

Relación entre VIH Y VPH: Estudio de 40 casos

José A. Sánchez-Hernández,^{*,a} Omar Varela-Saavedra,^a Cristina Gómez-Linares,^a Guillermo Islas-Díaz,^a Elías B. Pezzad-Said,^b José F. Martínez-Herrera,^b Indiana D. Torres-Escobar,^c José A. Rivera-Tapia,^d Felipe Ortiz-Gutiérrez,^e Vinissa Allard-Pineda^f

^aDepartamento de Biología Celular, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (FMBUAP). Puebla, Méx.

^bDepartamento de Inmunopatología FMBUAP.

^cCentro Ambulatorio de Prevención y Atención en SIDA e ITS (CAPASITS Puebla-SSA Hospital General del Sur). Puebla, Méx.

^dCentro de Investigaciones Microbiológicas-ICUAP. Puebla, Méx.

^eCIBA-IPN. México.

^fFacultad de Ciencias Químicas-BUAP. Puebla, México

Recibido 9 Febrero 2011; Aceptado 24 Abril 2011

Objetivo: Establecer la relación que existe entre la infección por el VIH y el VPH y analizar qué tipos de VPH coexisten con el VIH. **Material y Métodos:** Se recolectaron células cérvico vaginales (Papanicolaou) a 40 pacientes con diagnóstico confirmado de VIH por Western Blot y toma de muestras para detección de VPH por PCR y analizar cuales tipos coexistían con VIH. **Resultados:** Se encontraron 15 pacientes con tipos de VPH de alto riesgo y 16 con bajo riesgo, 9 pacientes no presentaron VPH. En las pacientes infectadas con VPH además de VIH se encontraron los siguientes agentes patógenos: 19 con flora cocoide abundante, 8 con lactobacilos en exceso (bacilos de Döderlein), 7 con hongos y 1 con *Trichomona vaginalis*. **Conclusiones:** La mayoría de las pacientes VIH positivas en el presente estudio presentaron infección por VPH y por lo tanto, mayor riesgo de padecer CaCu.

Palabras claves: VIH, infección por VPH, PCR.

Objective: To establish the relationship between HIV and HPV in a group of 40 patients and to analyze which types of HPV coexist with HIV. **Material and Methods:** We performed cervical cell collection vaginal (Papanicolaou) to 40 patients with confirmed diagnosis of HIV by Western Blot and sampling for PCR to analyze which types of HPV coexisted with HIV. **Results:** With tests found 15 patients with HPV types of high risk and 16 low risk, 9 patients did not have HPV. In patients infected with HIV HPV also found the following pathogens: 19 with abundant coccoid flora, 8 lactobacilli in excess (Döderlein bacilli), 7 with mushrooms and 1 with *Trichomonas vaginalis*. **Conclusions:** We conclude that most HIV-positive patients showed a high incidence of HPV infection and therefore, an increased risk of cervical cancer.

Key words: HIV, HPV infection, PCR.

1. Introducción

El virus de inmunodeficiencia humana continúa su propagación global con al menos 40 millones de individuos infectados alrededor del mundo, de los cuales más de la mitad son mujeres. Por otra parte, el virus del papiloma humano es la infección viral sexualmente transmisible más común en el ser humano y el mayor agente etiológico de cáncer anogenital causante del

95% del cáncer cervical. Se han identificado más de 200 tipos de VPH de los cuales aproximadamente 40 infectan el tracto genital.¹⁻⁵

El VPH se clasifica por su localización en cutáneo, mucoso o por su riesgo oncogénico en alto, medio o bajo grado. Los considerados de bajo riesgo son los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81; mientras que los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, son considerados de alto riesgo. Existen 2 enfermedades cervicales asociadas a VPH, los condilomas acuminados que han sido asociados a los tipos de bajo riesgo y el desarrollo de cáncer de cuello uterino relacionado a los tipos de alto riesgo, en especial siete

*Dr. José Antonio Sánchez-Hernández. Departamento de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Edificio 327/113. 13 sur No. 2702 Colonia Volcanes, C.P. 72000. Puebla, Pue., México. Correo electrónico: jart7@yahoo.com

de ellos, de los cuales los más frecuentes son 16, 18 y 31. Previamente a la aparición del cáncer, el VPH causa alteraciones celulares superficiales, sin invasión, cuyos hallazgos citológicos se denominan lesiones escamosas intraepiteliales (SIL), y los hallazgos histológicos son de neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Las mujeres VIH positivas tienen más alta prevalencia de VPH, de lesiones intraepiteliales, mayor presencia de genotipos múltiples, displasia y están más propensas a progresar a cáncer cervical con respecto a las mujeres VIH negativas; las cuales en la mayoría de los casos se recuperan sin tratamiento en un periodo de 6 a 12 meses. Sin embargo, pacientes VIH positivas tienen mayor predisposición a infecciones persistentes por VPH y tienden a presentar cambios celulares o incluso cáncer más jóvenes. También se ha encontrado predominio de infección por los serotipos de alto riesgo oncogénico con mayor carga viral.⁶⁻¹⁴

El VPH puede evadir la vigilancia inmune cambiando la polarización de las células Th, disminuyendo la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y reduciendo la función de las células presentadoras de antígeno intraepiteliales, lo cual puede causar una falta de polarización de Th1 desde el inicio de la infección por VPH. Esto causa un cambio en la producción de IL-4, IL-6 e IL-10. De forma similar, la progresión desde la infección por VIH al desarrollo de SIDA ha sido asociada con la polarización de la citocina Th2 en las secreciones cervicovaginales, las cuales podrían contribuir a la persistencia de la infección por VPH, observando una vez más que la relación entre una y otra puede alterar el curso de ambas enfermedades.¹⁵

Un mecanismo de interacción entre el VIH y el VPH, que tampoco se ha demostrado *in vivo*, se refiere a la interacción entre las células infectadas por VIH que circulan en el tejido conjuntivo debajo de la membrana basal y las células infectadas por VPH sobre éstas. Las interacciones pueden estar mediadas por la expresión aberrante de citosinas, que se sabe modulan la expresión de genes del VPH como la interleucina 6 (IL6) o la expresión aberrante de factores de crecimiento.¹⁶

El diagnóstico de la infección por VPH ha estado basado primariamente en la detección del genoma viral mediante PCR o captura de híbridos. La captura de híbridos permite detectar la presencia del VPH de alto y bajo riesgo oncogénico pero no identifica el tipo

de VPH. La PCR es una técnica muy sensible que informa del genotipo de VPH. La PCR a tiempo real permite también cuantificar la carga viral de la infección. La detección de anticuerpos en suero específicos para el virus es un marcador biológico bien establecido de infección viral.¹⁶

Sin embargo, la citología convencional (Papanicolaou) es la prueba de cribado que ha contribuido de gran manera a la reducción en la incidencia y mortalidad por cáncer cervical y aunque no es la prueba diagnóstica de referencia para identificar la infección por VPH es el método de cribado más frecuentemente utilizado incluyendo a pacientes con VIH.⁶

El mejor tratamiento es el control periódico y la prevención de la infección ya que la terapia antirretroviral tiene efecto limitado en la inducción a la regresión de las lesiones de VPH y en la incidencia de carcinoma invasivo cervical no ha mostrado tendencia a disminuir. El fallo en el tratamiento y las recurrencias de VPH que ocurren con mucha mayor frecuencia entre las pacientes VIH+ están relacionados a la cuenta de CD4, restaurar la inmunocompetencia podría mejorar los resultados. Es posible que el pobre efecto sobre las lesiones epiteliales se deba a que las lesiones alcanzan “un punto genético de no retorno”, es decir incluso con un estado inmunológico recuperado, donde éste ya no es capaz de erradicar la lesión. Además es motivo de preocupación la exposición prolongada de una gran población de personas VIH positivas de todas las edades a análogos de nucleósidos como azidotimidina (AZT) así como otros potentes medicamentos para el tratamiento del SIDA, podrían inducir daños al ADN conduciendo a otras asociaciones con cáncer en el futuro. De aquí la importancia de optimizar la prevención y tratamiento de estas enfermedades se ha hecho más grande.¹⁷

En estas pacientes la importancia del tratamiento y diagnóstico de lesiones premalignas se debe a que se han alcanzado avances en la profilaxis del cáncer cervical a través de la introducción de la citología cervical mediante el examen de Papanicolaou. En países donde es realizado de forma rutinaria, la incidencia y mortalidad del cáncer cervical ha disminuido a un tercio. El centro de control de enfermedades (CDC) recomienda que las mujeres se sometan a 2 papanicolaous en los primeros 6 meses después al diagnóstico de VIH y si el resultado de ambos es negativo entonces uno cada año es suficiente para un control de

rutina.^{17,18}

El objetivo del presente trabajo fue establecer la relación que existe entre el VIH y el VPH en pacientes que acudieron a realizarse la citología exfoliativa cervico-vaginal (Papanicolaou) del 2009 al 2010, además de demostrar que las pacientes que cursan con ambas enfermedades cambian el curso clínico de las mismas por lo que aumentará de manera considerable el riesgo de desarrollar cáncer. Al contrario de las pacientes que solo poseen una enfermedad.

2. Material y Métodos

Se analizaron 40 pacientes VIH positivas confirmadas por Western Bloth en el Hospital General del Sur de Puebla, México a las cuales se les realizó toma de células cérvico – vaginales (Papanicolaou), dichas muestras fueron procesadas con la técnica de tinción de Papanicolaou modificado por el Laboratorio de Biología Celular de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, además se les tomaron muestras con cito brush para realizar PCR y determinar que tipos virales de VPH coexistían con VIH, el material obtenido fue transportado en una solución tampón TE (Tris-HCl y ácido etilendiamino tetra acético en pH de 8), la identificación de genotipos de VPH se realizó mediante PCR utilizando los siguientes primers: MY09/11 y GP5 + /GP6 y se usaron primers para el gen de la actina como control interno. Los productos de PCR fueron separados por electroforesis en gel de agarosa al 2% y se visualizaron bajo luz ultravioleta, los productos de PCR fueron secuenciados en un secuenciador AbiPrism 310 (Applied Biosystems) utilizando GP5+ como primer en todas las reacciones de secuenciación.

Las secuencias obtenidas fueron alineadas y comparadas con una base de datos de Genebank: http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PROGRAM=blastn&BLAST_PROGRAMS=megaBlast&PAGE_TYPE=BlastSearch&SHOW_DEFAULTS=on&LINK_LOC=blasthome.

Los datos fueron analizados con el software SPSS, versión 9.0 (SPSS inc., Chicago, IL EE.UU.). El genotipaje fue realizado en las instalaciones del Laboratorio de BIMODI Querétaro, México (Biología Molecular Diagnóstica).

3. Resultados

Este estudio comprende un total de 40 pacientes VIH positivas con un rango de edad de 17 a 63 años y una edad promedio de 35.9 años, inicio de vida sexual activa que va de los 13 a los 35 años con un promedio de 19 años. De este total de pacientes se demostró la presencia de VPH en 31 (77.5%) de ellas.

Los serotipos encontrados en estas pacientes fueron 51, 6, 81, 58, 70, 11, 16, 33, 52, 54, 56, 66, 81, 86, 84, 90, 97, 102. De los cuales los más frecuentes fueron 5 (22.5%), 6 (9.6%) y 81 (9.6%). En el Cuadro 1 se presentan los serotipos encontrados con el número de pacientes en quienes fue detectado, su porcentaje proporcional al número de casos y grado de malignidad.

Cuadro 1. Serotipos y porcentaje de casos reportados

Serotipo	Riesgo	No. de Pacientes	%
51	Alto	7	22.5
6	Bajo	3	9.6
81	Bajo	3	9.6
11	Bajo	2	6.4
16	Alto	2	6.4
58	Alto	2	6.4
70	Bajo	2	6.4
33	Alto	1	3.2
52	Alto	1	3.2
54	Bajo	1	3.2
56	Alto	1	3.2
66	Alto	1	3.2
84	Bajo	1	3.2
86	Bajo	1	3.2
90	Bajo	1	3.2
97	Bajo	1	3.2
102	Bajo	1	3.2

Con respecto a lo anterior encontramos una mayor incidencia de los serotipos considerados de alto riesgo oncogénico, siendo en total 15 (48.4%), con respecto a los 16 (51.6%) considerados de bajo riesgo. Los agentes biológicos encontrados con más frecuencia mediante citología exfoliativa (Papanicolaou) fueron *T. vaginalis*, cocos, hongos y lactobacilos.

4. Conclusión

El estudio muestra que el 77.5% de las pacientes examinadas no solamente presentaban el virus del VIH sino que también estaban infectadas con serotipos de VPH, principalmente de los considerados de

alto riesgo, observándose la relación que guardan estas patologías, lo que sugiere que estas dos patologías generalmente coexisten en una misma paciente. También es importante mencionar que las pacientes que poseen ambas infecciones son más susceptibles a desarrollar cáncer, pues se sabe que el VPH altera el curso clínico del VIH además que este virus es oncogénico por naturaleza. También es de esperarse que mujeres VIH-positivas estén predispuestas a adquirir otra enfermedad de transmisión sexual debido a que el virus se transmite sexualmente, la presencia del virus parece incrementar el riesgo tanto de adquirir como de transmitir la enfermedad, debido a que modifica su presentación clínica, curso, complicaciones y respuesta a los tratamientos convencionales. Tanto las consecuencias biológicas de la infección por VIH como el comportamiento de la población en riesgo de infección por VIH podrían predisponer a las mujeres a complicaciones ginecológicas.¹⁹

El VIH es considerado un factor de riesgo para cáncer cervical debido a diversos factores; por ejemplo, la cuenta de células CD4 puede afectar la asociación entre VPH y VIH, y marcar la progresión de la infección con VIH a SIDA. En mujeres VIH positivas con severa inmunosupresión se observa una mayor proporción de positivos para algún tipo de VPH en comparación con las cuantificaciones de CD4 más altas. La patogenicidad del VPH a su vez también está modificada por la supresión inmunológica causada por el VIH. La inmunosupresión podría permitir un aumento en la replicación, de lo que de otra forma hubiera sido de bajo grado, por lo cual se considera que estas pacientes son 5 veces más propensas a padecer neoplasias del tracto genital inferior. Todo esto podría deberse a la relación que hay entre el nivel de inmunosupresión, el transporte de los tipos de VPH oncogénicos y el grado de infección de VIH. El signo más importante de la presencia de VIH en el cérvix es la presencia de inflamación, esto se debe a mayor filtrado del VIH, se considera como el resultado del reclutamiento de células inflamatorias en la mucosa cervical, que incrementa la concentración de linfocitos CD4, monocitos y macrófagos infectados. También en presencia de inflamación, la replicación del VIH es estimulada por citocinas locales. La microulceración y la mucosa friable microhemorrágica proveen una puerta de entrada y salida del VIH o células infectadas por el virus.¹⁹

Es probable que la infección por VPH ocurra antes

de la infección con VIH, algunos estudios indican que la mayoría de las infecciones ocurren en mujeres que han tenido evidencia serológica o virológica de una exposición anterior al virus y que éstas infecciones podrían reflejar una reactivación de una infección latente en estas mujeres o bien una reinfección. La respuesta inmune al VPH no se conoce del todo, sin embargo una vez establecida la infección se sabe que la respuesta inmune es mediada por células, la infección puede ser erradicada o mantenida en un estado de latencia. Con la pérdida de la respuesta inmune debido a la infección por VIH, la inmunidad específica para el VPH se ve disminuida, activando la replicación del VPH. También se sugiere que los mecanismos para el incremento en los niveles de anticuerpos para VPH son diferentes para mujeres VIH positivas y VIH negativas.^{16,17}

De acuerdo a los resultados del presente estudio que las pacientes VIH positivas presentaron una frecuencia alta de infección por VPH y por lo tanto, tienen un alto riesgo de padecer CaCu, y no solo porque las pacientes VIH positivas presentan con mayor frecuencia la infección por VPH sino porque los tipos considerados de alto riesgo fueron los más frecuentes, además de que el VIH altera la historia natural de la infección por VPH y puede favorecer la infección de otros agentes patógenos.

Referencias

1. Ayers LW, Silver S, McGrath MS, Orenstien JM. The AIDS and cancer specimen resource: role in HIV/AIDS scientific discovery. *Infect Agent Cancer* 2007; 2(1):7.
2. Cameron JE, Snowwhite IV, Chaturvedi AK, Haggensee ME. Human papillomavirus-specific antibody status in oral fluids modestly reflects serum status in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10(3): 431-438.
3. Silverberg MJ, Schneider MF, Silver B, Anastos KM, Burk RD, Minkoff H, et al. Serological Detection of human papillomavirus type 16 infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high risk HIV-negative women. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13(3):511-519.

4. Dames DM, Ragin C, Griffith-Bowe A, Gomez P, Butler R. The prevalence of cervical cytology abnormalities and human papillomavirus in women infected with the human immunodeficiency virus. *Infect Agent Cancer* 2009, 4 (Suppl):S8.
5. Ngandwe C, Lowe JJ, Richards PJ, Hause L, Wood C, Angeletti P. The distribution of sexually-transmitted human papillomaviruses in HIV positive and negative patients in Zambia. *Africa, BMC Infectious Diseases* 2007; 7(1):77
6. Sirera G, Videla S, Herranz P, Corzo-Delgado JE. Virus del papiloma humano y virus de la inmunodeficiencia humana/sida. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(2):40-47
7. Smits PHM, Bakker R, Jong E, Mulder JW, Meenhorst PL, Kleter B, et al. High prevalence of human papillomavirus infections in urine samples from human immunodeficiency Virus-infected men. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (12):5936-5939.
8. Didelot-Rousseau MN, Nagot N, Costes-Martineau V, Vallès X, Ouedraogo A, Konate I, Weiss HA, et al. Human papillomavirus genotype distribution and cervical squamous intraepithelial lesions among high-risk women with and without HIV-1 infection in Burkina Faso. *Br J Cancer* 2006; 95(1) :355-362
9. Zarco OC, Llorente CP, Llamas RM, Suárez MA, Picazo de la Garza JJ, y cols. Detección y tipado de Papilomavirus humano en raspados de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana. *Actas Dermosifilio* 2003; 94(1):17-23
10. Hameed M, Fernandes H, Skurnick J, Moore D, Kloser P, Heller D. Human papillomavirus typing in HIV-positive women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9(1): 89-93.
11. Nicol AF, Rodrigues CA, De Souza S, Nuovo GJ, Grinsztejn B, Tristao A, et al. Cell cycle and suppressor proteins expression in uterine cervix in HIV/HPV co-infection: comparative study by tissue micro-array (TMA). *BMC Cancer* 2008; 8(1): 289.
12. Stier E. Human papillomavirus related diseases in HIV- infected individuals. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(5): 541-546.
13. Petignat P, Hankins C, Walmsley S, Money D, Provencher D, Pourreaux K, et al. The Canadian Women's HIV Study Group, and François Coutlée. Self-Sampling is associated with increased detection of human papillomavirus DNA in the genital tract of HIV-seropositive women. *Clin Infect Dis* 2005; 41(1): 527-534.
14. Moodley JR, Hoffman M, Carrara H, Allan BR, Cooper DD, Rosenberg L, et al. HIV and preneoplastic and neoplastic lesions of the cervix in South Africa: a case control study. *BMC Cancer* 2006; 6(1):135
15. Gonçalves MAG, Soares EG, Donadi EA. The influence of human papillomavirus type and HIV status on the lymphomononuclear cell profile in patients with cervical intraepithelial lesions of different severity. *Infect Agent Cancer* 2009; 4(1):11.
16. Sobel JD. Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. *Clin Infect Dis* 2000; 31(1): 1225-1233.
17. Ferenczy A, Coutlée F, Franco E, Hankins H. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *CMAJ* 2003; 169(5): 431-434.
18. Villanueva P, Díaz P, Guido M, Rangel A, Sotelo R, García-Carranca A. Prevalencia de virus de papiloma humano de alto riesgo en el epitelio anal de hombres VIH positivos. *Bioquímica* 2002; 27(4): 94-102.
19. Höpfl R, Petter A, Thaler P, Sarcletti M, Widschwendter A, Zangerle R. High prevalence of high risk human papillomavirus-capsid antibodies in human immunodeficiency virus-seropositive men: a serological study. *BMC Infectious Diseases* 2003; 3(1): 6.