

Artículo Original/ Original Article

<http://dx.doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2022.020.03.134>

Distribución de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico y otras infecciones de transmisión sexual en mujeres paraguayas con y sin virus de la inmunodeficiencia humana

*Verónica Villagra-Carrón¹ , María Liz Bobadilla¹ , Gladys Beatriz Olmedo¹ , Pablo Pratt-Santacruz¹ , Rocio Violeta Ortiz¹ , Gladys Lopez-Ibarra² , Diana Gimenez³ , Mercedes Avila⁴ , Anibal Kawabata¹ 

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública, Departamento de Inmunología. Asunción, Paraguay

²Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Programa Nacional de Lucha contra el SIDA. Asunción, Paraguay

³Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Materno Infantil de Santísima Trinidad. Asunción, Paraguay

⁴ Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA UBA/CONICET. Buenos Aires, Argentina.

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:

Villagra V, Bobadilla ML, Olmedo G, Pratt P, Ortiz V, Lopez G, et al. Distribución de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico y otras infecciones de transmisión sexual en mujeres paraguayas con y sin virus de la inmunodeficiencia humana. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2022; 20(3): 134-141.

RESUMEN

El virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) es causa necesaria pero no suficiente para la ocurrencia de cáncer de cuello uterino (CCU). Mujeres portadoras del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) presentan mayor riesgo de desarrollar lesiones precursoras del cáncer de cuello de útero, por ello, el objetivo del presente trabajo prospectivo de corte transversal fue determinar la frecuencia de VPH-AR y otras infecciones de transmisión sexual-ITS (condilomas, sífilis, virus del herpes simple, gonorrea, citomegalovirus, hepatitis B) en 218 mujeres con y sin VIH que acudieron al Programa Nacional de Lucha contra el SIDA (PRONASIDA) desde julio 2017 hasta marzo 2021. Se encontró que 16/54 (29,6%) mujeres VIH-positivas presentaron infección por VPH-AR en comparación a 41/164 (25%) mujeres VIH-negativas ($p>0,05$). En relación a la edad, mujeres VIH positivas presentaron una frecuencia comparable de infección por VPH-AR (<30 años: 27,3% vs >30 años 30,2%), a diferencia de mujeres VIH negativas donde hubo una disminución significativa de la infección por VPH-AR luego de los 30 años (<30 años: 33,8% vs >30 años 18,8%, $p=0,028$). Esto podría explicarse por la inmunosupresión observada en mujeres VIH positivas que podría favorecer infecciones persistentes, sugiriendo que deben ser controladas más cercanamente. Además, se observó mayor frecuencia de otras ITS en mujeres VIH positivas (29,6% vs 15,8%, $p=0,026$), lo cual sugiere que aparte del monitoreo más cercano, es fundamental fortalecer la educación sobre factores de riesgo para la ITS sobre todo VPH y VIH, así como la realización de prevención primaria por vacunación contra el VPH.

Palabras clave: infección de transmisión sexual (ITS), virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR), virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Fecha de recepción: agosto 2022. Fecha de aceptación: noviembre 2022

*Autor correspondiente: Verónica Villagra. Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP), Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPyBS). Asunción, Paraguay

Email: vevillagra@yahoo.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

Distribution of oncogenic high-risk human papillomavirus and other sexually transmitted infections in Paraguayan women with and without human immunodeficiency virus

ABSTRACT

High-risk human papillomavirus (HPV-HR) is a necessary but not sufficient cause for cervical cancer (CC). Women carriers of human immunodeficiency virus (HIV) present an increased risk for the development of cervical cancer precursor lesions, therefore, the objective of the present prospective cross-sectional study was to determine the frequency of HPV-HR and other sexually transmitted infections-STIs (condylomas, syphilis, herpes simplex virus, gonorrhoea, cytomegalovirus, hepatitis B) in 218 women with and without HIV who attended the Ministry of Health from July 2017 to March 2021. It was found that 16/54 (29.6%) HIV-positive women had HPV infection compared to 41/164 (25%) HIV-negative women ($p>0.05$). In relation to age, HIV-positive women had a comparable frequency of HPV infection (<30 years: 27.3% vs >30 years 30.2%), unlike HIV-negative women whom above 30 years of age presented a significant decrease in HPV-AR infection (<30 years: 33.8% vs >30 years 18.8%, $p:0.028$). This could be explained by the immunosuppression observed in HIV-positive women which could favour persistent infections, suggesting that they should be controlled more closely. In addition, other STIs were observed to be more frequent in HIV-positive women (29.6% vs 15.8%, $p:0.026$), which suggests that apart from closer monitoring, it is essential to strengthen education on risk factors for STIs, especially HPV and HIV, as well as the implementation of primary prevention by vaccination against HPV.

Keywords: sexually transmitted disease (STD), high-risk oncogenic human papillomavirus (HPV-HR), human immunodeficiency virus (HIV).

INTRODUCCION

La infección por virus de papiloma humano (VPH) se considera la infección de transmisión sexual (ITS) más prevalente en el mundo. Este virus infecta a hombres y mujeres y es causa necesaria pero no suficiente para la ocurrencia de cáncer de cuello uterino (CCU) y es un factor clave para el desarrollo de lesiones anogenitales, como de cabeza y cuello tanto premalignas y malignas, que son generalmente producidas por los VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR). Los tipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR) producen lesiones benignas como condilomas⁽¹⁾. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, y desaparecen dentro de los dos años del inicio de la infección⁽¹⁻⁵⁾. Estudios observaron a nivel mundial, una prevalencia estimada de cualquier tipo de VPH del 11,7% (IC95%, 11,6%-11,7%) y una prevalencia estandarizada para Sudamérica del 15,3%^(6,7). En el estudio de Kasamatsu *et al.*, 2019 la prevalencia de VPH-AR observada fue del 13,8% (IC95% 13,0 - 14,8)⁽⁸⁾ en mujeres paraguayas entre 30 y 64 años. Clifford *et al.*, 2017 observó que entre las mujeres que viven con virus de la inmunodeficiencia humana-VIH/síndrome de inmunodeficiencia adquirida-SIDA (MVVS) la prevalencia del VPH varió sustancialmente por región, oscilando entre el 25-34% en Asia, Europa y América del Norte, hasta el 57-64% en África y América Latina⁽⁹⁾. La prevalencia acumulada de infección por cualquier tipo de VPH después de 3 años de seguimiento fue del 54,6% en mujeres VIH negativas, en comparación con el 90,2% en mujeres VIH positivas⁽¹⁰⁾. En nuestro país durante el año 2021, se registraron 318 nuevos diagnósticos de VIH, de los cuales 239 fueron categorizadas como SIDA, siendo el 23,22 % de sexo femenino, y el 76,78 % de sexo masculino. La tasa de notificación de los casos de VIH en el último periodo (2021), se mantuvo relativamente estable en referencia a la registrada en el periodo 2020. En comparación con el mismo periodo, la tasa de notificación en hombres aumentó y la de mujeres disminuyó⁽¹¹⁾. Desde 1.993, el CCU invasivo se considera como una de las enfermedades que define al SIDA en MVVS⁽⁶⁾ y en Paraguay la incidencia del CCU es superior con respecto a países vecinos, con una tasa de 34,1 por 100.000 mujeres y mortalidad de 19,0 por 100.000 mujeres^(2,11). Los resultados de 2 meta-análisis con 14 años de diferencia (2007 y 2021) coincidieron en que la incidencia de CCU es 6 veces mayor en MVVS que en las mujeres VIH negativas. El riesgo de CCU varía de acuerdo a la prevalencia del VIH en todo el mundo: <5 % en 122 países y >40 % en 9 países del sur de África y la terapia anti retroviral (TAR) solo ha estado disponible durante los últimos 15 años⁽¹²⁾. En MVVS, la prevalencia de la infección por VPH aumenta con la disminución de la inmunidad, es más persistente y con más riesgo de desarrollar neoplasia intra-epitelial cervical (CIN) y CCU. Sin embargo, la TAR ha sido efectiva para bajar la infección por VPH-AR en estas mujeres^(13,14). Actualmente se considera que la detección de lesiones precancerosas o CCU basada la detección del VPH-AR por métodos moleculares es

más eficaz y eficiente para la prevención de CCU invasor y la mortalidad por CCU que el cribado con la prueba de Papanicolaou-Pap⁽¹⁵⁾. La OMS recomienda el uso de pruebas del VPH como tamizaje primario de CCU en mujeres VIH negativas como para las MVVS⁽¹⁶⁾. La detección de VPH permite mayores intervalos de control por el alto valor predictivo negativo del test con la subsecuente disminución de tratamiento de lesiones destinadas a resolver, visitas y procedimientos clínicos adicionales⁽¹⁷⁾. Existe información sobre ITS en mujeres VIH positivas de nuestro país, pero hasta la fecha escasos datos de distribución de status de VPH en la población de pacientes VIH^(18,19). La inflamación vaginal alta, definida por concentraciones elevadas de citoquinas cervicovaginales, está fuertemente asociada con un riesgo elevado de adquisición de VIH, y las causas subyacentes van desde ITS virales y bacterianas que causan vaginosis⁽²⁰⁾. El objetivo del presente trabajo prospectivo de corte transversal fue determinar la frecuencia de VPH-AR y otras ITS (condilomas, sífilis, virus del herpes simple, gonorrea, citomegalovirus, hepatitis B) en 218 mujeres con y sin VIH que acudieron al Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSP-BS) desde julio 2017 hasta marzo 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, descriptivo, observacional de corte transversal con muestreo no aleatorio por conveniencia de 218 mujeres (54 muestras de mujeres VIH positivas, y 164 VIH negativas), en un rango etario de 18 a 50 años que acudieron al MSP-BS desde julio 2017 hasta marzo 2021 para realizarse pruebas de diagnóstico de VIH, o de monitoreo de tratamiento. El ofrecimiento para este estudio se realizaba a mujeres de forma verbal, cuando acudían al Programa Nacional de Control del SIDA/ITS (PRONASIDA) o cuando iban al Hospital de Trinidad o Centro de Salud Numero 3 a realizarse controles de tratamiento de ITS o diagnóstico. En estas instituciones se les hablaba sobre información del VIH, evaluación de conductas de riesgo, apoyo emocional, e identificación de posibilidades y limitaciones para escoger opciones de prevención, acordes a la realidad de la usuaria; e información acerca del procedimiento que se realiza para la toma de muestras y explicación de que la detección del VPH-AR se usa como tamizaje de CCU. Una vez que estas mujeres ya tenían su resultado de VIH realizado en PRONASIDA, Centro de Salud Numero 3 o Hospital de Trinidad y aceptaban hacerse el estudio de VPH-AR, estas eran derivadas al Servicio de Salud Reproductiva del Hospital de Trinidad o al Consultorio de Patología Cervical del Centro de Salud N° 3. Aquellas pacientes que reunían los criterios de inclusión (ser sexualmente activa, no estar embarazada, sin histerectomía total) y que acudieron en forma voluntaria y libre a realizarse el estudio se les recolectaban células cérvico-vaginales exfoliadas para la detección de VPH-AR. Las células para muestra de VPH-AR se recolectaron mediante un cepillo Cytobrush (Wallach, USA), y luego las mismas fueron depositadas en el medio Cell Collection Media de Cobas (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Los resultados de VPH-AR eran entregados a las pacientes en el Hospital de Trinidad y/o en el Centro de Salud N° 3. Algunas pacientes ya tenían su resultado de VIH realizado en PRONASIDA y a otras se les tomaba una pequeña muestra de sangre además de la muestra de VPH-AR para procesar VIH por tira rápida, resultado que se le decía inmediatamente en el caso de un negativo y si era positiva se le derivaba a PRONASIDA para la confirmación posterior. Las muestras de VPH tomadas en el Hospital de Trinidad o Centro de Salud N° 3 fueron remitidas al Departamento de Inmunología de Laboratorio Central de Salud Pública (LCSP) donde se realizó la detección del ADN de VPH-AR. Las mujeres que participaron firmaron un consentimiento informado y respondieron un cuestionario sobre características sociodemográficas y factores de riesgo asociados al CCU. Todas las pacientes VIH positivas refirieron estar sometidas a TAR. El Comité de Ética del LCSP revisó y aprobó previamente el protocolo de estudio (CODIGO CEI-LCSP N° 100/190617).

Pruebas de VIH

Se procedió según los algoritmos de tamizaje y diagnóstico empleados por el PRONASIDA⁽²¹⁾. Ante dos pruebas rápidas reactivas, (Determine HIV1/2 Abbott, USA) que detectan anticuerpos contra el HIV1 y 2 y Rapid Test for antibodies to Human HIV 1 y 2 (Beijing Wantai, China) se realizó luego el ELISA Combinación que detecta Ag y Anticuerpo de HIV 1 y 2, (Murex HIV Ag/Ab Diasorin UK) y si éste resultaba reactivo, se confirmaba por los métodos de referencia: carga viral plasmática (PCR en Tiempo Real, Abbott, USA) o Western blot, (HIV BLOT 2.2 MP Diagnostics, Germany). "Prueba rápida" y "ELISA", se reportaron como "Reactivo" o "No reactivo", según la capacidad del método para detectar la ausencia o presencia de anticuerpos; el Western blot, se reportó de forma cualitativa: "Positivo", según el criterio de positividad de la CDC, para presencia de anticuerpos específicos aplicado (p24 o gp41 o ambos, gp120, gp160); "Negativo", en el caso de ausencia de bandas; "Indeterminado", en cualquier caso de presencia de anticuerpos que no se correlacionen con el criterio de positividad de la CDC⁽²²⁾. El reporte de la carga viral

plasmática, se realizó de forma cuantitativa o numérica, y cualitativa, como "Positivo", o "Negativo", según la carga viral, o ausencia de la misma, detectada o confirmada. Los resultados fueron ingresados al sistema EXPERTO del PRONASIDA.

Pruebas de detección y genotipificación de VPH: para la prueba de detección y genotipificación de VPH-AR se empleó el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real en el Dpto. de Inmunología, sección Biología Molecular, del LCSP (Laboratorio Central de Salud Pública). El mismo es el Laboratorio de Referencia Nacional del VPH según Resolución S.G Nº774/14. Se usó el Cobas 4800 HPV Test (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), ensayo cualitativo de PCR en tiempo real totalmente automatizado que permite la detección individual de los VPH 16 y VPH 18 y un pool de otros 12 genotipos (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 66 y 68). Esta metodología utiliza la beta-globina como control interno de calidad para cada muestra. Los resultados fueron interpretados por el software del sistema como "Negativo", VPH-16, VPH-18, Otros VPH-AR o la combinación de los tres últimos. El informe se realizó de forma cualitativa: "Positivo" o "Negativo": "VPH 16", "VPH 18" u "Otros tipos de VPH-AR". Los resultados fueron ingresados en el sistema HEXALIS (Sistema Integrado de Gestión) del LCSP.

Cálculo de resultados: los datos fueron recolectados y guardados en una planilla Excel (Microsoft Office, 2010) y luego analizados con herramientas de estadística descriptiva. Las comparaciones entre las variables fueron realizadas utilizando el Paquete estadístico STATA versión 13.0 (Stata Corp. USA). La significancia estadística se asumió con un valor de p igual o menor que 0,05.

RESULTADOS

Se reclutaron 218 mujeres de las cuales 54 fueron VIH positivas. En la Tabla 1 se describen las características socio demográficas y clínicas de la población estudiada. En relación a la edad, se observó mayor frecuencia de mujeres de 17 a 30 años sin VIH (41,5%) que con VIH (20,4%), $p=0,005$.

No existieron diferencias significativas entre las VIH positivas y negativas en cuanto a la edad de inicio de relaciones sexuales y la ocurrencia de lesiones de cuello uterino.

Tabla 1. Características socio demográficas y clínicas de la población estudiada.

Variable	n (%) IC95%	VIH positivas n (%) IC95%	VIH negativas n(%) IC95%	p
Edad (n)	218	54	164	
17 a 30 años	79 (36,2%; 29,4 - 42,1)	11 (20,4%; 18,7-22,2)	68 (41,5%; 39,3-43,7)	0,005
31 a 65 años	139(63,8%; 57,4 - 70,1)	43 (79,6%; 77,8-81,3)	96 (58,5%; 56,3-60,7)	
Edad de inicio de relaciones sexuales (n)*	194	52	142	
Menor o igual a 20	164 (84,5%; 79,4 - 89,6)	46 (88,5 %; 87,0-89,9)	118 (83,0 %; 81,3-84,6)	0,36
Mayor a 20	30 (15,5%; 10,4 - 20,6)	6 (11,5%; 10,1-12,9)	24 (17,0%; 15,4-18,7)	
Antecedentes de lesiones de cuello uterino (n=198)**	198	46	152	
Si	38 (19,2%; 13,7 - 24,7)	8 (17,4 %; 15,8-19,1)	30 (19,7%; 18,0-21,5)	0,72
No	160 (80,8%; 75,3 - 86,3)	38 (82,6 %; 80,9-84,2)	122 (80,3 %; 78,5-81,9)	

*24 pacientes sin datos. ** 20 pacientes sin datos.
VIH: virus de inmunodeficiencia humana

De las 54 VIH positivas el 29,63 % fue VPH-AR positiva. De las 164 negativas para VIH el 25 % fue VPH-AR positiva. No existió diferencia significativa entre la positividad de VPH-AR en las dos poblaciones de mujeres VIH positivas y negativas (Tabla 2). Sin embargo, las mujeres VIH positivas mayores a 30 años presentaron mayor frecuencia de VPH-AR que las mujeres VIH negativas del mismo rango etario.

Tabla 2. Frecuencia de VPH-AR en mujeres con y sin VIH según edad.

Status de VIH	n	Positivo VPH-AR	Negativo VPH-AR	p
		n (%; IC 95%)	n (%; IC 95%)	
Positivo	54	16 (29,6%; 23,8-36,4)	38 (70,4%; 63,6-76,2)	0,502
Negativo	164	41(25,0%;19,6-31,5)	123(75,0%;69,0-80,8)	
VIH positivas ≤30 años	11	3 (27,3%;21,3-33,5)	8 (72,7%; 66,5-78,7)	0,848
VIH positivas >30 años	43	13(30,2%;24,2-36,8)	30 (69,8%; 63,2-75,8)	
VIH negativas ≤30 años	68	23 (33,8%; 27,7-40,6)	45(66,2%; 59,3-72,3)	0,028
VIH negativas >30 años	96	18(18,8%; 13,8-24,6)	78(81,2%;75,4-86,1)	

VIH: virus de inmunodeficiencia humana. *Otras ITS: condilomas, sífilis, virus del herpes simple, gonorrea, citomegalovirus, hepatitis B.

En adición se observó que las mujeres VIH positivas presentaron aproximadamente el doble de frecuencia de otras ITS que las VIH negativas (p=0,026) (Tabla 3).

Tabla 3. Frecuencias de otras ITS según presencia de infección por VIH y según edad.

Status de VIH	n	Frecuencia de otras ITS*	Frecuencia de no ocurrencia de otras ITS*	P
		n (%; IC _{95%})	n (%; IC _{95%})	
Positivo total	54	16 (29,6%; 23,8-36,4)	38 (70,4%; 63,6-76,2)	0,026
Negativo total	164	26 (15,8% ;11,4-21,6)	138 (84,2%; 78,4-88,6)	
VIH positivas ≤30 años	11	2 (18,2%; 13,4-24,1)	9 (81,8%; 75,9-86,6)	0,35
VIH positivas >30 años	43	14 (32,6%;26,4-39,2)	29 (67,4; 60,8-73,6)	
VIH negativas ≤30 años	68	12 (17,6%; 12,6-23,1)	56 (82,4;76,9-87,4)	0,60
VIH negativas >30 años	96	14 (14,6%;10,3-20,1)	82 (85,4%; 79,9-89,7)	

VIH: virus de inmunodeficiencia humana. *Otras ITS: condilomas, sífilis, virus del herpes simple, gonorrea, citomegalovirus, hepatitis B.

Con respecto a los tipos de VPH-AR circulantes en las VIH negativas positivas para VPH-AR (N: 41) se detectó VPH 16 en 8 de 41 mujeres, el VPH 18 en 2 de 41 mujeres y el pool de otros VPH de alto riesgo en 35 de 41 mujeres. Se encontraron 4 infecciones múltiples (es decir con más de un tipo de VPH-AR). En las VIH positivas con VPH-AR positivo (N: 16) se detectó el VPH 16 en 4 de 16 mujeres, el VPH 18 en 1 de 16 mujeres y el pool de otros de alto riesgo en 15 de 16 mujeres. Se encontraron 4 infecciones múltiples.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se observó mayor frecuencia de mujeres de 17 a 30 años sin VIH (41,5%) que con VIH (20,4%), p=0,005, es decir la mayor cantidad de casos de VIH está en mujeres mayores a 30 años (79,6 % de los casos en nuestro estudio). Esto está de acuerdo con lo observado en los informes epidemiológicos de PRONASIDA de los años 2019, 2020 y 2021 con la siguiente cantidad de nuevos casos en este grupo de mujeres: 278/463; 60 % del total de nuevos casos, 195/316: 62 % del total de nuevos casos y 189/306 del 62 % del total de nuevos casos respectivamente^(11,23-24). No existieron diferencias entre las VIH positivas y negativas en cuanto a la edad de inicio de relaciones sexuales y los antecedentes de poseer lesiones de cuello uterino, sin embargo, el número de muestras es muy pequeño, y no se cuenta con datos de hace cuánto tiempo fue realizado el diagnóstico de VIH positivo en las mujeres incluidas en el presente estudio, por tanto, se precisan más datos para analizar qué factores afectan al desarrollo de lesión pre-cancerosa/cáncer de cuello uterino en mujeres según presencia de infección por VIH .

En relación a la frecuencia de VPH-AR, no existió diferencia significativa en la frecuencia de VPH-AR observada en ambas poblaciones. Ahora bien, cuando clasificamos en grupos etarios en mayores de 30 años la infección de VPH-AR no disminuye en las mujeres VIH positivas a diferencia de las mujeres VIH negativas donde con la edad la frecuencia de VPH-AR si disminuye que es lo esperable, porque muchas infecciones son eliminadas por el sistema inmune⁽²⁵⁾. Las mujeres VIH positivas tienen un mayor riesgo de cáncer invasivo y el cáncer parece ocurrir a una edad más joven con una posible reactivación de la infección por VPH latente⁽²⁶⁾. Esto revela la importancia de controlar la detección de este virus en mujeres jóvenes VIH positivas⁽¹²⁾. De hecho, las Guías de la OMS recomiendan utilizar la detección del ADN del VPH como prueba de detección primaria en mujeres que viven con el VIH a partir de los 25 años^(12,15).

En las inmunocompetentes (VIH negativas) si hubo diferencia estadísticamente significativa entre las menores y mayores de 30 años ya que la mayoría de las infecciones se resuelven sobre todo antes de los 30 años y sólo una minoría de mujeres presentan persistencia viral y tienen mayor riesgo de desarrollar lesiones precursoras y cáncer⁽¹⁾. A nivel mundial, la prevalencia más alta de VPH se observa en edades jóvenes. Como resultado, en todas las regiones del mundo el VPH tiene picos de prevalencia en mujeres menores de 25 años y luego desciende en edades más avanzadas^(27,28).

El tipo más frecuentemente detectado fue el VPH 16 en ambas poblaciones, lo que está ampliamente estudiado en toda la literatura tanto a nivel mundial como en nuestro país^(8,10). En cuanto a la ocurrencia de otras ITS (Tabla 3) no VIH ni VPH-AR (condilomas, sífilis, virus del herpes simple, gonorrea, citomegalovirus, hepatitis B) se observó mayor frecuencia de las mismas en las VIH positivas, ya que las personas infectadas por el VIH pueden tener evolución clínica modificada de las ITS debido a la disminución de la inmunidad, produciendo esto una mala calidad de vida y aumento de la morbilidad y mortalidad así como la inflamación vaginal alta, definida por concentraciones elevadas de citoquinas cervicovaginales⁽²⁰⁾. Es importante destacar que en nuestro país cada año se observan nuevos casos de VIH en mayor número en la franja etaria de mujeres mayores a 30 años y en MVVS jóvenes ocurre una infección por VPH con mayor riesgo de persistencia y una menor resolución de esta infección siendo la incidencia general de cáncer invasivo derivado del VPH en las PVVS mayor que en otros grupos en riesgo es decir al igual que en la población general, donde el riesgo de incidencia de CCU aumenta con la edad, observándose una duplicación de esta incidencia en mujeres infectadas por el VIH, comparando a las de 40 a 49 años con las de menos de 40 años⁽²⁹⁾.

Es fundamental la educación sobre factores de riesgo para las ITS sobre todo VPH y VIH teniendo en cuenta que, aunque la TAR ha sido efectiva para bajar la infección por VPH-AR en las VIH positivas^(13,14). Existen otros factores de riesgo para el CCU como el tabaquismo y la exposición de no fumadores al humo que exhalan los fumadores o el humo proveniente de la quema de productos de tabaco⁽³⁰⁾. Es importante la prevención primaria por vacunación contra el VPH y detección del VPH como prevención secundaria como política de salud pública tanto en mujeres VIH negativas y con mayor control en las VIH positivas así como un programa de educación que aborde la conexión entre la infección por el VIH y el aumento del riesgo de CCU, lo que idealmente aumentará la conciencia de salud entre las mujeres con VIH. El programa también debe tener como objetivo aumentar la conciencia sobre los servicios de detección de cáncer de cuello uterino disponibles en los centros de salud locales^(30,31).

Financiamiento: El presente estudio fue co-financiado por el CONACYT (Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Paraguay) con recursos del FEEI, Proyecto PIN 15-220 del programa PROCENCIA, así como recursos propios del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Contribución de los autores: Contribuyeron a la concepción y diseño, recopilación de datos, análisis e interpretación, y redacción del manuscrito: VV, MLB. Recopilación de información PP, VO, DG, GL, GO. Análisis e interpretación de datos AK, PP, GO, VO, VV, MLB. Aprobación Final del manuscrito VV, MA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 47:2-13.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN
3. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3): 209-49.

- Cancer Biol Med. 2020 Nov 15;17(4):864-78.
4. Tso FK, Rodrigues CL, Levi JE, Mattosinho de Castro Ferraz MG, Speck NM, et al. HPV infection-associated anogenital cyto-colpo-histological findings and molecular typing in HIV-positive women. *Genet Mol Res.* 2015 ;14(4):17630-40.
 5. Bobadilla ML, Villagra V, Zorrilla ME, Olmedo G, Riveros MC, Franco F. et al. Detección y tipificación del Virus Papiloma Humano en el marco del tamizaje virológico para la detección de lesiones del cuello uterino en Asunción, Paraguay. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud.* 2019; 17(1): 6-15.
 6. 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.* 2010 Dec 15;202(12):1789-99.
 7. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine.* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12-23. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.055. PMID: 23199955.
 8. Kasamatsu E, Rodríguez Riveros MI, Soilan AM, Ortega M, Mongelós P, Páez M, et al. ESTAMPA Paraguay Center study group. Factors associated with high-risk human papillomavirus infection and high-grade cervical neoplasia: A population-based study in Paraguay. *PLoS One.* 2019 Jun. 27;14(6).
 9. Clifford GM, Tule S, Franceschi S. Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer. *Clin Infect Dis.* 2017 May 1; 64(9):1228-35.
 10. 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.* 2001 Sep 15;184(6):682-90.
 11. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Informe Situación Epidemiológica del VIH y SIDA Paraguay 2021 [Internet]. 2021 [Acceso 12 de Octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/pronasida/adjunto/5e8632-InformeEpidemiologicoVIH2021.pdf>
 12. Castle PE, Einstein MH, Sahasrabudde VV. Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus. *CA Cancer J Clin.* 2021 Nov;71(6):505-26
 13. Ceccato Junior BP, Lopes AP, Nascimento LF, Novaes LM, Melo VH. Prevalence of cervical infection by human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-positive and negative women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015 ;37(4):178-85.
 14. Zeier MD, Botha MH, Engelbrecht S, Machekano RN, Jacobs GB, Isaacs S, et al. Combination antiretroviral therapy reduces the detection risk of cervical human papilloma virus infection in women living with HIV. *AIDS.* 2015 Jan 2;29(1):59-66.
 15. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(3): 147-72.
 16. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240030824> .
 17. Global Cancer Observatory IARC, (Internacional Agency for Research in Cancer) <https://gco.iarc.fr/today/home> (Acceso Marzo de 2022).
 18. Mendoza L, Mongelos P, Páez M, Castro A, Rodríguez Riveros I, Gimenez G, et al. Human papillomavirus and other genital infections in indigenous women from Paraguay: a cross-sectional analytical study. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:531.
 19. Caballero Gómez SV, Mendoza Torres LP, Orihuela SE,Valenzuela Cáceres AB. Infecciones de transmisión sexual en mujeres de edad fértil usuarias del Hospital Regional de Villa Hayes, Paraguay. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud;* 2015, 13 (2), 30–49.
 20. Zayats R, Murooka TT, McKinnon LR. HPV and the Risk of HIV Acquisition in Women. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Feb 10;12:814948. doi: 10.3389/fcimb.2022.814948.
 21. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Programa Nacional de Control de SIDA /ITS Manual de Manejo de la Infección por VIH y Tratamiento Antirretroviral en Adolescentes y Adultos 2017-2018 [Acceso 2 de Abril de 2022]. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/pronasida/nm/anales.html> .
 22. García F, Alvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Diagnóstico de laboratorio de la infección por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica.* 2011; 29(4): 297-307.
 23. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Informe Situación Epidemiológica del VIH y SIDA Paraguay 2019 [Internet]. 2019 [Acceso 20 de Octubre de 2019]. <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/pronasida/adjunto/d429aa-InformeEpidemiologicoVIH20191.pdf>
 24. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Informe Situación Epidemiológica del VIH y SIDA Paraguay 2020 [Internet]. 2021 [Acceso 20 de Octubre de 2020]. <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/pronasida/adjunto/46a268-InformeEpidemiologicoVIH2020.pdf>
 25. Pérez-González A, Cachay E, Ocampo A, Poveda E. Update on the Epidemiological Features and Clinical Implications of Human Papillomavirus Infection (HPV) and

- Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfection. *Microorganisms*. 2022 May 18;10(5)
26. Zeier MD, Botha MH, Engelbrecht S, Machezano RN, Jacobs GB, Isaacs S, et al. Combination antiretroviral therapy reduces the detection risk of cervical human papilloma virus infection in women living with HIV. *AIDS*. 2015 Jan 2;29(1):59-66.
 27. Serrano B, Brotons M, Bosch FX, Bruni L. Epidemiology and Burden of Hpv-Related Disease. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2018, 47, 14-26
 28. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Mar 2;103(5):368-83.
 29. Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, Gange SJ, Sterling TR, Silverberg MJ, et al.; North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design of IeDEA. Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Apr 1;62(4):405-13
 30. Zhao R, Liang S, Teoh D, Fei Y, Pang X, Kulasingam S. A comprehensive cross-sectional survey to identify barriers and facilitators of cervical cancer screening in women with HIV in Guangxi, China. *Infect Agent Cancer*. 2022 Mar 24;17(1):12.
 31. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS*. 2018 Mar 27;32(6): 795-808.