

Detección y tipificación de papilomavirus humano en lesiones condilomatosas anogenitales de hombres cubanos seropositivos al VIH-1

Orestes Andrés Blanco-González¹, Yudira Soto-Brito¹, Bárbaro Blanco-González², Silvio Acosta-Tabares³, Virginia Capó de Paz¹, María Eugenia Toledo¹

¹Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba. ²Hospital Julio Trigo, La Habana, Cuba. ³Policlínico Docente "Eduardo Díaz Ortega", La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción. Los condilomas son causados por Papilomavirus Humano (PVH), esencialmente tipos 6 y 11. No se conoce la prevalencia de PVH en hombres cubanos seropositivos al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Objetivo. Detectar infección por PVH, genotipos y aspectos clínicos en hombres cubanos seropositivos al VIH-1.

Materiales y Métodos. Se estudiaron muestras de condilomas en 30 pacientes cubanos atendidos en el Instituto "Pedro Kouri". Al tejido se le realizó análisis histopatológico y detección de PVH mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) con oligos MY09/11. Además, genotipificación con 32 sondas biotinadas, para PVH de alto o bajo riesgo oncogénico.

Resultados. El ADN de PVH fue detectado en 100% de las muestras. Los genotipos 6 y 11 se identificaron en 63.3% y en 53.3% de los casos, respectivamente. En 19 individuos, se demostró coinfección con genotipos de bajo y alto riesgo. En un mismo paciente se pudieron detectar hasta 11 genotipos, con predominio de PVH 16 (50%) y 18 (43.3%). La terapia más usada fue el ácido tricloroacético. Se observó asociación estadística [$X^2 = 11.27$; $RR = 28.5$; 95% IC: 2.6-306.6 ($p = 0.008$)] entre la presencia de genotipos de alto riesgo oncogénico y el conteo de linfocitos

T CD4+ < 500 células /mm³.

Conclusiones. La detección de PVH de alto y bajo riesgo oncogénico, en lesiones condilomatosas de pacientes cubanos seropositivos al VIH-1, en relación con el conteo de CD4+ es un hallazgo de interés para el seguimiento y la detección temprana de neoplasias anogenitales.

Palabras clave: PVH, VIH, condiloma, genotipos, linfocitos T CD4+

ABSTRACT

Detection of Human Papillomavirus (HPV) in anogenital condyloma from HIV-1 infected cuban men

Introduction. In the general HIV-infected population, there are few data on the prevalence and risk factors for anogenital condyloma, precursor lesions for anogenital cancer. In Cuba, there have been few studies about the prevalence of HPV in HIV infected people.

Objective. Detection and typing HPV in anogenital condyloma lesions from Cuban HIV-1 infected men.

Materials and Methods. We studied samples of warts from 30 Cuban patients attending the Instituto Pedro Kouri. HPV DNA was detected using

Solicitud de sobretiros: Yudira Soto-Brito. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Autopista "Novia del Mediodía", Km. 6 1/2, entre Autopista Nacional y Carretera Central, La Lisa, Ciudad Habana, Cuba. E-mail: yudira@ipk.sld.cu

Recibido: el 26 de julio de 2010. **Aceptado para publicación:** el 12 de diciembre de 2010

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb112214.pdf>

PCR with MY09/11 primers. HPV DNA typing was conducted by hybridization with 32 low and high-risk HPV DNA biotin-labelled probes. Clinic, epidemiologic and immunologic features of these patients were analyzed.

Results. HPV DNA was detected in 100% of the lesions sampled. Associated with the condyloma lesions, HPV 6 and 11 were detected in 19 of 30 cases (63.3%) and 16 of 30 patients (53.3%), respectively. Multiple infections with high-risk HPV types, predominantly HPV 16 (50%) and 18 (43.3%) were observed in 19 samples, with up to 11 different genotypes in the same patient. Condylomas were frequently localized in perianal region. Trichloroacetic acid (80%) was the most used therapy. In patients with a T lymphocyte CD4+ count < 500 cell/mm³ high-risk HPV types were detected more frequently. This correlation was statistically significant [$X^2 = 11.27$; RR=28.5; 95% IC: 2.6-306.6 (p=0.008)].

Conclusions. High and low risk HPV types detection in condylomas from HIV-infected men and T lymphocyte CD4 count should be considered for the monitoring and early detection of anogenital neoplasia. These findings could be a valuable data for follow-up and treatments.

Key words: HPV, HIV, condyloma, T lymphocyte CD4+

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual continúan en incremento en todo el mundo, representando un serio problema, tanto en términos de salud como económicos y sociales. Su control es decisivo para mejorar la salud reproductiva de toda la población y constituye uno de los grandes desafíos actuales. Entre estas infecciones, las verrugas genitales o condilomas son, probablemente, las de mayor incidencia. Un incremento notable durante la última década las ubica entre las enfermedades virales más frecuentes transmitidas sexualmente (1).

Los Papilomavirus Humanos (PVH) son

un grupo de partículas virales con potencial oncogénico capaces de provocar lesiones epiteliales, cuya evolución pudiera llegar a ser complicada y provocar serios problemas de salud (2). Este agente viral es el causante de la mayor cantidad de cánceres de piel y mucosas, pues se reporta en más del 90% de los casos de cáncer cervicouterino y en más del 50% de los cánceres anogenitales y orofaríngeos (3-5).

Existen aproximadamente más de 100 genotipos de PVH, 77 de los cuales han sido clasificados según el tipo de lesión o enfermedad con la que se han asociado. El significado clínico de las lesiones asociadas con PVH está determinado, fundamentalmente, por su localización, el genotipo viral y los factores relacionados con el hospedero (6).

El tracto anogenital es el principal reservorio de los PVH mucosos y se han identificado alrededor de 40 tipos; se clasifican en grupos de alto y bajo riesgo oncogénico, dependiendo de la frecuencia en que aparecen asociados con enfermedades premalignas y malignas (7).

Con el desarrollo pandémico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la incidencia y problemática de la infección por PVH adquirió importancia epidemiológica y se ha estimado una prevalencia de más del 30% (8,9).

Los condilomas usualmente son causados por los tipos de PVH 6 y 11, aunque también se han podido detectar otros genotipos de alto riesgo oncogénico en estas lesiones (10). En los individuos inmunocomprometidos, como es el caso de los pacientes infectados con VIH, la presencia de genotipos de PVH de alto y bajo riesgo oncogénico, coexistiendo en las lesiones condilomatosas, pudiera potenciar el desarrollo de una futura neoplasia en la zona anogenital (11).

Estos aspectos, unidos a la ausencia en Cuba de estudios previos en la población masculina seropositiva al VIH, conducen a la realización de la presente investigación, donde se pretende conocer los genotipos de PVH más frecuentes en lesiones condilomatosas anogenitales, la presencia

de coinfecciones, el estatus inmunológico y la respuesta ante las diferentes terapias empleadas en el grupo seleccionado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

Se estudiaron 30 pacientes masculinos seropositivos al VIH-1, atendidos en la consulta de Dermatología del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, Ciudad de La Habana, entre enero de 2004 y enero de 2006. Estos pacientes acudieron a la consulta por condilomas anogenitales.

Además de realizar la toma de muestras a cada paciente, para la investigación propuesta, se aplicaron diferentes terapias para el tratamiento de los condilomas, según fuera el caso. Por otra parte, se orientaron exámenes complementarios con el fin de llevar a cabo un estudio integral de los pacientes, así como el tratamiento y seguimiento adecuados.

El protocolo de esta investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución auspiciadora y, en todos los casos, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes para formar parte del estudio. A cada uno de ellos, se le informó que este estudio se realizaría teniendo en cuenta los principios éticos de la investigación clínica en humanos, máxima confidencialidad, y que los resultados sólo serían utilizados con fines científicos y no se revelaría su identidad. Se les brindó, además, la oportunidad de salir del estudio en cualquier momento que lo consideraran.

Muestras clínicas

La toma de las muestras se realizó por remoción de las lesiones. Las secciones del tejido removido fueron destinadas para el análisis histopatológico, con el fin de realizar el diagnóstico confirmatorio de la lesión, y para la detección de PVH. Para los estudios de detección y tipificación de PVH, los fragmentos de tejido fueron transportados a 4°C en tubos de congelación de 2 mL, que contenían 1.5 mL de solución de transporte: solución salina fosfatada y dodecil

sulfato de sodio al 0.01% (PBS-SDS). Una vez en el laboratorio, se almacenaron a -20°C hasta su posterior procesamiento.

Extracción del ADN

Los fragmentos de tejido se colocaron en tubos Eppendorf con 500 µL de tampón de extracción [ácido etilén-diamino-tetraacético (EDTA, Promega, EUA) 10 mM pH 8.3, cloruro de sodio 10 mM, SDS 0.5%] y se trataron con 25 µL de proteinasa K (Sigma) (25 mg/mL). La mezcla se incubó toda la noche a 56°C y al día siguiente se calentó durante 15 minutos a 95°C para inactivar la proteinasa K. El ADN contenido en 200 µL de cada mezcla fue precipitado con 1 mL de etanol absoluto/acetato de amonio 4 mol/L durante toda la noche a -20°C. Posteriormente, se centrifugó a 4°C durante 30 minutos a 14 000 x g (13 375 rpm) (Eppendorf, 54 117 R, Alemania) para obtener el ADN precipitado. Éste se lavó con etanol al 70% y se secó al vacío (Speed vac CHIST 1131, Blanc Labo, Suiza). Finalmente, el precipitado se resuspendió en 30 µL de TE 1x (Tris-EDTA) y fue almacenado a -20°C hasta su uso en la reacción de amplificación.

Reacción en cadena de la polimerasa

Para la reacción de amplificación o Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP), se empleó un juego de cebadores degenerados MY09/11, complementarios a una secuencia nucleotídica del ORF L1 de PVH. Estos cebadores son capaces de amplificar una secuencia conservada en aproximadamente 40 genotipos diferentes. Además, se empleó, como control interno de la extracción del ADN y de la reacción de amplificación, el juego de cebadores PC04/GH20. Estos cebadores son complementarios a una región del gen que codifica para la proteína β globina humana. Los dos juegos de cebadores utilizados generan fragmentos de ADN de 450 y 268 pares de bases, respectivamente (biomers net, Alemania) (12,13).

Los controles positivos de la reacción de amplificación se establecieron según se ha publi-

cado previamente (14). Como controles negativos se emplearon: ADN de células de fibroblastos humano, ADN de una muestra clínica negativa a PVH por RCP y agua bidestilada estéril. La RCP se realizó tomando 5 μ L de ADN de cada muestra clínica, 2 μ L de ADN de los controles positivos y 3 μ L de ADN de fibroblastos humanos. La mezcla de reacción estuvo compuesta por 10 μ L del tampón de amplificación 10x (cloruro de potasio 500 mM, Tris-ácido clorhídrico 100 mM pH 8.5, cloruro de magnesio 40 mM), 1 μ L de la mezcla de dNTPs 25mM (0.25mM de cada dNTP), 0.5 μ L (2.5 unidades) de la Taq polimerasa (Roche), 1 μ L de cada cebador (5 μ M de PC04 y GH20, 50 μ M de MY09 y MY11) y agua bidestilada estéril hasta completar un volumen final de 100 μ L. La RCP se efectuó en un termociclador programable (Eppendorf, Mastercycler personal, Alemania). Los productos amplificados fueron guardados a -20°C hasta realizar la hibridación.

Hibridación "Dot Blot"

Los productos amplificados de las 30 muestras y de los controles positivos y negativos correspondientes fueron sometidos a la técnica de hibridación "Dot Blot". Para ésta, se procedió a la desnaturalización del ADN en 600 μ L de solución

desnaturalizante 1x (hidróxido de sodio 0.4 N/ EDTA 25 mM) durante 12 horas a temperatura ambiente. Se emplearon 36 μ L de los productos de la RCP de cada muestra clínica y de cada control negativo, así como 18 μ L de los controles positivos (14).

El proceso de hibridación se realizó en membranas de nylon (Pall Biodyne nylon membranes, GibcoBRL) como fase sólida, con 32 juegos de sondas biotinadas, divididos en tres rondas de hibridación, para genotipos específicos de PVH. También para el gen de la β globina y un juego de sondas consenso para PVH (biomers net, Alemania), lo que finalmente permitió la detección de 40 tipos diferentes de PVH. Este procedimiento se continuó según los pasos establecidos en protocolos previamente publicados (14,15).

En la **Cuadro 1**, se puede apreciar la distribución de los diferentes genotipos de PVH empleados en cada una de las tres rondas de hibridación.

Como controles positivos, se utilizaron productos amplificados a partir de muestras positivas (donados por el Profesor J. M. Palefsky, Universidad de San Francisco, California, USA).

Análisis estadístico

Cuadro 1

Distribución de las sondas biotinadas, según la ronda de hibridación. A cada una de las 12 membranas, se les realizaron 3 rondas de hibridación con diferentes genotipos

Número de membrana	Tipos de PVH ronda 1	Tipos de PVH ronda 2	Tipos de PVH ronda 3
1	16	26	6
2	18	32	11
3	31	35	33
4	51	39	45
5	52	40	54
6	53	55	68
7	58	56	70
8	59	69	73
9	61	AE2	PAP 155
10	66	Mezcla	PAP 291
11	β -globina	β -globina	β -globina
12	consenso	consenso	consenso

PVH en condilomas de cubanos VIH+

Los datos se analizaron utilizando una prueba de Independencia de X^2 y probabilidad exacta de Fisher. Se empleó el paquete estadístico Epidat versión 3.1 de 2006.

RESULTADOS

Luego de analizar las características epidemiológicas de los pacientes en el presente estudio, se pudo encontrar que dicha población estuvo mayormente representada por individuos blancos, solteros, sin ubicación laboral estable, residentes en zonas urbanas y con un promedio de edad de 27 años. Para ninguna de las variables analizadas se pudo detectar asociación estadística con la presencia de genotipos de PVH de alto o bajo riesgo oncogénico.

De un total de 30 pacientes masculinos con lesiones condilomatosas y seropositivos al VIH-1, se encontró que todas las muestras de tejido obtenidas por biopsia fueron positivas a PVH mediante RCP, para un 100% de positividad. El análisis histopatológico mostró una coincidencia del 66,6% entre los casos diagnosticados clínicamente como condilomas y la presencia de coilocitos en 20 de los 30 pacientes estudiados. En los 10 casos restantes, no se observó la presencia de coilocitos, sino que se detectaron procesos inflamatorios crónicos y engrosamiento papilomatoso del tejido.

La localización más frecuente de los condilomas en estos pacientes fue el introito anal y la región perianal en el 50% de los casos. La segunda localización más frecuente fue el pene en 13 casos (43.3%).

Los genotipos de bajo potencial oncogénico, PVH 6 y 11, fueron los más comúnmente detectados, al encontrarse PVH 6 en 19 casos (63.3%), mientras que PVH 11 se detectó en 16 pacientes (53.3%). Llama la atención que en 19 (63.3%) de las muestras analizadas se pudo identificar la presencia de infecciones múltiples con genotipos de bajo y alto riesgo oncogénico, donde predominaron los tipos PVH 16 (50%) y 18 (43.3%). Sólo en 7 casos, se encontró coinfección con genotipos de bajo riesgo únicamente, para un 23.3%.

En la **Figura 1**, puede apreciarse la distribución de los genotipos detectados y el número de casos correspondiente a cada genotipo, con el hallazgo de hasta 11 genotipos diferentes en un

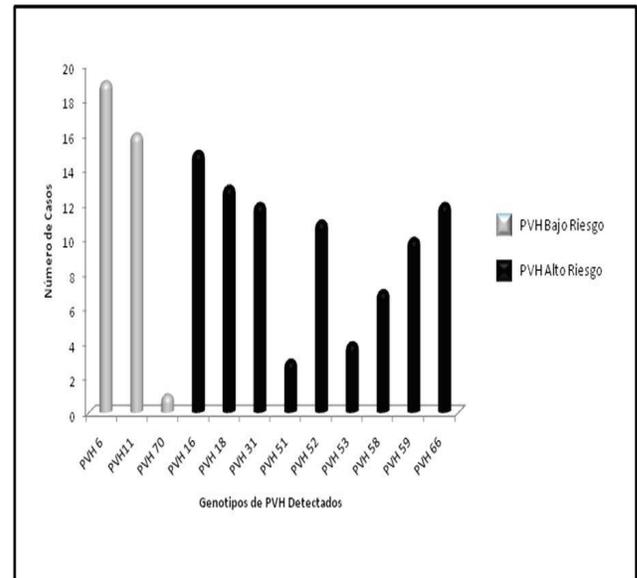


Figura 1. Distribución de los genotipos de PVH encontrados en los pacientes estudiados. Para cada genotipo encontrado, se indica el número de casos positivos

mismo paciente.

Con respecto a las terapias utilizadas para el tratamiento de los condilomas, en muchos casos fue necesario utilizar la combinación de varios métodos en el mismo paciente hasta lograr el éxito del tratamiento y la cura clínica de las lesiones. En 7 casos con lesiones focalizadas y con dimensiones de entre 2 y 3 milímetros, se logró la remisión luego de 3 aplicaciones con podofilina al 25% a intervalos de 15 días. En estos 7 casos (13.4%), no hubo recurrencia durante un período de seguimiento de 6 meses. En 16 pacientes, se aplicó a las lesiones criocirugía con nitrógeno líquido. En estos casos dichas lesiones eran multifocalizadas. Al cabo de 4 semanas, 6 de estos pacientes evolucionaron con la eliminación casi total de las múltiples lesiones, por lo que se les repitió una segunda congelación para la total eliminación de éstas, sin recurrencia durante 6 meses de seguimiento.

Los otros 10 pacientes no mostraron evolu-

ción satisfactoria, por lo que luego de 4 semanas se completó el tratamiento con ácido tricloroacético al 80%, con dos aplicaciones a intervalos de 15 días. Luego de 6 meses de seguimiento, fue necesario realizar un tratamiento de electrofulguración en 4 pacientes donde reaparecieron lesiones puntuales que, finalmente, fueron eliminadas con este procedimiento.

En los 7 pacientes restantes, donde las lesiones eran muy pequeñas, el procedimiento terapéutico fue realizado mediante electrofulguración. En dos de los casos, fueron necesarias 2 aplicaciones posteriores de ácido tricloroacético al 80% a intervalos de 15 días. En estos 7 casos, no hubo recurrencia de las lesiones en un período de 6 meses.

La citodestrucción con ácido tricloroacético fue la conducta terapéutica más utilizada, pues se empleó en 18 pacientes (60%), seguida de la criocirugía en 16 casos (53.3%) y de la electrofulguración en 11 (36.7%). En la mayoría de los casos, las terapias se emplearon de manera combinada y los esquemas se establecieron según el criterio del especialista en dermatología.

El estatus inmunológico de los pacientes estudiados fue establecido mediante el conteo de linfocitos T CD4+. Se analizó la relación entre el grado de oncogenicidad (alto o bajo) de los genotipos de PVH detectados en cada paciente y el conteo de linfocitos T CD4+. Se pudo observar un riesgo estadísticamente significativo [$X^2=11.27$;

Cuadro 2

Relación entre el conteo de linfocitos T CD4+ y el potencial oncogénico de los tipos de PVH detectados en los pacientes estudiados

Oncogenicidad de PVH	Conteo de linfocitos T CD4+	No. de pacientes	%
Alto riesgo	CD4+ < 500 cel/mm ³	19	63.3
Alto riesgo	CD4+ > 500 cel/mm ³	4	13.3
Bajo riesgo	CD4+ < 500 cel/mm ³	1	3.3
Bajo riesgo	CD4+ > 500 cel/mm ³	6	20.0

RR=28.5; 95% IC: 2.6-306.6 (p=0.008)] de que los pacientes con conteo de células T CD4+ < 500 células/mm³ presentarían PVH de alto riesgo y viceversa. En la **Cuadro 2**, se detallan estos resultados.

DISCUSIÓN

Las infecciones producidas por PVH constituyen la condición fundamental para el desarrollo de cáncer en la región anogenital (16). El 90% de las personas infectadas por el VIH-1 presenta alguna manifestación mucoso-cutánea de infección por PVH. Desde las primeras descripciones del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), se sabe que la piel es un órgano diana; pero, además, que podía ser previsor de este síndrome debido a que puede ser expresión de múltiples enfermedades (17-19). En el caso de las infecciones producidas por PVH en pacientes VIH, a pesar del uso de la terapia antirretroviral de gran actividad, la incidencia de cáncer anal, cáncer de pene o cáncer cervicouterino ha ido incrementándose gradualmente en los últimos años. De ahí la importancia de establecer métodos adecuados de pesquisa y de tipificación de PVH. La identificación de genotipos de alto potencial oncogénico, el monitoreo de la carga viral y la determinación de la expresión de oncogenes virales constituyen herramientas esenciales para el monitoreo y seguimiento de los pacientes infectados por PVH (20).

Los condilomas acuminados o verrugas genitales producidas por PVH constituyen la afección cutánea más frecuente encontrada en los individuos seropositivos a VIH-1, pudiendo alcanzar una prevalencia de más del 30% (21-23).

A pesar de que las verrugas genitales son consecuencia conocida de infección por PVH de bajo riesgo, como PVH 6 y 11, y de que la naturaleza de estas lesiones es benigna, ocasionalmente se ha podido detectar PVH de los tipos 16, 18, 31, 33 y 35 en este tipo de lesiones. En estos casos, los genotipos de alto riesgo han estado asociados con el desarrollo ulterior o simultáneo de lesiones

neoplásicas intraepiteliales escamosas (24,25).

En el presente estudio, se encontró un predominio de PVH de bajo riesgo oncogénico sobre los genotipos de alto riesgo. Así, los PVH 6 y 11 de bajo riesgo fueron más frecuentes en la población estudiada. Estos resultados concuerdan con datos publicados por otros autores (11,24,25).

La presencia de PVH de alto riesgo es un hallazgo de esta investigación, con un predominio de los tipos PVH 16 y 18. En los pacientes estudiados, la morfología de las lesiones no mostró otras alteraciones que no fueran las propias de las lesiones condilomatosas típicas; esto indica que se debe mantener un seguimiento continuo de estos casos, pues no se excluye el pronóstico de la aparición de lesiones neoplásicas intraepiteliales escamosas en la zona donde se localizaron inicialmente los condilomas y donde se identificó coexistencia de genotipos de PVH de alto y bajo riesgo oncogénico.

Numerosos estudios han demostrado que la presencia de genotipos de PVH de alto riesgo puede conllevar al desarrollo de cáncer de pene o anal en pacientes masculinos que han padecido condilomas acuminados, pudiéndose detectar ADN de estos virus en las lesiones que fueron inicialmente de naturaleza benigna (20,26-31).

En pacientes inmunocomprometidos, además de estos hallazgos, se ha encontrado que la aparición de carcinomas verrugosos y condilomas gigantes ha estado asociada con la presencia de infecciones múltiples por PVH de alto y bajo riesgo (20,24,30,31).

En el presente trabajo, el 50% de las lesiones condilomatosas se localizaron en el introito anal y en la región perianal de los pacientes estudiados. Se ha reportado que, en el hombre, los condilomas se localizan con mayor frecuencia en el surco balanoprepucial, alrededor del frenillo y en el glande (24). Se plantea que la presencia de condilomas localizados en el introito anal es común en hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Se ha podido establecer que estas lesiones son diferentes, anatómicamente, de las que aparecen en otras

localizaciones, incluso en la región perianal. Las lesiones condilomatosas localizadas en el introito anal pueden tener un peor pronóstico cuando en ellas se detectan genotipos de PVH de alto potencial oncogénico y evolucionan hacia neoplasias intraepiteliales escamosas, ya que constituyen las lesiones precursoras del cáncer anal (20,32).

Entre las terapias para el tratamiento de los condilomas, podemos encontrar el uso tópico de drogas citodestructivas (ácido tricloroacético y podofilina), la cirugía (láser o criocirugía), los métodos inmunomoduladores y los tratamientos que inhiben la división celular (33,34). Los métodos empleados más frecuentemente, en el presente estudio, fueron el uso del ácido tricloroacético en 18 pacientes (60%) y la criocirugía en 16 casos (53.3%), aunque los procedimientos realizados para lograr la cura clínica de las lesiones fueron, en la mayoría de los casos, esquemas de terapia combinada con más de un tratamiento. Es de destacar que el número de pacientes que respondió satisfactoriamente a un tratamiento único fue de 7 pacientes, en los que se logró la eliminación de las lesiones con el uso exclusivo de podofilina al 25%.

El tratamiento exclusivamente con podofilina al 25% y los tratamientos combinados empleando ácido tricloroacético permitieron la eliminación de las lesiones durante el período de 6 meses establecido como criterio del especialista, para el seguimiento de los pacientes. Se puede considerar que los esquemas terapéuticos fueron exitosos si se tiene en cuenta que éstos son tratamientos sencillos, rápidos y que mostraron pocos efectos adversos en el grupo de individuos estudiados. Sin embargo, la mayoría de los tratamientos citodestructivos suelen ser bastante traumáticos y dolorosos para los pacientes, generando procesos inflamatorios por períodos prolongados; es por ello que, en el mundo desarrollado, la terapia para el tratamiento de lesiones producidas por PVH, Herpes Simple y Molusco Contagioso ha sido sustituida por inmunoestimuladores como las imidazoquinolinas, que en algunos casos, como en

el tratamiento de lesiones producidas por PVH, pueden actuar como antivirales indirectos (35). El medicamento de este grupo que más se utiliza es el Imiquimod en crema al 5%, cuya función es actuar sobre los macrófagos para inducir la producción de citoquinas como interferón alfa, interleuquina 12 y TNF alfa, estimulando la inmunidad mediada por células. Este tratamiento, tanto en inmunocompetentes como en inmunocomprometidos, ha permitido la regresión de los condilomas y otras lesiones epiteliales. Su acción combina la activación de la inmunidad local natural con la estimulación de la inmunidad adquirida mediada por la respuesta de células T (36).

El conteo de linfocitos T CD4+ menor de 500 células/mm³ se asoció, en el presente estudio, con un mayor porcentaje (63.3%) de infección con PVH de alto riesgo de oncogenicidad, apareciendo este hallazgo en pacientes que presentaron lesiones condilomatosas con morfología típica y sin otras alteraciones en el tejido estudiado. Esto puede explicarse por el hecho de que la presencia de verrugas genitales donde coexisten genotipos de PVH de alto y bajo potencial oncogénico es más frecuente en condiciones en que el funcionamiento de las células T está disminuido. Se ha demostrado que estas lesiones pudieran progresar a lesiones precursoras de cáncer y, sin embargo, pueden manifestar regresión espontánea cuando la inmunosupresión disminuye o se elimina; además, en infecciones extensivas por PVH genital, se ha demostrado una relación T CD4+/ T CD8+ alterada (37-39). Sin embargo, el hecho de encontrar genotipos de PVH de alto riesgo en mayor porcentaje en los pacientes con conteo de linfocitos T CD4+ menores de 500 células/mm³ tiene otras implicaciones, no sólo porque comúnmente estos pacientes presentan mayor número de episodios de recurrencias luego del tratamiento, sino porque los carcinomas de células escamosas pueden aparecer en las zonas donde se localizan inicialmente los condilomas en estos pacientes. En estos casos, el seguimiento debe ser acompañado de biopsias para confirmar el diagnóstico clínico. Debido al

incremento de la incidencia del cáncer anal en los pacientes seropositivos a VIH que tienen sexo con hombres, el estudio por citología anal de estos pacientes se hace cada vez más una necesidad por la cual abogan especialistas en el tema, luego de que ha quedado establecido en la literatura la etiología viral del cáncer cervical por PVH (37-40).

La presente investigación constituye el primer estudio en Cuba relacionada con los genotipos de PVH que infectan a pacientes masculinos cubanos seropositivos al VIH, encontrándose que los PVH 6, 11, 16 y 18 fueron los más frecuentes en las lesiones anogenitales y que, en muchos casos, coexistieron varios de ellos. Además, se encontró asociación estadísticamente significativa entre el conteo de linfocitos T CD4+ \leq 500 células/mm³ y la presencia de genotipos de PVH de alto potencial oncogénico. Los resultados de este estudio aportan información valiosa relacionada con la necesidad de la tipificación de lesiones por PVH para un correcto seguimiento y manejo clínico de los pacientes, con el fin de lograr mejores pronósticos ante la aparición de neoplasias intraepiteliales escamosas.

REFERENCIAS

1. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS* 2009; 23(17):2337-45.
2. Soto Y. Papovavirus. En: Llop A, Valdés-Dapena MM, Zuazo JL, editors. *Microbiología y Parasitología Médica*. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 60-5.
3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1):12-9.
4. Schiffman MH, Castle P. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(6):E2.
5. McLaughlin-Drubin ME, Munger K. Oncogenic activities of human papillomaviruses. *Virus Res* 2009; 143(2):195-208.
6. de Villiers EM, Gunst K. Characterization of seven novel human papillomavirus types isolated from cutaneous tissue, but also present in mucosal lesions. *J Gen Virol* 2009; 90(Pt 8):1999-2004

PVH en condilomas de cubanos VIH+

7. **Arora R, Kumar A, Prusty BK, Kailash U, Batra S, Das BC.** Prevalence of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) types 16 and 18 in healthy women with cytologically negative Pap smear. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121(1):104-9.
8. **Chopra KF, Tying SK.** The impact of the human immunodeficiency virus on the human papillomavirus epidemic. *Arch Dermatol* 1997; 133(5):629-33.
9. **Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ.** Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(18):1500-10.
10. **Kiyofumi E.** HPV-associated cutaneous lesions. *Uirusu* 2008; 58(2):173-82.
11. **Gross G, Pfister H.** Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 2004; 193(1):35-44.
12. **Bauer HM, Greer CE, Manos MM.** Determination of genital human papillomavirus infection using consensus PCR. En: Herrington CS, McGee JOD, editors. *Diagnostic molecular pathology: a practical approach.* Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; 1992. p. 132-52.
13. **Gravitt PE, Manos MM.** Polymerase chain reaction-based methods for the detection of human papillomavirus DNA. *IARC Sci Publ* 1992; 119:121-33.
14. **Palefsky JM, Minkoff H, Kalish LA, Levine A, Sacks HS, Garcia P, et al.** Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3):226-36.
15. **Tham KM, Chow VT, Singh P, Tock EP, Ching KC, Lim-Tan SK, et al.** Diagnostic sensitivity of polymerase chain reaction and Southern blot hybridization for the detection of human papillomavirus DNA in biopsy specimens from cervical lesions. *Am J Clin Pathol* 1991; 95(5):638-46.
16. **Zur Hausen H.** Papillomaviruses--to vaccination and beyond. *Biochemistry* 2008; 73(5):498-503.
17. **Bouwes Bavinck JN.** Epidemiological aspects of immunosuppression: role of exposure to sunlight and human papillomavirus on the development of skin cancer. *Hum Exp Toxicol* 1995; 14(1):98.
18. **Bachmeyer C, Orlandini V, Grimaldi D, Bonnard P, Moguelet P, Aractingi S.** Skin lesions as another possible clinical manifestation of mitochondrial toxicity in an HIV-infected patient. *Dermatology* 2007; 214(2):189-90.
19. **Potthoff A, Brockmeyer NH.** HIV-associated Kaposi sarcoma: pathogenesis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(12):1091-4.
20. **Stier EA, Baranoski AS.** Human papillomavirus-related diseases in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 2008; 20(5):541-6.
21. **Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM.** Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001; 183(3):383-91.
22. **Palefsky JM.** Anal cancer prevention in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol* 2009; 21(5):433-8.
23. **Hong SL, Wang JB, Liu YH, Si JY, Xu XM, Guo XC, et al.** Identification and assessment of multiple human papillomavirus types in condyloma acuminata lesions from patients with genital warts in Beijing area. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2002; 24(4):397-400.
24. **Dupin N.** Genital warts. *Clin Dermatol* 2004; 22(6):481-6.
25. **Corbalan-Velez R, Ruiz-Macia JA, Brufau C, Carapeto FJ.** Cutaneous squamous cell carcinoma and human papillomavirus. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98(9):583-93.
26. **Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002.** Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-6):1-78.
27. **Ekstrom J, Forslund O, Dillner J.** Three novel papillomaviruses (HPV109, HPV112 and HPV114) and their presence in cutaneous and mucosal samples. *Virology* 2010; 397(2):331-6.
28. **Shimizu M, Adachi A, Zheng S, Matsunaga J, Kusakari Y, Tagami H, et al.** Detection of various types of human papillomavirus DNA, mainly belonging to the cutaneous-group, more frequently in normal tissue than in squamous cell carcinomas of the lip. *J Dermatol Sci* 2004; 36(1):33-9.
29. **Ljubojevic S, Lipozencic J, Skerlev M, Zele-Starcevic L, Ljubojevic N, Babic D, et al.** Diagnostic-therapeutic guidelines for men whose partners have HPV genital infection. *Lijec Vjesn* 2009; 131(9-10):269-74.
30. **Arany I, Tying SK.** Systemic immunosuppression by HIV infection influences HPV transcription and thus local immune responses in condyloma acuminatum. *Int J STD AIDS* 1998; 9(5):268-71.
31. **Hessol NA, Holly EA, Efrid JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, et al.** Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS* 2009; 23(1):59-70.
32. **Trottier H, Burchell AN.** Epidemiology of mucosal human papillomavirus infection and associated diseases. *Public Health Genomics* 2009; 12(5-6):291-307.
33. **O'Mahony C.** Genital warts: current and future management options. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6(4):239-43.

34. **Steinberg JL, Cibley LJ, Rice PA.** Genital warts: diagnosis, treatment, and counseling for the patient. *Curr Clin Top Infect Dis* 1993; 13:99-122.
35. **Slade HB, Owens ML, Tomai MA, Miller RL.** Imiquimod 5% cream (Aldara). *Expert Opin Investig Drugs* 1998; 7(3):437-49.
36. **Hober D, Ajram L, Chehadeh W, Lazrek M, Goffard A, Dewilde A, et al.** Mechanisms of imiquimod indirect antiviral activity. *Ann Biol Clin* 2005; 63(2):155-63.
37. **Matczak E.** Human papillomavirus infection: an emerging problem in anal and other squamous cell cancers. *Gastroenterology* 2001; 120(4):1046-8.
38. **Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F, et al.** Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology* 2001; 120(4):857-66.
39. **Stanley MA.** Immune responses to human papilloma viruses. *Indian J Med Res* 2009; 130(3):266-76.
40. **Georgieva S, Iordanov V, Sergieva S.** Nature of cervical cancer and other HPV - associated cancers. *J BUON* 2009; 14(3):391-8.