
451. Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, Ting J, Smith JS. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int J STD AIDS* [Internet]. marzo de 2014 [citado 4 de enero de 2016];25(3):163-77. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24216030>
452. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, de Sanjose S, Mayaud P, ART and HPV Review Group. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus,

- cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *lancet HIV* [Internet]. 2018;5(1):e45-58. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29107561>
453. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas R V. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS* [Internet]. 27 de marzo de 2018 [citado 23 de octubre de 2020];32(6):795-808. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369827/>
454. Petry KU, Böhmer G, Iftner T, Flemming P, Stoll M, Schmidt RE. Human papillomavirus testing in primary screening for cervical cancer of human immunodeficiency virus-infected women, 1990-1998. *Gynecol Oncol* [Internet]. diciembre de 1999;75(3):427-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10600301>
455. Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, Duerr A, Cu-Uvin S, Jamieson DJ, et al. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis* [Internet]. 1 de julio de 2003;188(1):128-36. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12825181>
456. WHO. Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. WHO Guidel. 2013;
457. Patrelli TS, Gizzo S, Peri F, Franchi L, Volpi L, Esposito F, et al. Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Natural History of Cervical Precancerous Lesions: A 17-Year Institutional Longitudinal Cohort Study. *Reprod Sci* [Internet]. julio de 2014;21(7):837-45. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24336675>
458. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* [Internet]. 23 de marzo de 2005;293(12):1471-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15784870>
459. Mogtomo MLK, Malieugoue LCG, Djepegang C, Wankam M, Moune A, Ngane AN. Incidence of cervical disease associated to HPV in human immunodeficiency infected women under highly active antiretroviral therapy. *Infect Agent Cancer*.

- 2009;
460. Sahasrabudde V V., Bhosale RA, Joshi SN, Kavatkar AN, Nagwanshi CA, Kelkar RS, et al. Prevalence and predictors of colposcopic-histopathologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women in India. *PLoS One*. 2010;
461. de Andrade ACV, Luz PM, Velasque L, Veloso VG, Moreira RI, Russomano F, et al. Factors associated with colposcopy-histopathology confirmed cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women from Rio De Janeiro, Brazil. *PLoS One* [Internet]. 30 de marzo de 2011;6(3):e18297. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21479179>
462. Kelly HA, Sawadogo B, Chikandiwa A, Segondy M, Gilham C, Lompo O, et al. Epidemiology of high-risk human papillomavirus and cervical lesions in African women living with HIV/AIDS: effect of anti-retroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2017;31(2):273-85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27755107>
463. De Vuyst H, Mugo NR, Chung MH, McKenzie KP, Nyongesa-Malava E, Tenet V, et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya. *Br J Cancer* [Internet]. 23 de octubre de 2012;107(9):1624-30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23033006>
464. Memiah P, Makokha V, Mbuthia W, Kiiru GW, Agbor S, Odhiambo F, et al. Epidemiology of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV infected women in Kenya: A cross-sectional study. *Afr J Reprod Health*. 2015;
465. C.R HMJLHSJMMANBEAC, Huchko MJ, Leslie H, Sneden J, Maloba M, Abdulrahim N, et al. Risk factors for cervical precancer detection among previously unscreened HIV-infected women in Western Kenya. *International Journal of Cancer*. 2013.
466. Mabeya H, Khozaim K, Liu T, Orango O, Chumba D, Pisharodi L, et al. Comparison of conventional cervical cytology versus visual inspection with acetic acid among human immunodeficiency virus-infected women in Western Kenya. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;
467. Firnhaber C, Van Le H, Pettifor A, Schulze D, Michelow P, Sanne IM, et al. Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa. *Cancer Causes Control*. 2010;

468. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schöni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J cancer* [Internet]. 1 de abril de 2016;138(7):1732-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26537763>
469. Strickler HD, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, et al. Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 20 de abril de 2005;97(8):577-86. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15840880>
470. Coghill AE, Shiels MS, Suneja G, Engels EA. Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de julio de 2015;33(21):2376-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26077242>
471. Dryden-Peterson S, Bvochora-Nsingo M, Suneja G, Efstathiou JA, Grover S, Chiyapo S, et al. HIV Infection and Survival Among Women With Cervical Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(31):3749-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27573661>
472. Hawes SE, Critchlow CW, Niang MAF, Diouf MB, Diop A, Touré P, et al. Increased Risk of High-Grade Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Invasive Cervical Cancer among African Women with Human Immunodeficiency Virus Type 1 and 2 Infections [Internet]. *Cervical Neoplasia and Cancer in Senegal • JID*. 2003. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/188/4/555/874265>
473. Sirera G, Videla S, López-Blázquez R, Llatjos M, Tarrats A, Castellà E, et al. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cervical squamous intraepithelial lesions among HIV-infected women with normal cytology and CD4 counts above 350 cells/mm³. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. enero de 2008 [citado 13 de febrero de 2016];61(1):191-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17977910>
474. Grinsztejn B, Veloso VG, Levi JE, Velasque L, Luz PM, Friedman RK, et al. Factors associated with increased prevalence of human papillomavirus infection in a cohort of HIV-infected Brazilian women. *Int J Infect Dis* [Internet]. enero de