



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Cáncer cervicouterino en mujeres co-infectadas con el virus de papiloma humano y el VIH.**

**Memoria de Trabajo Fin de Grado**

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

**Autora: Insaf Serhir**

Modalidad: Revisión sistemática

Tutores: Lucrecia Acosta Soto

Fernando Jorge Bornay Llinares.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>4</b>
<b>ABREVIATURAS:</b> .....	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. El virus del papiloma humano.....	6
1.2. Clasificación taxonómica.....	6
1.1. Estructura del virión.....	8
1.3. Ciclo de vida.....	9
1.3.1. Tropicismo celular.....	¡Error! Marcador no definido.
1.3.2. Patogenia oncológica.....	¡Error! Marcador no definido.
1.4. Prevalencia del virus del papiloma humano en el mundo.....	11
1.4.1. Prevalencia del virus del papiloma humano en hombres.....	11
1.4.2. Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres.....	11
1.5. Manifestaciones clínicas del HPV.....	12
1.5.1. Lesiones no cancerosas.....	13
1.5.2. Lesiones precancerosas y malignas.....	14
1.5.3. Las manifestaciones clínicas del VPH en casos especiales.....	16
1.6. Diagnostico.....	17
1.7. Tratamiento.....	17
1.7.1. Vacunas profilácticas contra el HPV.....	17
1.7.2. Vacunas terapéuticas contra el HPV.....	18
1.8. Co-Infección HPV/VIH.....	19
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>20</b>
2.1. Objetivo general.....	20
2.2. Objetivos específicos.....	20
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>20</b>
3.1. Diseño.....	20
3.2. Estrategia de búsqueda.....	20
3.3. Criterios de selección.....	21
3.4. Consideraciones éticas.....	21
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>22</b>
4.1. Resultados de la búsqueda.....	22
4.2. Prevalencia de cáncer uterino en mujeres con VIH.....	24
4.3. Genotipos de VPH más frecuentes en mujeres con VIH.....	25
4.3. Características patológicas observadas en la coinfección VPH/VIH.....	27
4.3.1. Relación entre el recuento de células CD4 y la progresión de infecciones por el VPH hacia lesiones cervicales de alto grado en mujeres con VIH.....	28
4.4. Impacto de la terapia antirretroviral (TAR) en la progresión del cáncer cervical en mujeres con VIH.....	31
<b>4. DISCUSIÓN</b> .....	<b>32</b>
<b>5. CONCLUSIONES</b> .....	<b>34</b>
<b>6. REFERENCIAS</b> .....	<b>35</b>

## RESUMEN

**Antecedentes:** El cáncer cervicouterino sigue siendo una de las neoplasias más frecuentes en mujeres a nivel mundial, con una incidencia significativa en personas inmunocomprometidas, especialmente en aquellas que viven con el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). El virus del Papiloma Humano (VPH), en particular sus genotipos de alto riesgo (16 y 18), es el principal agente etiológico de esta enfermedad.

**Objetivos:** Esta revisión sistemática tiene como objetivo analizar la relación entre el VPH y el cáncer cervicouterino en mujeres VIH positivas, evaluando la prevalencia de la infección por VPH, su progresión oncogénica y el impacto de la terapia antirretroviral (TAR) en la evolución de la enfermedad.

**Métodos:** En esta revisión sistemática, se sintetizan datos epidemiológicos, características patológicas y estrategias de cribado, destacando el papel del recuento de linfocitos CD4+ en la progresión de la patología existentes en la literatura científica publicada en los últimos 10 años.

**Resultados:** Las mujeres con VIH presentan una mayor prevalencia de infección por VPH y una mayor probabilidad de desarrollar lesiones cervicales de alto grado, con una progresión más rápida en comparación con mujeres VIH negativas. La TAR ha mostrado un efecto protector al reducir la persistencia del VPH y el riesgo de progresión a cáncer invasivo, aunque su eficacia es limitada en estadios avanzados de la enfermedad.

**Conclusiones:** Es fundamental implementar programas de cribado específicos para mujeres VIH positivas, combinando pruebas de ADN del VPH con métodos de inspección visual. Además, la ampliación del acceso a la vacunación contra el VPH y la optimización de la adherencia a la TAR pueden contribuir a reducir la carga global del cáncer cervicouterino en esta población vulnerable.

**Palabras clave:** Virus del papiloma humano (VPH), Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), Cáncer cervicouterino, coinfección, terapia antirretroviral.

## ABSTRACT

**Background:** Cervical cancer remains one of the most common malignancies among women worldwide, with a significant incidence in immunocompromised individuals, particularly those living with Human Immunodeficiency Virus (HIV). The human papillomavirus (HPV), especially its high-risk genotypes (16 and 18), is the primary etiological agent of this neoplasm. Women co-infected with HPV and HIV are at an increased risk of persistent infection, rapid progression to precancerous lesions, and eventual development of cervical cancer due to immunosuppression.

**Objectives:** This systematic review aims to analyze the relationship between HPV and cervical cancer in HIV-positive women by assessing the prevalence of HPV infection, its oncogenic progression, and the impact of antiretroviral therapy (ART) on disease outcomes.

**Methods:** The study synthesizes epidemiological data, pathological characteristics, and screening strategies, highlighting the role of CD4+ T-cell counts in determining disease progression.

**Results:** Findings indicate that HIV-positive women exhibit a higher prevalence of HPV infection and an increased likelihood of high-grade cervical lesions, with a faster progression compared to HIV-negative women. ART has shown a protective role by reducing HPV persistence and lowering the risk of progression to invasive cancer, although its efficacy is limited in advanced stages of the disease.

**Conclusions:** Given these findings, it is crucial to implement targeted cervical cancer screening programs for HIV-positive women, with a combination of HPV-DNA testing and visual inspection methods. Additionally, expanding access to HPV vaccination and optimizing ART adherence may contribute to reducing the global burden of cervical cancer in this vulnerable population.

**Keywords:** Human papillomavirus, HPV, HIV, cervical cancer, co-infection, ART.

## ABREVIATURAS:

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico.
- **AIN:** Neoplasia intraepitelial anal.
- **CIN:** Neoplasia intraepitelial cervical.
- **CMH:** Complejo mayor de histocompatibilidad.
- **CIN2+ / CIN3+:** Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.
- **EV:** Epidermodisplasia verruciforme.
- **IARC:** Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer.
- **LEEP:** Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa.
- **LCR:** Long control region (Región Larga de Control).
- **LSIL:** Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.
- **ORF:** Open reading frame (Marco de Lectura Abierto)
- **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.
- **PIN:** Neoplasia intraepitelial de pene.
- **RNC:** Región no codificante.
- **RRP:** Papilomatosis respiratoria recurrente.
- **TAR:** Terapia antirretroviral.
- **VAIN:** Neoplasia intraepitelial vaginal.
- **VIA:** Inspección visual con ácido acético.
- **VIN:** Neoplasia intraepitelial vulvar.
- **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.
- **VLPs:** Virus-like particles.
- **VPH:** Virus de papiloma humano.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. El virus del papiloma humano

El Virus del papiloma humano (VPH) es un virus ADN que pertenece a la familia Papillomaviridae y es responsable de la infección de transmisión sexual más prevalente a nivel mundial (1).

Aunque su principal vía de transmisión es sexual, el VPH también puede ser transmitido de madre a hijo durante el parto, a través del contacto con la mucosa cervical. Además, existe la posibilidad de transmisión transplacentaria y, aunque es menos común, el VPH puede propagarse horizontalmente durante la infancia (2).

Puede dar lugar a lesiones benignas (verrugas) y en los casos más graves a distintos tipos de cáncer como el anal, el vaginal, el orofaríngeo y el de cuello uterino, el cual tiene elevada mortalidad (3).

Desde la década de 1970, ha habido un auge en la investigación sobre el virus del papiloma humano (VPH). Harald zur Hausen, premio Nobel en el año 2008, estableció la relación entre el VPH y el cáncer cervical. Antes de sus hallazgos, se consideraba al virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2) como la posible causa, pero la hipótesis de zur Hausen prevaleció al no detectarse ADN de HSV-2 en la mayoría de los tumores cervicales (3).

## 1.2. Clasificación taxonómica

La clasificación de la familia Papillomaviridae se basa en la identidad de secuencia del marco de lectura abierto L1. La familia incluye dos subfamilias: Firstpapillomavirinae, que comprende más de 50 géneros y más de 130 especies, y Secondpapillomavirinae, que contiene un solo género y una sola especie (4). Entre los géneros más relevantes desde el punto de vista clínico se encuentran *Alpha-papillomavirus*, *Beta-papillomavirus*, *Gamma-papillomavirus*, *Mu-papillomavirus* y *Nu-papillomavirus*. Así mismo las especies comparten entre 60% y 70% de identidad en la secuencia del gen L1 y los tipos comparten entre un 71% y un 89%. Este nivel es clave para clasificar los diferentes tipos de VPH que pueden tener implicaciones clínicas diferentes,

como los tipos de alto y bajo riesgo asociados con el cáncer cervical. Los subtipos sin embargo se clasifican según las diferencias entre el 2% al 10% y si es menor del 2% se considerará una variante del mismo tipo de PV. Las variantes suelen compartir características biológicas y patológicas muy similares (5).

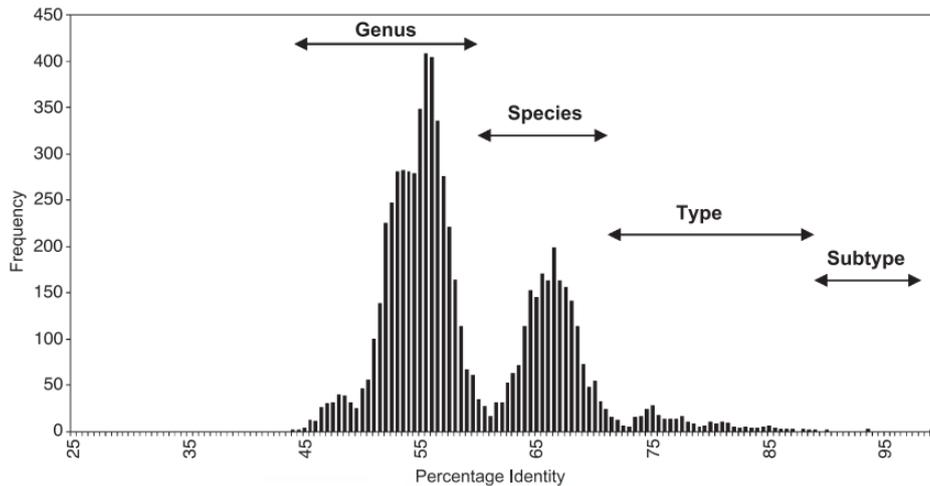


Figura 1. Distribución de frecuencias de los porcentajes de identidad en pares a partir de la comparación de secuencias nucleotídicas de los ORF L1 de 118 tipos de papilomavirus (Fuente: Villiers *et al.*, 2004) (5).

### 1.2.1. Tropismo celular

Según su tropismo celular, los VPH se clasifican en cutáneos y mucosos, dependiendo de si infectan la piel o las mucosas del tracto genital, oral o anal. Los VPH cutáneos pertenecen principalmente al género *Betapapillomavirus*, aunque también se encuentran en otros géneros como *Alpha*, *Gamma*, *Mu* y *Nu*, mientras que los VPH mucosos conocidos hasta ahora pertenecen exclusivamente al género *Alphapapillomavirus* (15).

### 1.2.2. Patogenia oncológica

Desde el punto de vista clínico, los VPH más interesantes son aquellos que infectan las mucosas del tracto genital (o anogenital). Estos virus se encuentran en el género *Alphapapillomavirus* y se diferencian a su vez en tres grupos, dependiendo del riesgo de producir lesiones cancerosas: bajo, intermedio y alto (16).

En tabla 1 se muestran las características clínicas y los tipos de VPH integrantes de cada grupo:

PROBABILIDAD DE RIESGO	CARACTERÍSTICAS	TIPOS DE VPH
Riesgo bajo	Verrugas genitales benignas	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108
Riesgo intermedio	Posible potencial oncológico	26, 53 y 66
Riesgo alto	Potencial oncológico alto, agentes etiológicos del cáncer cervicouterino	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82

Tabla 1. Clasificación de los VPH según su patogenicidad oncológica (Fuente: de Muñoz et al., 2003)(16).

### 1.3. Estructura del virión

Los papilomavirus se caracterizan por ser pequeños virus no envueltos que miden entre 45 a 55 nm de diámetro, con una cápside icosaédrica de proteína. Su genoma de ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8,000 pares de bases de longitud, contiene nueve o 10 regiones codificantes, denominadas zonas de lectura abiertas (ORFs, Open Reading Frame, por sus siglas en inglés). Dichas ORFs son secuencias de nucleótidos que codifican tanto proteínas no estructurales (enzimas) involucradas en la regulación de las funciones virales, como proteínas estructurales involucradas en la producción de las diferentes partículas del virus (6).

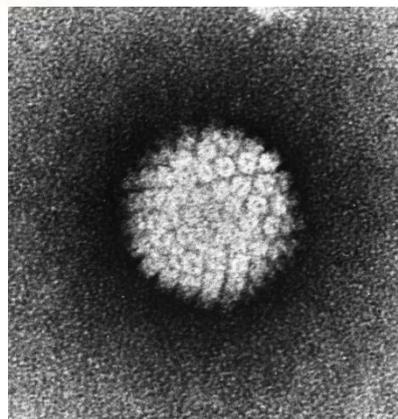


Figura 2. Virus del papiloma bajo el microscopio electrónico (Fuente: NIH-Visuals Online# AV-8610-3067) (7).

Su ADN se divide en tres regiones: La **región temprana E** (50% del genoma) que codifica varias proteínas estructurales (E1-E7), la **región tardía L** (40% del genoma) que codifica las proteínas de la cápside (L1 y L2), y la

**región reguladora no codificante RNC/LCR** (Región larga de control) (10% del genoma) ubicada en la dirección 5' (8).

Cada una de estas proteínas juega un papel fundamental en el ciclo replicativo del virus y en su capacidad para evadir las defensas inmunitarias del hospedador (9).

En la Tabla 2 se detalla la función específica de cada una de las proteínas codificadas por el VPH.

Tipo de proteína	Nombre	Funciones o actividades asociadas
No estructurales	E1	Tiene funciones de helicasa. Es esencial para la replicación y la transcripción
	E2	Esencial para replicación y transcripción viral, segregación genómica y encapsidación
	E4	Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración viral y la salida de los viriones
	E5	Estimula la actividad transformante de E6 y E7, promueve la fusión celular generando aneuploidía e inestabilidad cromosómica, contribuye a la invasión de la respuesta inmunitaria
	E6	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53, inhibiendo la apoptosis; interactúa con proteínas del sistema inmunitario innato, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria y a la persistencia del virus; activa la expresión de la telomerasa
	E7	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB; incrementa la actividad de cinasas dependientes de ciclinas; afecta la expresión de genes de fase S por interacción directa con factores de transcripción E2F y con histona desacetilasa; contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria
	Estructurales	L1
L2		Proteína secundaria de la cápside. Participa en la unión del virión a la célula, en su entrada a la célula y su transporte al núcleo, la liberación del genoma y el ensamble de los viriones

La denominación de E o L se refiere a temprana (early) o tardía (late), de acuerdo con su síntesis o funciones durante el ciclo replicativo. Algunos papilomavirus tienen marcos de lectura para las proteínas E3 y E8, aunque aún se desconocen sus funciones

Tabla 2. Proteínas codificadas por el VPH y su función específica. Fuente: de Santos-López *et al.* 2015 (8–11).

## 1.4. Ciclo de vida

El ciclo de vida del virus del papiloma humano (VPH) se caracteriza por su interacción estrecha con la diferenciación del epitelio escamoso del hospedador (10). El ciclo se puede dividir en varias fases, que se describen a continuación:

- a) **Infección inicial:** El VPH infecta específicamente las células basales del epitelio escamoso, que son las únicas capaces de dividirse. La infección ocurre a través de microheridas en la piel o mucosas, que permiten que el virus acceda a las células basales y establezca una infección persistente (10,11).
- b) **Unión y entrada del virus:** Las partículas virales se adhieren inicialmente a proteoglicanos de sulfato de heparán en las células o la membrana basales

expuesta, lo que provoca cambios conformacionales en la cápside viral. Este proceso facilita la internalización del virus (10,12)

- c) Replicación del genoma viral:** Tras la entrada del genoma viral en el núcleo, ocurre una amplificación inicial del ADN viral, mediada principalmente por las proteínas E1 y E2 del VPH. Esta fase latente puede durar años, y la replicación viral está limitada a una copia por ciclo celular (10,13).
- d) Progresión a la replicación vegetativa:** A medida que las células infectadas se diferencian y se desplazan hacia las capas superiores del epitelio, ocurre un cambio en la replicación viral. En esta etapa, las proteínas E6 y E7 del VPH manipulan el entorno celular para permitir la replicación del genoma en células que normalmente no soportarían la síntesis de ADN (10,14).
- e) Ensamblaje y liberación de los viriones:** En las capas más diferenciadas del epitelio, se ensamblan las partículas virales mediante la expresión de las proteínas de cápside L1 y L2. La maduración de las partículas virales implica la formación de enlaces disulfuro, que estabilizan la cápside viral. Finalmente, los viriones se liberan de forma no lítica, coincidiendo con la pérdida de la integridad nuclear y citoplasmática durante la diferenciación terminal de los queratinocitos infectados (10).

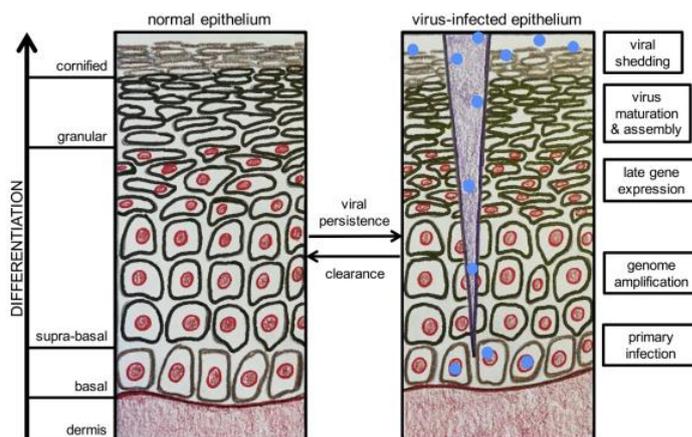


Figura 3. El ciclo de vida del VPH en el epitelio escamoso en diferenciación (Fuente: Esta figura fue ilustrada por M. E. Harden y adaptada de una figura de C. L. Nguyen) (10).

## **1.5. Prevalencia del virus del papiloma humano en el mundo**

### **1.5.1. Prevalencia del virus del papiloma humano en hombres**

Se observado que la prevalencia del VPH en hombres oscila entre el 3,5 y el 45% para todos los tipos y entre el 2,3 y el 34,8% para los VPH de alto riesgo. El tipo de VPH más común en hombres es el VPH 16. La prevalencia del VPH de bajo riesgo oscila entre el 2,3 y el 23,9% (17).

Además, aunque hay pocos estudios serológicos realizados en varones, se ha observado que los varones homosexuales y bisexuales presentan una prevalencia especialmente elevada del VPH que os heterosexuales (18). Estos a su vez, tienen valores menores a compararse con mujeres (7,9% vs 17,9%) y una tasa de prevalencia máxima en edades comprendidas entre los 30 y 39 años. El epitelio del pene puede ser menos receptivo a los tipos del VPH de alto riesgo (19–21).

### **1.5.2. Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres**

Según un análisis combinado llevado a cabo por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) y por Clifford *et al.*, 2005, se estimó que en mujeres asintomáticas de la población general, la prevalencia de la infección por el VPH oscilaba entre un 2 y un 44% (22).

Tal y como muestra la *tabla 3*, la prevalencia global del VPH en mujeres ajustada es del 10,41%, con una variabilidad regional considerable. De acuerdo con esta evaluación, el número estimado de mujeres portadoras de ADN del VPH en todo el mundo en un momento dado es de 291 millones de personas. Se estima que alrededor de 105 millones de estas infecciones serán debidas a los VPH 16-18 (22).

Tabla 1. Prevalencia del virus del papiloma humano (VPH)* estimada a partir de un metaanálisis de 78 estudios de mujeres con resultados normales en la citología de Papanicolaou, por regiones mundiales				
	Nº de estudios	Nº de mujeres testadas	Nº de mujeres infectadas por el VPH	Prevalencia ajustada del VPH, % [IC 95%]
Estimación global	78	157.879	15.764	10,41 [10,16-10,67]
África	8	6.226	1.429	22,12 [20,87-23,43]
América	24	40.399	6.291	12,95 [12,41-13,51]
Europa	27	70.129	4.649	8,08 [7,77-8,41]
Asia	19	41.125	3.395	7,95 [7,53-8,40]

Tabla 3. Prevalencia del VPH ajustada por región, tipo de estudio, diseño del estudio, año de publicación, medio utilizado para la obtención de muestras, medio de almacenamiento de células, método de detección del VPH, cebadores usados y edades mínima y máxima.  
Fuente: Sanjosé MD *et al.*, 2007 (22).

Las estimaciones de prevalencia del VPH en general son más altas mujeres menores de 34 años, y la prevalencia disminuye grupo de edad de 35 a 44 años. Se vuelve a observar un aumento en los grupos de mayor edad (45-54 años y más de 54 años) en todas las regiones, con la excepción de Asia, donde las tasas continuaron disminuyendo (22).

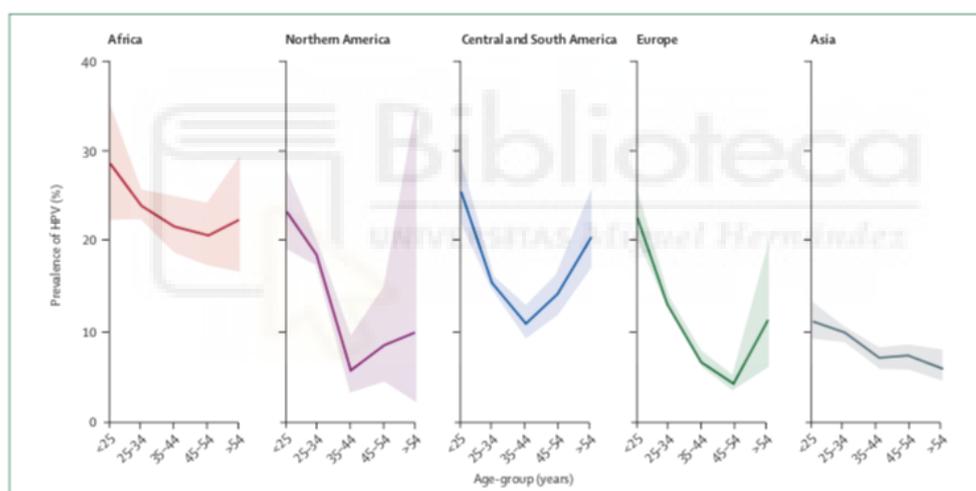


Figura 4. Prevalencia de VPH específica por edad en mujeres con citología normal, por región del mundo. Las áreas sombreadas representan los intervalos de confianza del 95%. Fuente: Sanjosé MD *et al.* 2007 (22)

## 1.6. Manifestaciones clínicas del HPV

Las diferentes manifestaciones clínicas del virus del papiloma humano son diversas y pueden clasificarse en dos grupos: lesiones no cancerosas y lesiones precancerosas o malignas, según el tipo de HPV involucrado en la infección, el sitio anatómico de predilección del virus y la respuesta inmune del hospedador.

### 1.6.1. Lesiones no cancerosas

En el grupo de las manifestaciones no cancerosas, se encuentran las verrugas cutáneas, que son la forma más común de infección visible por HPV. Estas verrugas incluyen (ver tabla 4):

En el epitelio	Verrugas vulgares	HPV- 2,4,7,26,27,28, 29, y 57
	Verrugas planas	HPV-3, 10, 27, 28, 29, y 41
	Verrugas palmoplantares -Mirmeccia -Mosaico	HPV-1, 2, 4, 7, 63, 65, y 95 -HPV-2. -HPV-1
En la mucosa oral	Papiloma escamoso	HPV-6 y 11
	hiperplasia epitelial focal	HPV-13 y 32
	Papilomatosis respiratoria recurrente	HPV- 6, 11, 16,18,31 y 33
En la mucosa genital	Verrugas genitales	VPH-6, 11, 42, 82

Tabla 4. Clasificación de Lesiones no Cancerosas Relacionadas con el Virus del Papiloma Humano (23).

**Verrugas vulgares (comunes):** Se presentan como pápulas o nódulos hiperqueratósicos, de superficie rugosa, que pueden aparecer en áreas expuestas como las manos, los dedos, los codos y las rodillas (23).



Figura 5. Verruga común. Fuente: Dermatology Service of HC-UFMG/EBSERH (23).

**Verrugas planas:** Son pápulas pequeñas, planas y ligeramente elevadas, de color piel o rosado, que suelen aparecer en el rostro y en las

manos. Estas son más comunes en niños y jóvenes, así como en pacientes inmunocomprometidos (23).

**Verrugas palmoplantares (PPWs):** son lesiones hiperqueratósicas que aparecen en áreas de presión, como las plantas de los pies, y pueden ser dolorosas, especialmente cuando son profundas. Suelen afectar a niños y adolescentes y pueden transmitirse tanto por contacto directo como indirecto. Existen dos tipos: Las verrugas tipo **mirmecia** son profundas y dolorosas, con una apariencia similar a un iceberg, mientras que las **verrugas en mosaico** son superficiales e indoloras (23).



Figura 6. (1) Verruga plantar en mosaico. (2) Verruga plantar tipo mirmecia. (Fuente: Dermatology Service of HC-UFGM/EBSERH) (23).

El VPH puede provocar diferentes lesiones benignas, como papilomas orales —incluyendo el papiloma escamoso y la hiperplasia epitelial focal— que se presentan como masas verrugosas en labios, lengua y otras áreas de la cavidad oral. También puede causar papilomatosis respiratoria recurrente, relacionada con los tipos 6 y 11, caracterizada por el crecimiento de papilomas en las vías respiratorias, especialmente en niños infectados durante el parto. Otra manifestación común son las verrugas genitales, que aparecen en la región anogenital como pápulas o placas de aspecto vegetativo similar a una coliflor. (23).

### 1.6.2. Lesiones precancerosas y malignas

El segundo grupo incluye las manifestaciones precancerosas y cancerosas, que son el resultado de infecciones persistentes con tipos de HPV

de alto riesgo, como los tipos 16, 18, 31, 33 y otros. Estas infecciones pueden progresar a neoplasias intraepiteliales y, eventualmente, a carcinomas invasivos:

**Epidermodisplasia verruciforme (EV):** Es una condición rara, hereditaria, que predispone a los pacientes a desarrollar infecciones crónicas por tipos de HPV beta (como los tipos 5 y 8). Estos pacientes presentan lesiones que semejan verrugas planas en áreas expuestas al sol, y tienen un riesgo muy alto de desarrollar carcinoma de células escamosas (SCC) en la piel, especialmente en la edad adulta (23).



Figura 7. Epidermodisplasia verruciforme: placas eritematosas y/o marronáceas que se asemejan a lesiones de pitiriasis versicolor y queratosis seborreica en el tronco. (Fuente: Dermatology Service of HC-UFMG/EBSERH) (23).

**Neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN), anales (AIN) y orofaríngeas:** Los tipos de alto riesgo como el HPV 16 y 18 son responsables de casi el 70% de los cánceres de cuello uterino y están también implicados en cánceres de la región anogenital y de la orofaringe. Estas lesiones precancerosas pueden presentarse inicialmente como displasias leves que, sin tratamiento, pueden progresar a carcinoma in situ y, finalmente, a carcinoma invasivo (23).

**Neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN), vaginal (VAIN) y de pene (PIN):** están fuertemente asociadas con la infección persistente por VPH, especialmente los tipos 16 y 18. En la vulva, el VPH puede causar neoplasia intraepitelial (VIN) que, sin tratamiento, puede progresar a cáncer invasivo,

siendo más común en mujeres inmunodeprimidas, como aquellas con VIH. De manera similar, en la vagina, la infección por VPH puede llevar a la neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN) y posteriormente a carcinoma de células escamosas, afectando principalmente a mujeres mayores y pacientes con sistemas inmunitarios debilitados. En el caso del pene, el VPH 16 es el principal responsable del desarrollo de carcinoma de células escamosas, especialmente en el glande y prepucio, con mayor incidencia en hombres no circuncidados y fumadores (24).

**Carcinoma verrucoso:** Un subtipo de carcinoma de células escamosas que se presenta como una lesión verrugosa de crecimiento lento. A menudo afecta áreas como los pies y las manos y está relacionado con tipos específicos de HPV (por ejemplo, tipos 2 y 16). Aunque su potencial metastásico es bajo, puede ser agresivo localmente si no se trata adecuadamente (23).

### **1.5.3. Las manifestaciones clínicas del VPH en casos especiales**

**Durante el embarazo,** los cambios hormonales pueden afectar la respuesta inmune, aumentando la frecuencia y progresión de lesiones genitales causadas por el HPV. Esto puede llevar a un incremento de las verrugas anogenitales durante el periodo gestacional además, se ha demostrado la transmisión vertical del virus al neonato, con ADN-VPH detectable en hasta el 80 % de los recién nacidos de madres infectadas (23,25).

La revisión más reciente confirma que el paso transplacentario o el contacto directo con mucosa genital materna durante el parto son las principales rutas de transmisión perinatal (26).

**En pacientes inmunocomprometidos,** como aquellos con VIH o receptores de trasplantes de órganos sólidos, las infecciones por HPV son más frecuentes, persistentes y agresivas. En estos pacientes, las verrugas cutáneas y genitales tienden a ser más extensas y resistentes al tratamiento, presentando un mayor riesgo de progresión a lesiones malignas debido a la coinfección con tipos de HPV de alto riesgo, como el 16 y el 18 (23).

## 1.7. Diagnóstico

Ante el resultado de una citología anormal lo que se debe proseguir es a confirmar un diagnóstico, esto basándose en un estudio histológico, para este fin la colposcopia es la técnica de elección, a continuación, se explicará en breve cada una de las técnicas:

La **colposcopia** es una técnica de exploración del cuello uterino, vagina y vulva que permite identificar lesiones precursoras o invasivas del cáncer y guiar la biopsia hacia las áreas más sospechosas. La **biopsia** dirigida es el método diagnóstico de referencia para confirmar las lesiones antes del tratamiento definitivo. La **detección del VPH por PCR** se basa en la amplificación de secuencias específicas del genoma viral, como la región L1, utilizando cebadores como MY09/11, GP5+/6+ y SPF1/2. Para **identificar el genotipo viral**, se emplean técnicas como la secuenciación, la hibridación o la digestión con endonucleasas específicas (RSA1 y DD1), seguida de electroforesis. Además, la **detección de la proteína E6 y E7**, marcadores de actividad oncogénica, pueden realizarse mediante anticuerpos fluorescentes, proponiéndose su aplicación directa en muestras citológicas como herramienta diagnóstica (27).

## 1.8. Tratamiento

Actualmente no existe ningún fármaco antiviral específico para la infección de VPH, sino que el sistema inmune es el que debe resolver la infección por sí mismo. Sin embargo, en los últimos años, se han desarrollado importantes avances en la prevención y tratamiento de la infección a través de las vacunas diseñadas contra el VPH.

### 1.8.1. Vacunas profilácticas contra el HPV

El desarrollo de las vacunas profilácticas para VPH se ha centrado en una proteína estructural de la envoltura externa del virus obtenida mediante técnicas de ingeniería genética (proteína L1). Esta proteína se autoensambla cuando se expresa en cultivos de células eucariotas y forma partículas similares al virus (virus-like particles o VLPs) que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria de anticuerpos neutralizantes que permite prevenir la infección por

VPH. Estas VLPs al no contener genoma viral no pueden causar infección ni tienen potencialidad para causar lesiones neoplásicas (28).

Existen en el mercado 3 vacunas que siguen la misma tecnología, pero la se diferencian en el número de tipos de VPH frente a los cuales protege cada una ya que son bi-, tetra- y nonavalentes.

Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil® 9
Laboratorio	GlaxoSmithKline Biologicals	Pasteur MSD
Efectiva contra VPH tipo	16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Proteína L1 expresada en	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Pauta de vacunación	- 0 y 6 meses (9-14 años) - 0, 1 y 6 meses (≥15 años)	- 0 y 6 meses (9-14 años) - 0, 2 y 6 meses (≥15 años)
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular
Aprobada para	Población femenina.	Población femenina y masculina.
Patologías frente a las que protege	-Neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cérvix. -Neoplasia intraepitelial vulvar. -Neoplasia intraepitelial vaginal. -Neoplasia intraepitelial anal y cancer anal.	-Neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cérvix -Neoplasia intraepitelial vulvar. -Neoplasia intraepitelial vaginal. -Neoplasia intraepitelial anal y cancer anal. -Condilomas acuminados

Tabla 5. Nombre y características principales de las tres vacunas comercializadas en la actualidad frente a los VPH (Fuente: FDA) (29,30).

Ambas vacunas, Cervarix y Gardasil, muestran alta eficacia. Cervarix tiene una eficacia del 92,9% contra CIN II+ (lesiones cervicales graves) para los HPV 16/18. Gardasil demuestra una reducción del 96% en la incidencia de infecciones persistentes y enfermedades relacionadas con los HPV 16/18/11/6 durante los primeros 5 años, con una eficacia del 100% en algunos estudios de fase III.

### 1.8.2. Vacunas terapéuticas contra el HPV

Debido a la elevada carga global de la infección por el virus del papiloma humano y a la implementación desigual de las vacunas profilácticas, se ha

impulsado el desarrollo de vacunas terapéuticas, con el objetivo de tratar infecciones ya establecidas y sus lesiones asociadas (31).

Estas vacunas están todavía en la fase de desarrollo e investigación así que no se disponen de resultados concluyentes para determinar su eficacia.

**Vacunas basadas en péptidos o proteínas:** se caracterizan por ser estables, bien toleradas y fáciles de producir. Las peptídicas presentan baja inmunogenicidad por su limitado reconocimiento por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (CMH-I), mientras que las proteicas, aunque con mejor reconocimiento, inducen una respuesta humoral limitada (32,33).

**Vacunas basadas en vectores vivos:** utilizan microorganismos modificados que transportan genes del VPH, generando respuestas inmunes humorales y celulares. No obstante, pueden ser menos efectivas en personas previamente inmunizadas y conllevan riesgos en individuos inmunocomprometidos (34).

**Vacunas celulares:** consisten en administrar células dendríticas o tumorales estimuladas con antígenos del VPH, como las proteínas E6 y E7. Son altamente específicas pero costosas, y su uso plantea problemas éticos, especialmente en pacientes sanos (35).

**Vacunas basadas en ADN:** son seguras, estables, fáciles de producir y no pierden eficacia con dosis repetidas. No tienen restricciones por el CMH-I y generan buena memoria inmunitaria, aunque su baja especificidad hacia las células presentadoras de antígeno limita su eficacia (36).

## 1.9. Co-Infección HPV/VIH

La coinfección entre el virus del papiloma humano y el virus de la inmunodeficiencia humana, representa un problema de salud importante, ya que las personas con VIH tienen mayor prevalencia y persistencia de infecciones por VPH, especialmente por tipos oncogénicos como el VPH16 y VPH18. Esto se debe a que la inmunosupresión provocada por el VIH disminuye la capacidad del sistema inmunitario para eliminar el VPH, lo que facilita la reactivación de infecciones latentes y el desarrollo de lesiones

precancerosas y cánceres invasivos, particularmente en el cuello uterino y el ano (37).

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo general**

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es realizar una revisión sistemática sobre la información científica existente sobre el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer uterino en mujeres coinfectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

### **2.2. Objetivos específicos**

- 2.2.1.** Comparar la prevalencia del cáncer de cuello uterino entre mujeres con VPH coinfectadas con VIH y aquellas sin infección por VIH.
- 2.2.2.** Identificar los genotipos más prevalentes en las mujeres coinfectadas con HPV y VIH.
- 2.2.3.** Describir las características patológicas de las lesiones y la progresión de las mismas en mujeres coinfectadas con ambos virus.
- 2.2.4.** Evaluar el impacto del tratamiento antirretroviral (TAR) en la progresión del cáncer cervical.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **3.1. Diseño**

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los artículos científicos existentes acerca de la relación entre el virus del papiloma humano y el cáncer cervical en mujeres coinfectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana.

### **3.2. Estrategia de búsqueda**

Tras identificar el tema principal del estudio, se ha realizado la búsqueda. La base de datos empleada como principal fuente de información científica ha sido MEDLINE, a través de PubMed. Además, se han empleado otras bases de datos como Embase y Scopus.

Para realizar la búsqueda, se seleccionaron las palabras clave en la base de datos MEDLINE y se adaptaron a los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para realizar una búsqueda más precisa y filtrar resultados no relevantes. A continuación, se han delimitado los *Medical Subject Heading* (MeSH): “HPV”, “HIV” y “Cervical cáncer”.

La ecuación booleana es: ("HPV"[All Fields] AND ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields]) AND ("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields])) AND ((y\_10[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (medline[Filter]) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (female[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish[Filter]) AND (alladult[Filter]))

### **3.3. Criterios de selección**

Con la intención de obtener información adecuada para este trabajo, se incluyeron únicamente revisiones publicadas en los últimos 10 años.

Además, se excluyeron los artículos publicados en idiomas distintos al español o inglés, aquellos que no estudiaban población humana, así como los que no se centraban específicamente en mujeres adultas mayores de 19 años.

El primer cribado ha consistido en la selección de artículos por título y resumen, excluyendo así aquellos que no guardaban relación con el tema de estudio. Tras la lectura completa de los textos, se excluyeron aquellos cuya información no era relevante para los objetivos de este estudio, así como los que no ofrecían acceso al texto completo.

### **3.4. Consideraciones éticas**

Este TFG ha sido aprobado por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández de Elche (UMH) con el código: TFG.GFA.LAS/FJBL.IS.250522

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Resultados de la búsqueda

Tras realizar la búsqueda con los descriptores escogidos, se encontraron 1659 artículos en MEDLINE, 2292 en Embase y 4 en Scopus. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión expuestos anteriormente, se obtuvieron 54 artículos. A continuación, se procedió a la lectura del título, resumen y texto completo, se obtuvieron 9 artículos para realizar esta revisión sistemática.

El proceso de selección de registros se ha realizado conforme al siguiente diagrama:

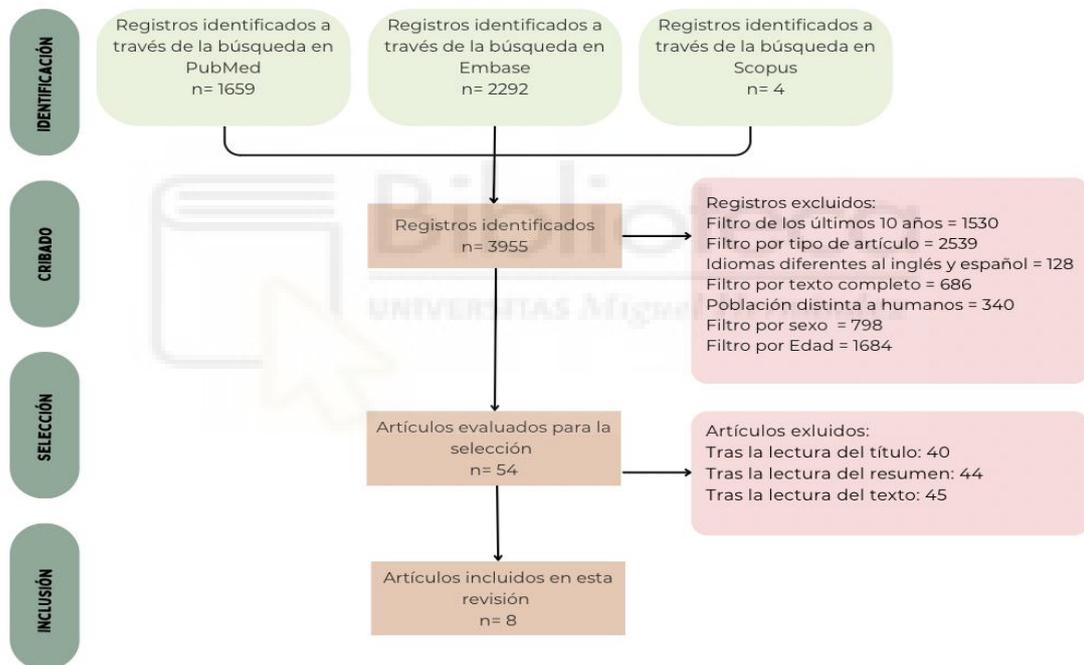


Figura 8. Diagrama de flujo de proceso de selección (Fuente: Elaboración propia).

Se puede observar la diferencia en los artículos publicados antes y después de los filtros:

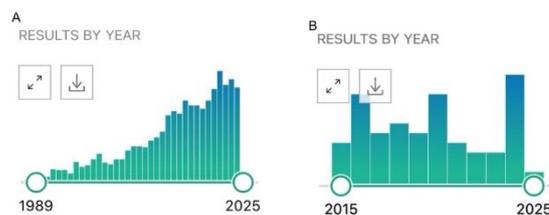


Figura 9. Antes de los filtros (A), después de los filtros (B) (Fuente: PubMed).

Los artículos seleccionados en esta revisión sistemática son los siguientes:

Autores, año	Periodo/duración de estudio	Población de estudio	Lugar del estudio	Tipo de estudio	Resultaos clave	Limitaciones
<b>Rodrigues et al. (2016)</b> (42)	1997-2010	158 mujeres (95 HIV+, 63 HIV-)	São Paulo, Brasil	Estudio observacional	La inmunoexpresión de E6/E7 fue significativamente mayor en mujeres VIH+, correlacionándose con lesiones persistentes.	Tamaño de muestra pequeño, seguimiento limitado.
<b>Murphy et al. (2016)</b> (41)	2012-2014	94 mujeres VIH+, mayores de 18 años	Estados unidos	Ensayo controlado aleatorizado	La intervención no mejoró significativamente las tasas de detección, pero aumentó la percepción del riesgo de cáncer cervical en mujeres HPV+.	Tamaño de muestra pequeño, seguimiento limitado.
<b>Kelly et al. (2018)</b> (43)	1996-2017	31 estudios, mujeres VIH+ en terapia antirretroviral (TAR)	Global	Meta-análisis y estudios observacionales	El TAR reduce la incidencia y progresión de lesiones cervicales, pero el efecto varía según la duración del tratamiento.	Heterogeneidad en los diseños de estudio y resultados reportados.
<b>Mapanga et al. (2018)</b> (45)	Hasta 2018	25 estudios en países en desarrollo	África subsahariana, Asia, América Latina	Revisión sistemática	La inspección visual (VIA) combinada con pruebas de ADN de HPV mostró mayor sensibilidad y especificidad en mujeres VIH+.	Alta heterogeneidad metodológica entre estudios.
<b>Stelzle et al. (2021)</b> (38)	Hasta 2018	236.127 mujeres VIH+	África, Asia, Europa, América del norte	Meta-análisis y análisis poblacional	5.8% de los casos globales de cáncer cervical están relacionados con el VIH; mayor prevalencia en África subsahariana.	Datos limitados fuera de África; variabilidad en prevalencia por región.
<b>Jain et al. (2021)</b> (40)	Ha durado 1,5 años	50 mujeres VIH+ y 50 VIH-	Kolkata, India	Estudio transversal y observacional	Mayor prevalencia de HPV y lesiones cervicales en mujeres VIH+; los tipos más comunes fueron HPV 16 y HPV 18.	Tamaño de muestra pequeño, realizado en un solo centro hospitalario.
<b>Glasmeier et al. (2022)</b> (44)	2013-2019	123 mujeres VIH+ y 147 VIH- con cáncer cervical	Tanzania	Cohorte longitudinal	Mujeres VIH+ diagnosticadas más jóvenes; menor supervivencia en etapas avanzadas; tratamientos reducen significativamente la mortalidad.	Alta proporción de pacientes en etapas avanzadas y seguimiento promedio corto (11.9 meses).
<b>Bi et al. (2024)</b> (39)	2018-2023	181 mujeres VIH+/VIH- con infección persistente de HPV	Nanning, China	Estudio retrospectivo observacional	LEEP (Procedimiento de escisión electroquirúrgica en asa) es efectivo en mujeres VIH+ para tratar lesiones cervicales y prevenir progresión a cáncer.	Estudio limitado a un hospital en China, falta de seguimiento a largo plazo.

## 4.2. Prevalencia de cáncer uterino en mujeres con VIH.

Stelzle *et al.* en 2021, estudiaron los datos globales sobre la coinfección VIH/VPH y su impacto en la carga del cáncer cervical, utilizando modelos epidemiológicos basados en una combinación de datos de GLOBOCAN y UNAIDS. Este análisis incluyó 236.127 mujeres viviendo con VIH de diferentes regiones del mundo, incluyendo África subsahariana, Asia y América Latina. Estimaron que de los 569.847 casos globales de cáncer cervicouterino estimados para el año 2018, aproximadamente 33.000 casos fueron diagnosticados en mujeres viviendo con VIH. Además, se estimó que 28.000 casos fueron atribuibles directamente a la coinfección con el VIH (38).

Los resultados muestran que, en el sur de África, el 63,8% de los casos de cáncer cervical están vinculados a esta coinfección lo que equivale 9.200 nuevos casos. Los países más afectados dentro de esta región incluyen Eswatini, Lesoto, Botsuana, Sudáfrica, Namibia, Zimbabue y Mozambique, donde el impacto absoluto de esta coinfección es notablemente alto. Por ejemplo, en Eswatini, se reportaron 8220 casos de cáncer cervical vinculados al VIH. Otros países como Tanzania, Uganda y Malawi también registraron cifras absolutas, con 2.610, 2.050 y 1.790 casos, respectivamente (38). En Asia Oriental, se registraron 2.300 casos de cáncer cervical asociados al VIH, mientras que en el Pacífico Occidental la cifra fue de 590 casos (38).

	Number (95% CI) of new cervical cancer cases, 2018	HIV prevalence (95% CI) in females aged ≥15 years	Proportion (95% CI) of new cervical cancer patients living with HIV	Number (95% CI) of new cervical cancer patients living with HIV, 2018	Population attributable fraction (95% CI) for HIV	Number (95% CI) of cervical cancer cases attributable to HIV, 2018
Global	569 847 (545 771–594 985)	0.67% (0.59–0.78)	5.8% (4.6–7.3)	33 000 (26 000–42 000)	4.9% (3.6–6.4)	28 000 (20 000–36 000)
WHO region						
South-East Asia	158 692 (151 987–165 692)	0.21% (0.18–0.27)	1.4% (1.0–2.1)	2 300 (1 500–3 300)	1.2% (0.8–1.8)	1 900 (1 200–2 900)
Western Pacific	142 251 (136 241–148 526)	0.07% (0.06–0.08)	0.4% (0.3–0.6)	590 (420–820)	0.3% (0.2–0.5)	490 (330–720)
African	112 036 (107 302–116 978)	4.74% (4.14–5.41)	25.1% (20.1–30.7)	28 000 (23 000–34 000)	21.0% (15.6–26.8)	24 000 (18 000–30 000)
Americas	71 689 (68 660–74 851)	0.25% (0.21–0.30)	1.7% (1.1–2.4)	1 200 (810–1 700)	1.4% (0.9–2.1)	980 (630–1 500)
European	69 114 (66 194–72 163)	0.20% (0.18–0.22)	1.5% (1.1–2.1)	1 000 (730–1 400)	1.2% (0.8–1.8)	860 (570–1 200)
Eastern Mediterranean	15 903 (15 231–16 605)	0.06% (0.04–0.09)	0.5% (0.3–0.8)	80 (50–120)	0.4% (0.3–0.6)	60 (40–100)
UN Africa subregion						
Eastern Africa	52 500 (42 840–65 052)	2.96% (2.56–3.42)	27.4% (23.7–31.7)	14 000 (12 000–17 000)	22.9% (19.8–26.4)	12 000 (10 000–14 000)
Central Africa	12 635 (9 644–16 573)	1.64% (1.38–1.92)	12.3% (10.3–13.4)	1 600 (1 300–1 800)	10.2% (8.6–12.0)	1 300 (1 100–1 500)
North Africa	7 639 (6 323–9 325)	0.07% (0.05–0.11)	0.5% (0.3–0.8)	40 (30–60)	0.4% (0.3–0.6)	30 (20–50)
Southern Africa	14 409 (13 371–15 564)	29.83% (27.54–31.82)	63.8% (58.9–68.1)	9 200 (8 500–9 800)	53.2% (49.1–56.8)	7 700 (7 100–8 200)
West Africa	31 939 (24 702–45 586)	1.39% (1.09–1.78)	9.5% (7.5–12.2)	3 000 (2 400–3 900)	7.9% (6.2–10.1)	2 500 (2 000–3 200)

Figura 10. Fracción poblacional atribuible estimada para el cáncer cervical y el VIH en las diferentes regiones del mundo. Fuente: Stelzle *et al.* 2021 (38).

### 4.3. Genotipos de VPH más frecuentes en mujeres con VIH.

En 2024, Bi *et al.*, publicaron un análisis retrospectivo observacional de cohortes realizado en el suroeste de China que investigó el impacto de la coinfección por VIH y VPH en el desarrollo de lesiones y cáncer cervicales. En 181 mujeres que fueron tratadas en el Cuarto Hospital del Pueblo de Nanning entre marzo de 2018 y febrero de 2023. Las pacientes fueron divididas en dos grupos: 34 mujeres infectadas por solo VPH y 147 mujeres coinfectadas con VIH/VPH, y se compararon las diferencias entre los grupos. Uno de los resultados más relevantes del estudio fue la observación de los genotipos 16 y el 18 en más del 70% de los casos de cáncer cervical.

En el grupo de mujeres coinfectadas con VIH/VPH, se detectaron 77 casos de infecciones por múltiples genotipos de VPH, mientras que 73 casos estuvieron asociados con al menos un genotipo de alto riesgo vinculado a malignidades cervicales (39).

En el mismo estudio, la tabla 6 muestra la prevalencia de genotipos de VPH entre mujeres infectadas y no infectadas por VIH. Entre las mujeres con VIH, los genotipos más comunes fueron VPH16 (39%), VPH18 (17%), VPH52

HPV genotypes	HIV-infected (n = 147)	HIV-uninfected (n = 34)	P value	Sum (n)
HPV6	3% (5/147)	6% (2/34)	0.5074	4% (7/181)
HPV11	6% (9/147)	9% (3/34)	0.5815	7% (12/181)
HPV16	39% (58/147)	35% (12/34)	0.7251	38% (70/181)
HPV18	17% (26/147)	23% (8/34)	0.4787	19% (34/181)
HPV31	4% (6/147)	3% (1/34)	0.7606	4% (7/181)
HPV33	7% (10/147)	0% (0/34)	0.1283	5% (10/181)
HPV35	3% (4/147)	0% (0/34)	0.3361	2% (4/181)
HPV39	11% (17/147)	3% (1/34)	0.1507	10% (18/181)
HPV42	3% (4/147)	0% (0/34)	0.3316	2% (4/181)
HPV43	1% (2/147)	6% (2/34)	0.1100	2% (4/181)
HPV44	4% (6/147)	3% (1/34)	0.7606	4% (7/181)
HPV45	3% (4/147)	3% (1/34)	0.9445	3% (5/181)
HPV51	8% (12/147)	15% (5/34)	0.2619	9% (17/181)
HPV52	23% (34/147)	17% (6/34)	0.5400	22% (40/181)
HPV53	11% (17/147)	12% (4/34)	0.9754	11% (21/181)
HPV56	5% (8/147)	3% (1/34)	0.5556	5% (9/181)
HPV58	17% (25/147)	23% (8/34)	0.4221	18% (33/181)
HPV59	4% (6/147)	0% (0/34)	0.2388	3% (6/181)
HPV66	2% (3/147)	0% (0/34)	0.4048	2% (3/181)
HPV68	7% (11/147)	9% (3/34)	0.8000	8% (14/181)
CP8304	7% (11/147)	0% (0/34)	0.1107	6% (11/181)

Tabla 6. Prevalencia de genotipos de VPH entre mujeres infectadas y no infectadas por VIH en Guangxi, China. Fuente: Bi *et al.* 2018-2023 (39).

(23%), mientras que, en el grupo sin VIH, los genotipos predominantes fueron similares (39).

En 2021, *Jain et al.* realizaron un estudio infección por el virus del papiloma humano en el cuello uterino y el espectro de patologías cervicales en el virus de la inmunodeficiencia humana/SIDA en India. Se llevó a cabo un análisis observacional y transversal con mujeres VIH positivas y un grupo control de mujeres VIH negativas. Las participantes fueron sometidas a pruebas de detección de VPH mediante citologías y PCR para identificar y tipificar los genotipos de alto riesgo (16 y 18).

Se encontró que la asociación entre la infección por VIH y la positividad del VPH era extremadamente significativa desde el punto de vista estadístico.

El valor P de dos colas entre la positividad del VIH y del VPH fue de 0,0002.

	HPV positive	HPV negative	Total
HIV positive	24	26	50
HIV negative	6	44	50
Total	30	70	100

Tabla 7. Relación entre el virus de la inmunodeficiencia humana y la infección por el virus del papiloma humano. Fuente: *Jain et al.* 2021 (40).

Para la genotipificación del VPH, las muestras positivas se analizaron más a fondo para buscar los genotipos 16 y 18, resultando que el genotipo de VPH 16 fue el más común en el tracto genital femenino (50%), seguido del VPH 18 (37,5%) y otros (12,5%) en pacientes VIH positivos. En los casos VIH negativos, el genotipo de VPH 16 también fue el más común (83,33%), seguido del VPH 18 (16,66%) en pacientes VIH negativos. El HPV16 y el HPV18 son los genotipos predominantes en ambos grupos (40).

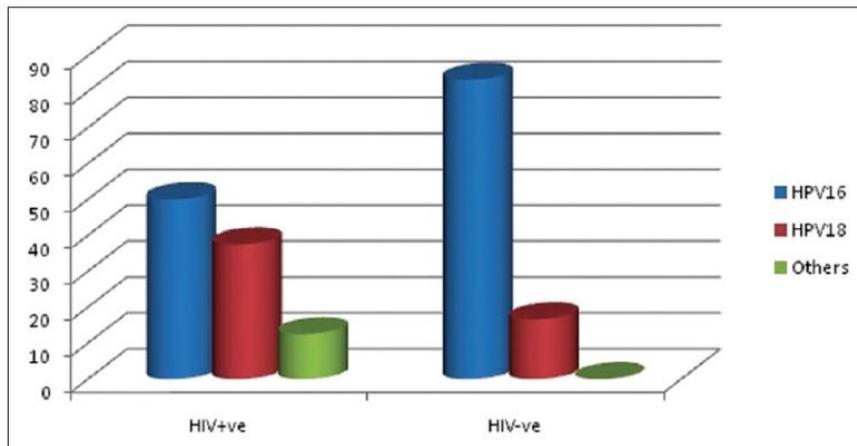


Figura 11. Comparación de la distribución de los tipos de VPH entre mujeres VIH positivas y VIH negativas. Jain et al. 2021 (40).

### 4.3. Características patológicas observadas en la coinfección VPH/VIH.

Respecto a la edad, se observó que las mujeres coinfectadas con VIH desarrollaron cáncer cervical a edades más tempranas. La mediana de edad en este grupo fue de 49 años (rango intercuartil: 42–59), mientras que, en las mujeres no infectadas con VIH, la mediana de edad fue de 61 años (rango intercuartil: 58–66) (39).

En el estudio de Jain *et al.* 2021, que analizó la infección por el VPH y las patologías cervicales en mujeres con y sin VIH en India. Observó que de las 50 mujeres VIH positivas, 32 casos (64%) fueron citológicamente benignos NILM (negativos para lesión intraepitelial/malignidad) y 18 casos (36%) mostraron características citológicas atípicas que incluyeron tres casos de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS), 8 casos de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, 2 casos de lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL) y 5 casos de carcinoma de células escamosas. Mientras entre 50 mujeres VIH negativos, 36 casos (72%) fueron diagnosticados con citológicamente benignos (NILM) y 14 casos (28%) fueron atípicos (Es decir, 1 ASCUS, 6 L-SIL, 5H-SIL, 1 SCC y 1 adenocarcinoma) (40).

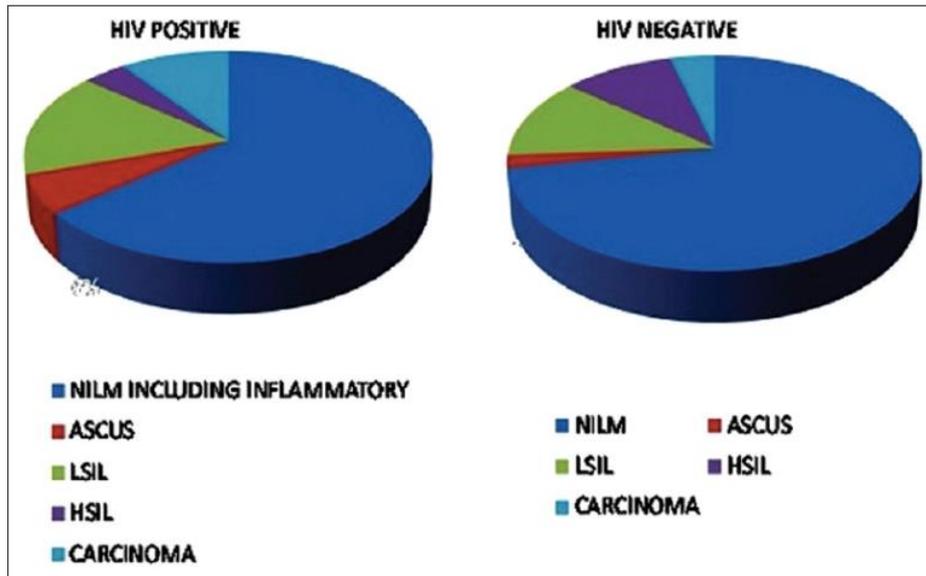


Figura 12. Diagnóstico citológico en pacientes VIH positivos y negativos.  
Fuente: Jain *et al.* 2021 (40).

#### 4.3.1. Relación entre el recuento de células CD4 y la progresión de infecciones por el VPH hacia lesiones cervicales de alto grado en mujeres con VIH

En 2016, Murphy *et al.* realizaron un ensayo clínico aleatorizado en una clínica de VIH en Estados Unidos (41). La muestra incluyó a 94 mujeres mayores de 18 años con VIH, atendidas en la clínica para cuidado primario de VIH, cuyo último cribado cervical había sido realizado al menos 18 meses antes del inicio del estudio. El estudio encontró que las mujeres VIH positivas con un recuento de células CD4 inferior a 200 células/mm<sup>3</sup> presentaban un mayor riesgo de desarrollar lesiones cervicales de alto grado (HG-CIN). El ensayo no mostró diferencias significativas en la realización de citologías entre los grupos de intervención y control. Sin embargo, se observó que un número de linfocitos T CD4 más bajo estaba correlacionado con una mayor percepción de amenaza frente al cáncer cervical. Por otra parte, se registró una mayor prevalencia de infecciones persistentes por VPH de alto riesgo en mujeres con recuentos reducidos de linfocitos T CD4 y antecedentes de citologías anormales previas (41).

Jain *et al.*, en 2021 observaron que el 39,39% de las pacientes fueron reportadas como “displásicos citológicos” en pacientes con recuento de células

T CD4 <500 en comparación con el 29.41% en aquellas con recuentos más altos (T CD4 ≥500) (40).

Otro estudio realizado por Bi *et al.*, observó que las mujeres VIH positivas presentaban niveles significativamente más bajos de linfocitos T CD4+ (397 células/μl, IQR: 351–476) en comparación con las mujeres VIH negativas (542 células/μl, IQR: 484–867), diferencia que resultó estadísticamente significativa (P = 0.0317). Además, también se detectaron niveles más bajos de hematíes, leucocitos e índices de neutrófilos en las mujeres VIH positivas, incluso cuando estaban en tratamiento con terapia antirretroviral (TAR).

Por otro lado, el estudio indicó que los genotipos de alto riesgo, como el VPH16 y el VPH18, tienen una mayor probabilidad de persistir en mujeres con recuentos bajos de CD4 (39).

#### **4.3.2. Papel de las oncoproteínas E6 y E7 en la progresión hacia lesiones cervicales de alto grado en mujeres coinfectadas con VIH.**

##### **4.3.2.1. Relación entre E6, E7 y el VIH.**

Los dos elementos transcripcionales del VPH, E6 y E7, codifican proteínas necesarias para la replicación del virus. La oncoproteína E6 actúa uniéndose y desactivando el gen supresor tumoral TP53 mediante su degradación proteolítica, interrumpiendo así la regulación natural del ciclo celular. La oncoproteína E7 interactúa con las moléculas generadas por el gen del retinoblastoma, pRb, desactivándolas y provocando un desarrollo descontrolado del ciclo celular en las células infectadas por el VPH (39).

Rodriguez *et al.* realizaron un estudio observacional comparativo para evaluar la expresión de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH 16/18 utilizando inmunohistoquímica. La muestra incluyó 158 mujeres distribuidas en tres grupos: 61 mujeres VIH positivas con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL), 34 VIH positivas sin neoplasia cervical, y 63 VIH negativas con HSIL. El estudio investigó las diferencias en la expresión de E6 y E7 entre los grupos y su relación con la persistencia y recurrencia de las lesiones tras el procedimiento LEEP (34).

En mujeres VIH positivas con HSIL (grupo 1), la inmunexpresión de E6 y E7 fue significativamente mayor en comparación con mujeres VIH positivas sin neoplasia cervical (grupo 2) ( $P < 0.001$ ) y mujeres VIH negativas con HSIL (grupo 3), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la expresión de E6 y E7 ( $P = 0.830$  para E6;  $P = 0.565$  para E7), probablemente debido a la integración del ADN del VPH en el genoma del huésped, una característica común en las lesiones HSIL (42).

E6 oncoprotein	Group 1		Group 2		Group 3	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
NEG	24	(39.3)	27	(79.4)	27	(42.9)
POS	37	(60.7)	7	(20.6)	36	(57.1)
Total	61	(100.0)	34	(100.0)	63	(100.0)

Tabla 8. Análisis comparativo de la inmunexpresión de la oncoproteína E6 de los genotipos 16/18 del VPH. Fuente: Rodríguez *et al.* 2016 (42).

E7 oncoprotein	Group 1		Group 2		Group 3	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
NEG	11	(18.0)	30	(88.2)	8	(12.7)
POS	50	(82.0)	4	(11.8)	55	(87.3)
Total	61	(100.0)	34	(100.0)	63	(100.0)

Tabla 9. Análisis comparativo de la inmunexpresión de la oncoproteína E7 de los genotipos 16/18 del VPH. Fuente: Rodríguez *et al.* 2016 (42).

#### 4.3.2.2. E6, E7 y persistencia del VPH

En el mismo estudio (42), se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la inmunexpresión positiva de E6 ( $P = 0.012$ ) y E7 ( $P < 0.001$ ) en relación con la persistencia de las lesiones en los grupos 1 y 3. Las mujeres VIH positivas del grupo 1 presentaron una mayor prevalencia de persistencia de las lesiones en comparación con las mujeres VIH negativas del grupo 3. Al correlacionar la recurrencia de las lesiones con la inmunexpresión de E6 y E7 en los grupos 1 y 3, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la expresión positiva de E6 ( $P = 0.495$ ) o E7 ( $P = 0.633$ ).

Persistence	E6 positive samples	
	Group 1	Group 3
	N (%)	N (%)
No	15 (48.4)	29 (80.6)
Yes	16 (51.6)	7 (19.4)
Total	31# (100.0)	36 (100.0)

Tabla 10. Correlación entre la inmunoexpresión positiva de la oncoproteína E6 del VPH 16/18 y la persistencia de las lesiones. Rodríguez *et al.* 2016 (42).

Persistence	E7 positive samples	
	Group 1	Group 3
	N (%)	N (%)
No	16 (39.0)	45(81.8)
Yes	25 (61.0)	10 (18.2)
Total	41# (100.0)	55 (100.0)

Tabla 11. Correlación entre la inmunoexpresión positiva de la oncoproteína E7 del VPH 16/18 y la persistencia de las lesiones. Rodríguez *et al.* 2016 (42).

#### 4.4. Impacto de la terapia antirretroviral (TAR) en la progresión del cáncer cervical en mujeres con VIH

Se han llevado a cabo varios estudios para evaluar el impacto del TAR en la progresión del cáncer cervical en mujeres coinfectadas con VIH.

Uno de estos estudios es el estudio de la asociación del tratamiento antirretroviral con el virus del papiloma humano de alto riesgo, la neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer cervical invasivo en mujeres que viven con VIH, publicado en 2018 por Helen Kelly *et al.*, es una revisión sistemática y meta-análisis que examinó datos de 6537 mujeres viviendo con VIH para evaluar la asociación entre el tratamiento antirretroviral (TAR) y la prevalencia de VPH de alto riesgo, así como de 9.288 mujeres para la prevalencia y progresión de lesiones cervicales (HSIL-CIN2+). El análisis incluyó 31 estudios, entre los cuales 20 analizaron la prevalencia del VPH de alto riesgo y 14 evaluaron lesiones cervicales de alto grado (43). Los resultados indicaron la prevalencia de VPH de alto riesgo en mujeres que recibían TAR, en comparación con aquellas que no lo recibían, está asociada con una razón de posibilidades ajustada de 0,83 (IC 95%: 0.70–0.99), considerando el recuento actual o nadir de células CD4 y la duración del tratamiento, lo que indica que la probabilidad de detectar VPH de alto riesgo en mujeres con TAR fue un 17% menor en

relación con aquellas que no estaban en tratamiento. Además, los estudios de cohortes que siguieron a mujeres antes y después del inicio del TAR mostraron una reducción del 20% en la prevalencia del VPH de alto riesgo tras el inicio del tratamiento (43).

En cuanto a las lesiones cervicales, el análisis de 14 estudios con 9.288 mujeres encontró que el TAR se asociaba con una reducción en la progresión de lesiones de alto grado (HSIL-CIN2+). Aunque el análisis crudo no mostró una asociación significativa, cuando se ajustó por el recuento de células CD4 y la duración del ART, se observó una disminución en la prevalencia de HSIL-CIN2+ (43).

El estudio también encontró que el TAR se asociaba con una mayor regresión de lesiones cervicales. En las mujeres que recibieron TAR de manera sostenida se ha observado que las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado regresaran a la normalidad. Asimismo, el riesgo de cáncer cervical invasivo se redujo significativamente en mujeres que estaban bajo tratamiento con TAR (43).

Otro estudio de Glasmeyer *et al.* 2022 realizado en Tanzania evaluó el impacto del TAR en mujeres con cáncer cervical, comparando mujeres VIH positivas y negativas. Se observó que aquellas con VIH que recibían TAR presentaron una reducción en la tasa de mortalidad en comparación con las mujeres con VIH que no recibían TAR (IRR 0.73; IC 95% 0.54–0.98;  $p = 0.039$ ) (44).

## 4. DISCUSIÓN

El cáncer de cuello uterino es el segundo más común en mujeres a nivel mundial, y su desarrollo está estrechamente relacionado con la infección persistente por el virus del papiloma humano, en particular los tipos de alto riesgo como el 16 y 18 (38,46).

Aunque la infección por VPH es necesaria para el desarrollo del cáncer cervical, no es suficiente por sí sola. Otros factores como la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) juegan un papel clave al favorecer

la persistencia del VPH y acelerar la progresión de lesiones precancerosas a formas invasivas, especialmente en contextos de inmunosupresión (47,48).

Numerosos estudios, incluidos metaanálisis recientes, confirman que las mujeres que viven con VIH presentan un riesgo relativo aproximadamente seis veces mayor de desarrollar cáncer cervical en comparación con la población general (38,48).

Esta asociación es aún más alarmante en regiones como el África subsahariana, donde se estima que hasta el 63,8 % de los nuevos casos de cáncer cervical están vinculados a la coinfección con VIH. En contraste, en regiones con menor prevalencia del virus, como Asia Oriental y el Pacífico Occidental, la proporción de casos de cáncer cervical atribuibles a la coinfección es significativamente menor, con cifras de apenas 1,4 % y 0,4 % respectivamente (38,49).

En mujeres VIH positivas, se ha documentado una mayor frecuencia de coinfección con múltiples tipos de VPH en mujeres seropositivas, incluyendo los genotipos de alto riesgo, lo que incrementa la probabilidad de desarrollar lesiones de alto grado (CIN2+) (43,47).

Esta relación se ha reforzado con estudios que muestran una correlación significativa entre el estado serológico VIH positivo y una mayor prevalencia de VPH oncogénico. Así, la inmunosupresión inducida por el VIH actúa como un factor potenciador en la progresión de la infección por VPH y en su persistencia (40,51–53).

Un elemento clave en esta progresión es el recuento de células CD4, considerado un marcador inmunológico fundamental. Se ha observado que niveles inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> se asocian con un mayor riesgo de desarrollar lesiones de alto grado. Las mujeres VIH positivas con inmunosupresión avanzada presentan recuentos significativamente más bajos, lo que compromete la capacidad del sistema inmunitario para eliminar el virus (41,48,54).

En el contexto molecular, las oncoproteínas E6 y E7 del VPH juegan un papel fundamental en la transformación maligna de las células infectadas, ya que interfieren con la función de los genes supresores de tumores TP53 y pRb.

Un estudio de Rodrigues *et al.* mostró que la inmunoeexpresión de estas oncoproteínas era significativamente mayor en mujeres VIH positivas con HSIL en comparación con mujeres VIH negativas, lo que sugiere una relación directa entre la inmunosupresión y la activación de estos oncogenes (42,54,55).

Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la expresión de E6 y E7 entre mujeres VIH positivas y negativas con lesiones HSIL, lo que indica que la integración del ADN viral en el genoma del hospedador juega un papel importante en la persistencia de la infección independientemente del estado serológico para VIH (42).

La terapia antirretroviral (TAR) ha demostrado ser una estrategia clave en la reducción de la progresión del cáncer cervical en mujeres con VIH. Un meta-análisis realizado por Kelly *et al.* concluyó que las mujeres en tratamiento con TAR tenían una menor prevalencia de VPH de alto riesgo y una menor tasa de progresión a lesiones cervicales avanzadas (HSIL-CIN2+). La evidencia fue más fuerte en estudios de África, donde el uso prolongado de TAR ( $\geq 2$  años) mostró una reducción significativa en la progresión de CIN2+ (43,56).

No obstante, a pesar del uso de TAR, las mujeres con VIH siguen siendo vulnerables a la infección persistente por VPH y al desarrollo de neoplasias de alto grado. Un estudio en Tanzania reveló que, el TAR mejoró la supervivencia de mujeres con cáncer cervical, aunque su impacto es más limitado en estadios avanzados debido a la inmunosupresión persistente y la elevada carga tumoral (43,44,57).

## **5. CONCLUSIONES**

Tras la realización de esta revisión sistemática se han podido establecer, de acuerdo con los objetivos fijados, las siguientes conclusiones:

1. La coinfección por el virus del papiloma humano (VPH) y el VIH aumenta el riesgo de infección persistente, acelerando la progresión a lesiones precancerosas y cáncer invasivo.
2. Las mujeres VIH positivas presentan una mayor prevalencia de infecciones por VPH de alto riesgo, especialmente los genotipos 16 y 18.

3. Un bajo recuento de linfocitos T CD4+ está asociado con un mayor riesgo de desarrollar lesiones cervicales de alto grado, lo que resalta la importancia del monitoreo inmunológico en estas pacientes.
4. La sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 del VPH en mujeres VIH positivas facilita la transformación maligna de las células infectadas, favoreciendo el desarrollo del cáncer cervical.
5. La terapia antirretroviral (TAR) ha demostrado un efecto protector al reducir la persistencia del VPH y el riesgo de progresión a cáncer invasivo; sin embargo, su eficacia es limitada en estadios avanzados de la enfermedad.

## 6. REFERENCIAS

1. Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis*. 15 de agosto de 2002;186(4):462-9.
2. Crosignani P, De Stefani A, Fara GM, Isidori AM, Lenzi A, Liverani CA, et al. Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination. *BMC Public Health*. 11 de julio de 2013;13(1):642.
3. Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. *Gac Mex Oncol*. 1 de septiembre de 2014;13(5):308-15.
4. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard HU, Chan PKS, DeSalle R, Dillner J, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol*. agosto de 2018;99(8):989-90.
5. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 20 de junio de 2004;324(1):17-27.
6. De la Fuente-Villarreal D, Guzmán-López S, Barboza-Quintana O, González-Ramírez RA. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. *Med Univ*. 1 de octubre de 2010;12(49):231-8.
7. Biology AU photographer/artistSource: L of TV. English: Pathology: EM: Papilloma Virus (HPV) [Internet]. 1986 [citado 27 de enero de 2025]. Disponible en: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papilloma\\_Virus\\_\(HPV\)\\_EM.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papilloma_Virus_(HPV)_EM.jpg)

8. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de noviembre de 2017;35(9):593-602.
9. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano.
10. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2017;772:3-12.
11. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol*. 1 de marzo de 2005;32:7-15.
12. Buck CB, Thompson CD, Roberts JN, Müller M, Lowy DR, Schiller JT. Carrageenan Is a Potent Inhibitor of Papillomavirus Infection. Lambert P, editor. *PLoS Pathog*. 14 de julio de 2006;2(7):e69.
13. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci*. 1 de septiembre de 2017;131(17):2201-21.
14. McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 11 de septiembre de 2017;372(1732):20160273.
15. Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. octubre de 2013;445(1-2):21-34.
16. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 6 de febrero de 2003;348(6):518-27.
17. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis*. enero de 2006;6(1):21-31.
18. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States - PubMed [Internet]. [citado 28 de enero de 2025]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12404154/>
19. Van Doornum GJ, Prins M, Juffermans LH, Hooykaas C, van den Hoek JA, Coutinho RA, et al. Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. *Genitourin Med*. agosto de 1994;70(4):240-6.
20. Lajous M, Mueller N, Cruz-Valdéz A, Aguilar LV, Franceschi S, Hernández-Avila M, et al. Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. julio de 2005;14(7):1710-6.

21. Kjaer SK, Munk C, Winther JF, Jørgensen HO, Meijer CJLM, van den Brule AJC. Acquisition and persistence of human papillomavirus infection in younger men: a prospective follow-up study among Danish soldiers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* junio de 2005;14(6):1528-33.
22. 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.* julio de 2007;7(7):453-9.
23. Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, De Carvalho-Leite M de LR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol.* 1 de enero de 2021;96(1):1-16.
24. Brianti P, De Flammineis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol.* abril de 2017;40(2):80-5.
25. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, et al. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PloS One.* 2013;8(6):e66368.
26. Ardekani A, Taherifard E, Mollalo A, Hemadi E, Roshanshad A, Fereidooni R, et al. Human Papillomavirus Infection during Pregnancy and Childhood: A Comprehensive Review. *Microorganisms.* octubre de 2022;10(10):1932.
27. Amaya CB, Roldán SL. El virus dE PaPiloma Humano, la EPidEmia dE la nuEva Era. 2011;
28. Schiller J, Lowy D. Explanations for the high potency of HPV prophylactic vaccines. *Vaccine.* 6 de agosto de 2018;36(32 Pt A):4768-73.
29. prospecto cervarix [Internet]. [citado 15 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/78013/download>
30. prospecto gardasil [Internet]. [citado 15 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/74350/download>
31. Mo Y, Ma J, Zhang H, Shen J, Chen J, Hong J, et al. Prophylactic and Therapeutic HPV Vaccines: Current Scenario and Perspectives. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 4 de julio de 2022 [citado 15 de mayo de 2025];12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2022.909223/full>
32. Fausch SC, Da Silva DM, Eiben GL, Le Poole IC, Kast WM. HPV protein/peptide vaccines: from animal models to clinical trials. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 de enero de 2003;8:s81-91.
33. Gérard CM, Baudson N, Kraemer K, Bruck C, Garçon N, Paterson Y, et al. Therapeutic potential of protein and adjuvant vaccinations on tumour growth. *Vaccine.* 21 de marzo de 2001;19(17-19):2583-9.

34. Yang A, Jeang J, Cheng K, Cheng T, Yang B, Wu TC, et al. Current state in the development of candidate therapeutic HPV vaccines. *Expert Rev Vaccines*. agosto de 2016;15(8):989-1007.
35. Hung CF, Ma B, Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther*. abril de 2008;8(4):421-39.
36. Gurnathan S, Klinman DM, Seder RA. DNA vaccines: immunology, application, and optimization\*. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:927-74.
37. Denny LA, Franceschi S, de Sanjosé S, Heard I, Moscicki AB, Palefsky J. Human papillomavirus, human immunodeficiency virus and immunosuppression. *Vaccine*. 20 de noviembre de 2012;30 Suppl 5:F168-174.
38. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health*. febrero de 2021;9(2):e161-9.
39. Bi D, Wei S, Luo X, Luo X, Tang X. Management for persistent HPV infection and cervical lesions among women infected with HIV: a retrospective observational cohort study. *Virol J*. 6 de junio de 2024;21(1):133.
40. Jain BB, Adhikary T, Sadhukhan PC, Nandi A. Human papilloma virus infection of uterine cervix and spectrum of cervical pathology in human immunodeficiency virus/AIDS. *J Cancer Res Ther*. diciembre de 2021;17(6):1462.
41. Murphy J, Mark H, Anderson J, Farley J, Allen J. A Randomized Trial of Human Papillomavirus Self-Sampling as an Intervention to Promote Cervical Cancer Screening Among Women With HIV. *J Low Genit Tract Dis*. abril de 2016;20(2):139-44.
42. Rodrigues LC, Speck NM de G, Focchi GR de A, Schimidt MA, Marques RM, Ribalta JCL. Immunoexpression of HPV 16/18 E6 and E7 oncoproteins in high-grade cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-positive women. *Genet Mol Res GMR*. 19 de febrero de 2016;15(1).
43. 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*. enero de 2018;5(1):e45-58.
44. Glasmeyer L, Mcharo RD, Torres L, Lennemann T, Danstan E, Mwinuka N, et al. Long-term follow-up on HIV infected and non-infected women with cervical cancer from Tanzania: staging, access to cancer-directed therapies and associated survival in a real-life remote setting. *BMC Cancer*. 15 de agosto de 2022;22(1):892.

45. Mapanga W, Girdler-Brown B, Feresu SA, Chipato T, Singh E. Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: a systematic review. *Syst Rev*. 17 de noviembre de 2018;7(1):198.
46. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol*. abril de 2002;55(4):244-65.
47. Massad LS, Xie X, Burk R, Keller MJ, Minkoff H, D'Souza G, et al. Long-term cumulative detection of human papillomavirus among HIV seropositive women. *AIDS Lond Engl*. 13 de noviembre de 2014;28(17):2601-8.
48. LIU G, SHARMA M, TAN N, BARNABAS R. HIV-positive women have higher risk of HPV infection, precancerous lesions, and cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 27 de marzo de 2018;32(6):795-808.
49. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice [Internet]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014 [citado 15 de mayo de 2025]. 364 p. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/144785>
50. Sigfrid L, Murphy G, Haldane V, Chuah FLH, Ong SE, Cervero-Liceras F, et al. Integrating cervical cancer with HIV healthcare services: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181156.
51. Dartell M, Rasch V, Kahesa C, Mwaiselage J, Ngoma T, Junge J, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in 3603 HIV-positive and HIV-negative women in the general population of Tanzania: the PROTECT study. *Sex Transm Dis*. marzo de 2012;39(3):201-8.
52. Teixeira MF, Sabidó M, Leturiondo AL, de Oliveira Ferreira C, Torres KL, Benzaken AS. High risk human papillomavirus prevalence and genotype distribution among women infected with HIV in Manaus, Amazonas. *Virol J*. 17 de febrero de 2018;15(1):36.
53. Mbulawa ZZA, Schalkwyk C van, Hu NC, Meiring TL, Barnabas S, Dabee S, et al. High human papillomavirus (HPV) prevalence in South African adolescents and young women encourages expanded HPV vaccination campaigns. *PLOS ONE*. 2 de enero de 2018;13(1):e0190166.
54. Thorsteinsson K, Ladelund S, Storgaard M, Katzenstein TL, Johansen IS, Pedersen G, et al. Persistence of cervical high-risk human papillomavirus in women living with HIV in Denmark – the SHADE. *BMC Infect Dis*. 22 de agosto de 2019;19:740.
55. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol* [Internet]. 21 de enero de 2020 [citado 15 de mayo de 2025];10. Disponible en:

<https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.03116/full>

56. Michael Carter. [aidsmap.com](https://www.aidsmap.com). 2017 [citado 15 de mayo de 2025]. ART reduces prevalence of cervical infection with high-risk HPV, pre-cancerous cell changes and cervical cancer. Disponible en: <https://www.aidsmap.com/news/dec-2017/art-reduces-prevalence-cervical-infection-high-risk-hpv-pre-cancerous-cell-changes>
57. Hall MT, Smith MA, Simms KT, Barnabas RV, Canfell K, Murray JM. The past, present and future impact of HIV prevention and control on HPV and cervical disease in Tanzania: A modelling study. *PLOS ONE*. 6 de mayo de 2020;15(5):e0231388.

