

Co-infección entre VIH y el VPH en mujeres: Estudio anidado en la Cohorte PISCIS

Agustí C. ^{1,2} on behalf of HPV-PISCIS Study Group

1. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya, Institut català d'Oncologia, DGSP, Generalitat de Catalunya, Badalona, Spain. ². CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP), Spain. cagusti@iconcologia.net

Introducción y objetivos

La infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH (HR)) es un factor necesario para el desarrollo de lesiones intraepiteliales cervicales (SIL) y del cáncer cervical invasivo (ICC) (Zur Hausen H et al., 2002). Las mujeres VIH positivas son más susceptibles a la infección por VPH y las lesiones cervicales y cáncer (Delmas et al., 2000, De Sanjose S et al., 2002, Clifford GM et al., 2006). En Cataluña, la prevalencia de la infección por VPH en mujeres de 20-65 años de edad se ha estimado alrededor del 3%, pero algunos estudios sugieren una mayor prevalencia de infección por VPH entre las mujeres VIH positivas (63%) (Videla S et al. 2009). Además, varios estudios han confirmado que las mujeres VIH positivas en Cataluña se encuentran de forma significativa a riesgo de ICC en comparación con las mujeres de la población general (Mayans MV et al, 1999; Galcerán et al., 2007). Este estudio tiene como objetivos estimar la prevalencia y describir la distribución de genotipos de VPH (HR) y las lesiones cervicales en mujeres VIH positivas, describir el historial del cribado para cáncer cervical en esta población e identificar posibles factores asociados con la infección por VPH y la citología anormal en mujeres co-infectadas por el VIH y el VPH.

Material y métodos

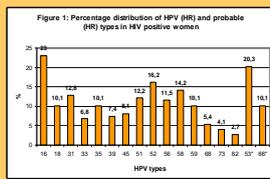
La cohorte PISCIS es una cohorte prospectiva abierta de pacientes VIH positivos adultos, se inició en 1998 y hasta ahora se han reclutado 13.000 pacientes de Cataluña y Baleares, el 22,3% de los cuales son mujeres. Aprovechando esta estructura, entre septiembre de 2007 y marzo de 2009, se invitó a participar en el estudio a todas las mujeres que asistieron a una primera visita o una visita de seguimiento. Cuatrocientos setenta y nueve pacientes aceptaron participar en el estudio, que incluía: examen ginecológico, recogida de muestra para citología cervical, captura de híbridos (HC2, Digene) y genotipado del VPH (Roche lineal-Array PCR). Se realizó colposcopia y biopsia, en los casos que fue necesario, a todas las pacientes VPH positivas. Las visitas de seguimiento se programaron en función de los resultados de las pruebas diagnósticas. Se realizó una encuesta clínico-epidemiológica con facilitador que incluía variables sociodemográficas, conductuales, clínicas y de historia de cribado. La comparación de grupos se realizó mediante el test χ^2 de Pearson. Para identificar los posibles factores asociados a la infección por HR-HPV y a la presencia de alteraciones citológicas se consideraron modelos de regresión de logística univariados y multivariados. La medida de asociación utilizada fue la Odds ratio (OR) y un p-valor <0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

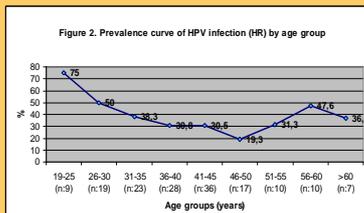
Cuatrocientos setenta y nueve mujeres VIH positivas fueron incluidas. Las principales características clínicas de la infección por VIH de las participantes se muestran en la **Tabla 1**. De 479 mujeres, en 159 (33,2%) se detectó ADN de VPH (HR) en el momento de la inclusión en el estudio. El 78,4% de las mujeres presentaban infecciones múltiples. Los genotipos más comunes de VPH de alto riesgo y probables alto riesgo fueron: 16, 53 y 52 con el 23%, 20,3% y 16,2% respectivamente (**Figura 1**). Respecto a las lesiones de cuello uterino: el 7,9% de las mujeres presentaban ASCUS, el 13,8% lesiones de bajo grado (LSIL) y el 3,8% lesiones de alto grado (HSIL). Los genotipos de VPH más prevalente en HSIL fueron el VPH 16 y 53, con el 37,5% cada uno, y el VPH 52, con un 31,3%.

Características	n (%)
HAART*	354 (85.7)
No HAART	59 (14.3)
Tiempo tratamiento antirretroviral (meses)	
<60	139 (33.7)
60-120	139 (33.7)
>120	135 (32.7)
Recuento de CD4 (cel/mm ³)	
<200	43 (9.5)
200-500	198 (43.1)
>500	216 (47.5)
Carga viral del HIV-1 (copias/mL)	
<400	313 (74.5)
400-5000	45 (10.7)
5000-10000	13 (3.1)
>10000	49 (11.7)

* Se consideró HAART a la combinación de 3 o más antirretrovirales



Entre las mujeres VPH (HR) positivas, la vía de transmisión del VIH más frecuente fue la heterosexual (77,3%). El 50,3% eran mayores de 40 años de edad. La prevalencia de infección por VPH (HR) por grupos de edad se muestra en la **Figura 2**. La mayoría de las participantes (82,3%) tuvieron su primera relación sexual a los 18 años o antes. La mayoría de las mujeres co-infectadas con el VPH (HR) había tenido múltiples parejas sexuales a lo largo de su vida, el 63,3% habían tenido una única pareja sexual en los últimos seis meses. El 61,1% y 61,9% utilizaron siempre el preservativo en los últimos 6 meses con parejas estables y ocasionales, respectivamente. Casi todas las participantes (91,1%) habían utilizado anticonceptivos orales (ACO), de éstas, el 51,5% lo había utilizado entre 1 y 5 años, y el 61% había usado ACO por última vez hacía más de 10 años. La mayoría de las mujeres habían estado embarazadas de entre una y tres veces (62,0%) y el 57,8% informó haber tenido una ITS en algún momento de su vida. En relación a la historia de cribado de cáncer cervical, un 11% del total de las mujeres infectadas por el VIH no tenía una citología previa, tan sólo el 60,0% se había realizado una citología en los últimos 2 años y un 50,6% reportó una frecuencia de cribado anual (**tabla 2**).



Característica	Total (n: 479)	HR-HPV+ (n: 159)
Tiempo desde la última citología (años)		
0-6m	51 (11.0)	21 (14.0)
<2	276 (60.0)	82 (55.1)
2-3	60 (13.0)	16 (10.8)
>3	76 (18.0)	30 (20.1)
Frecuencia PAP (años)		
1 año	210 (50.6)	60 (45.1)
Cada 2-3	105 (25.3)	30 (24.1)
Cada 4-5	39 (9.4)	16 (12.0)
Cada 6-10	34 (8.2)	14 (10.5)
<1 cada 10 años	27 (8.5)	11 (8.3)

* Datos obtenidos con la encuesta clínico-epidemiológica basal

El único factor asociado a la infección por HPV (HR) fue la edad, las mujeres menores de 30 años presentaron una OR: 2.5 (IC: 1.1-5.6) veces mayor de infección por HR-HPV respecto a las mujeres >40 (**Tabla 3**). Los factores asociados a presentar alteraciones citológicas (LSIL o HSIL) se muestran en la **Tabla 4** y fueron: Presentar un recuento de CD4 <200 cel/mm³ versus >500 cel/mm³ (OR: 8.4 IC: 3.7-19.2), unos niveles de carga viral del VIH-1 >10000 copias/mL versus <400 copias/mL (OR: 2.1 IC: 1.0-4.4) y el consumo de anticonceptivos orales (ACO) (OR: 2.0 IC: 1.0-3.9).

Características	OR (95% IC)	p-valor
Edad (años)		
<30	2.5 (1.1-5.6)	0.028
30-40	1.2 (0.8-2.0)	0.283
>40	1	
Edad primera relación sexual (años)*		
<18	1.2 (0.7-2.2)	0.376
>18	1	
Número de compañeros sexuales a lo largo de la vida*		
1	1	
2-5	1.3 (0.7-2.5)	0.286
6-10	1.0 (0.5-2.0)	0.833
>10	1.2 (0.6-2.4)	0.573
Estado civil*		
Sin pareja estable	1	
Con pareja estable	0.8 (0.5-1.4)	0.600
Uso del preservativo*		
Si	1	
No	1.0 (0.4-2.4)	0.858

Características	OR (95% IC)	p-valor
Recuento CD4		
<200	8.4 (3.7-19.2)	<0.01
200-500	1.7 (0.9-3.3)	0.061
>500	1	
Recuento CV del HIV-1		
<400	1	
400-5000	1.5 (0.6-3.5)	0.350
5000-10000	0.4 (0.04-3.5)	0.417
>10000	2.1 (1.0-4.4)	0.045
Fumadora actual*		
No	1	
Si	1.5 (0.7-3.0)	0.218
Consumo ACO*		
Si	2.0 (1.0-3.9)	0.030
No	1	

* Se incluyeron en el modelo las variables que en el análisis univariante fueron estadísticamente significativas (p-valor <0.05), cuyo p-valor era inferior a 0.10 y aquellas consideradas importantes a nivel clínico-epidemiológico. * Variables de ajuste introducidas en el modelo final.

Conclusiones

Se confirma una elevada prevalencia de infección por VPH (HR) y lesiones cervicales en las mujeres VIH positivas en Cataluña. El VPH 16 es el genotipo más frecuente en la población las mujeres con VIH, pero su distribución no está suficientemente representada en las lesiones de alto grado en comparación con la población general. Las mujeres VIH positivas con HSIL, son más propensas a ser infectadas con genotipos de HPV que no son comunes en la población general, como el VPH 52 y 53. Al igual que en la población general, la prevalencia del VPH y el riesgo de infección por el VPH es también mayor entre el grupo más joven. Nuestros hallazgos confirman que las mujeres con peor estado inmunológico y con niveles más elevados de CV tienen más probabilidades de presentar anomalías citológicas.

La cobertura y frecuencia de cribado oportunista de cáncer de cuello uterino en la población de mujeres con VIH en Cataluña es baja e insuficiente, consistente con la elevada incidencia de ICC descrita en esta población. Es urgente sensibilizar a los profesionales y a las propias mujeres VIH positivas para optimizar el cribado de cáncer de cuello uterino.

Referencias bibliográficas

- Zur Hausen H. Papillomavirus and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer. 2002 May;2(5):342-50. Review
- Delmas MC, Larsen C, van Benthem B, Hamers FF, Bergeron C, Poveda JD, Anzén B, van den Hoek A, Meier F, Peña JM, Savonius H, Sperandeo D, Suligoi B, Vernazza P, Brunet JB. Cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women: prevalence, incidence and regression. European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women. AIDS. 2000 Aug 18;14(12):1775-84.
- De Sanjose S, Palefsky J. Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. Virus Res. 2002 Nov;89(2):201-11. Review.
- Clifford GM, Gonciveschi S; HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. AIDS. 2006 Nov 28;20(18):2337-44.
- Videla S, Darwich L, Cañadas MP, Paredes R, Tarrats A, Castella E, Llatjós M, Bofill M, Clotet B, Sirena G; HIV-HPV Study Group. Epidemiological data of different human papillomavirus genotypes in cervical specimens of HIV-1-infected women without history of cervical pathology. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 Feb 1;50(2):168-75.
- Mayans MV, Maguire A, Miret M, Casabona J. Disproportionate high incidence of invasive cervical cancer as an AIDS-indicative disease among young women in Catalonia, Spain. Sex Transm Dis. 1999 Oct;26(9):500-3.
- Galcerán J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A, Borrás J, de Sanjose S, Casabona J. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. Eur J Cancer. 2007 Apr;43(6):1085-91. Epub 2007 Mar 8.

HPV-PISCIS Study Group

Coordinator Center: Jordi Casabona, Cristina Agustí, Valeria Stuardo, Alexandra Montoliu, Miguel Melgares, Rafael Muñoz, Anne Gallois y Anna Esteve. **Central Lab:** Sílvia de Sanjose, Belén Lloveras, Mónica Oliveras, José Godínez, Jo Ellen Klausstermeier. **Hospital Clínic de Barcelona:** Josep Maria Miró, Montserrat Loncà, María López-Díezguaz Puerta, Aureli Torné, María Jesús Sánchez, Miriam Redondo. **Hospital Universitari Germans Trias i Pujol:** Guillem Sirera, Cristina Tural, Antoni Tarrats, Carmen Alcaldé-Benito. **Hospital Universitari de Bellvitge:** Elena Ferrer, Dani Podzanczer, Dolores Martí, Eulàlia Fernández. **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau:** Pere Domingo, Maria Antònia Sambat, Cristina Vanrell, Montse Macià. **Consorti sanitari Parc Taulí:** Gemma Navarro, Marta Navarro, Yolanda Canet. **Hospital de Mataró:** Lluís Force, Josefa Solé. **Hospital de Palamós:** Angels Masabeu, Jose Manuel Marqueta. **Hospital General de Hospitalet:** Isabel García, Jadytettu Mohamed Yahadhi, Núria Pons, Carmen Oses. **Hospital Comarcal de l'Alt Penedès:** Manuel Guadarrama, Isabel Cuenca.