



**INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO EN
PERSONAS QUE VIVEN CON VIH/SIDA ANTES Y DESPUÉS DEL INICIO DE
LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMBINADA**

**IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL**

P R E S E N T A

C.D. Paulina Fernández Dueñas

COMITÉ TUTORIAL:

Directora: Dra. Velia Aydeé Ramírez Amador
Co-Directora: Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra
Asesor interno: Dr. Marcos Agustín Muñiz Lino

Ciudad de México, julio 2023.

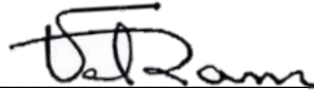
La Maestría en Patología y Medicina Bucal de la Universidad Autónoma Metropolitana pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de CONAHCyT y cuenta con el apoyo del mismo Consejo, con el registro 5020

El jurado designado por la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Unidad

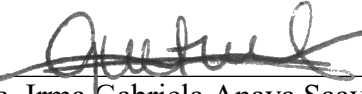
Xochimilco aprobó la ICR que presentó:

PAULINA FERNÁNDEZ DUEÑAS

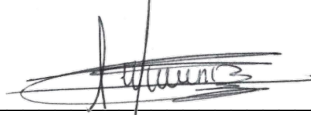
Comité tutorial:



Dra. Velia Aydeé Ramírez Amador
Co-Directora



Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra
Co-Directora



Dr. Marcos Agustín Muñiz Lino
Asesor interno

Jurado:

Mtra. Marcela Vázquez Garduño
Presidenta

Mtra. Estela de la Rosa García
Secretaria

Dra. Marcela Lizano Soberón
Vocal

ÍNDICE	Pág.
Abreviaturas.....	I
Índice de cuadros.....	III
Índice de figuras.....	III
Resumen.....	IV
1. Marco teórico.....	1
1.1 Infección por VIH/SIDA.....	1
1.1.1 Epidemiología.....	1
1.1.2 Estructura del VIH.....	2
1.1.3 Ciclo viral y patogénesis del VIH/SIDA.....	5
1.1.4 Clasificación clínica de la infección por VIH.....	9
1.1.5 Terapia Antirretroviral Combinada.....	10
1.2 Manifestaciones bucales asociadas al VIH/SIDA.....	14
1.2.1 Cáncer en PVVS.....	15
1.3 Virus del Papiloma Humano.....	17
1.3.1 Generalidades y clasificación del VPH.....	17
1.3.2 Estructura viral y organización genómica.....	18
1.3.3 Infección y ciclo de vida viral.....	21
1.3.4 Infección bucal por VPH.....	24
1.3.5 VPH-AR y cáncer de cabeza y cuello.....	27
1.3.6 Prevención de la infección por VPH.....	29
2. Planteamiento del problema y justificación.....	32
3. Objetivos.....	33
3.1 Objetivo general.....	33
3.2 Objetivos específicos.....	33
4. Metodología.....	33
4.1 Diseño del estudio.....	33
4.2 Sujetos participantes.....	34
4.2.1 Criterios de inclusión.....	34

4.2.2	Criterios de exclusión.....	34
4.2.3	Criterios de eliminación.....	34
4.3	Aspectos éticos	34
4.3.1	Proceso de obtención del consentimiento informado.....	34
4.4	Procedimientos clínicos.....	36
4.5	Procedimiento de laboratorio.....	37
4.5.1	Extracción y purificación de ADN.....	37
4.5.2	Cuantificación de ADN.....	38
4.5.3	Reacción en cadena de la polimerasa.....	38
4.5.4	Electroforesis.....	40
4.5.5	Secuenciación.....	41
4.6	Variables.....	41
4.7	Análisis estadístico.....	42
5.	Resultados.....	43
6.	Discusión.....	53
7.	Conclusiones y perspectivas.....	60
8.	Referencias.....	61
9.	Anexos.....	71

Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARV	Antirretrovirales
CCyC	Cáncer de cabeza y cuello
CDC	Centro para el control de enfermedades
CDS	Cáncer definitorio de SIDA
CENSIDA	Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA
CNDS	Cáncer no definitorio de SIDA
CV	Carga viral
FDA	Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos de América
G	Gray
GALT	Tejido linfoide asociado al intestino
HSB	Hombres que tiene sexo con hombres
IARC	Agencia Internacional de Investigación en Cáncer
IF	Inhibidores de la fusión
IFN- α	Interferón alfa
IFN- γ	Interferón gamma
II	Inhibidores de transferencia de cadena de la integrasa
IL	Interleucina
ITIN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos/nucleósidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos/nucleósidos
IP	Inhibidores de la proteasa
Kb	Kilobase
KDa	Kilodalton
LB	Lesiones bucales
LB-VPH	Lesiones bucales asociadas al Virus del Papiloma Humano
MB	Manifestaciones bucales
MB-VIH	Manifestaciones bucales asociadas al Virus de la Inmunodeficiencia Humana

ml	Mililitro
ng	Nanogramo
nm	Nanómetro
OHARA	Alianza de Investigación Oral sobre el VIH/SIDA
pb	Pares de bases
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PR	Proteasa
PVV	Personas que viven con VIH/SIDA
TARc	Terapia antirretroviral combinada
rpm	Revoluciones por minuto
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida
SIRI	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
UAM-X	Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco
UNAIDS	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
V	Voltios
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VPH	Virus del Papiloma Humano
VPH-AR	Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo
VPH-BR	Virus del Papiloma Humano de Bajo Riesgo
μ l	Microlitros

Índice de cuadros

Cuadro 1.	Características clínico-demográficas de 55 PVV de acuerdo con el estatus de infección por VPH.....	47
Cuadro 2.	Prevalencia de lesiones bucales en 55 PVV.....	48
Cuadro 3.	Infección bucal y orofaríngea por VPH en PVV según visita.....	49
Cuadro 4.	Infección bucal y orofaríngea por VPH y genotipos identificados en 15 PVV con seguimiento completo.....	50

Índice de figuras

Figura 1.	Estructura viral del VIH-1.....	3
Figura 2.	Organización genómica del VIH-1.....	4
Figura 3.	Ciclo de replicación del VIH-1.....	7
Figura 4.	Organización genómica del VPH.....	20
Figura 5.	Progresión viral y expresión génica del VPH en la diferenciación epitelial	23
Figura 6.	Imagen de productos amplificados en gel de agarosa 2%.....	51
Figura 7.	Imagen de electroferogramas obtenidos por secuenciación.....	52

RESUMEN

Introducción: La prevalencia e incidencia de infección por virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) en la mucosa bucal y orofaríngea de personas que viven con VIH/SIDA (PVV) es más alta que en la población general. Adicionalmente, se ha descrito un aumento en la persistencia de genotipos oncogénicos en esta población, mismos que se han asociado como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer bucal y orofaríngeo.

Objetivo: Establecer la prevalencia, incidencia, persistencia y/o resolución de la infección por VPH-AR en la mucosa bucal y orofaríngea de PVV antes y después del inicio de terapia antirretroviral combinada (TARc).

Material y método: Estudio longitudinal, observacional y descriptivo realizado en una cohorte de personas que viven con VIH/SIDA (PVV) de la Ciudad de México (febrero 2018 a marzo 2019) próximos a iniciar TARc. En la visita basal (previa al inicio de TARc) y las subsecuentes (tres y seis meses) se realizó una exploración bucal sistemática completa y se obtuvieron muestras mediante enjuague bucal y gargarismos con 10 ml de enjuague bucal. Se obtuvo, purificó, cuantificó y analizó el ADN mediante reacciones de PCR, con oligonucleótidos para la región VPH-L1 (GP5+/GP6+), LCR y E6 de VPH-16 y VPH-18 (LCR7450F/LCR813R, F7405/R165, F240/R419 y HZ30/E65'). Los productos positivos a la amplificación con GP5+/GP6+ fueron secuenciados y comparados con la base de datos del GenBank empleando el programa en línea BLAST. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.22, obteniendo proporciones para variables nominales, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas. El análisis bivariado se realizó a través de la prueba χ^2 o exacta de Fisher; para comparar variables cuantitativas y continuas se realizó prueba de T-student o U-MannWithney, según fuera necesario, con un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 55 PVV (94.5% hombres, con mediana de edad de 27 años). Veintiún individuos (38.1%) completaron el seguimiento uno y 15 (27.3%) el seguimiento dos. La mediana de linfocitos CD4+ en la visita basal fue 234 (Q₁-Q₃: 107-372) cel/mm³ y la mediana de CV-VIH 4.7 (Q₁-Q₃: 4.2-5.3) Log₁₀ copias/ml. La prevalencia basal de VPH-AR fue de 14.5% (VPH-18: 9.1%, VPH-16: 3.6%, VPH-35: 1.8%). En las visitas subsecuentes, posterior al inicio de la TARc, la incidencia de VPH-AR aumentó a 19% (visita 1) y 40% (visita 2), con una mayor proporción de infecciones por VPH-16 (14.3% y 26.6%, respectivamente); todos los individuos tenían valores indetectables de CV-VIH (<40 copias/ml). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las características clínicas-demográficas y la infección por VPH.

Conclusiones: A pesar de la relativa baja prevalencia de infección bucal y orofaríngea de VPH-AR encontrada en individuos vírgenes a la TARc, se observó un aumento considerable de la infección durante las visitas subsecuentes, lo cual podría reforzar la teoría que sugiere que el VIH provoca una falla inmunitaria frente al VPH, incluso frente a una adecuada supresión virológica y reconstitución inmunológica.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. Infección por VIH/SIDA

1.1.1 Epidemiología

La infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) siguen representando un problema de salud pública y actualmente se consideran enfermedades crónicas. La instauración de la terapia antirretroviral combinada (TARc) ha permitido la disminución de la morbi-mortalidad asociada al VIH/SIDA, al aumentar la calidad de vida y la longevidad de los individuos que viven con esta infección. (Mulherkar y cols., 2022; Rodés y cols., 2022; Lomelí-Martínez y cols., 2022; McLaren y Fellay, 2021).

De acuerdo con estadísticas internacionales, desde el comienzo de la epidemia 84,2 millones de personas se han infectado con el VIH y alrededor de 40,1 millones han muerto por su causa. Según cifras del último reporte emitido en 2022 por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (UNAIDS), al cierre del 2021, a nivel mundial existen aproximadamente 38.4 millones de personas que viven con VIH/SIDA (PVV), de las cuales solo 28,7 millones tienen acceso a la TARc, desde el 2010 la incidencia del VIH ha disminuido en un 32% reportando 1,5 millones de nuevas infecciones en 2021, y debido a la implementación de la TARc las muertes relacionadas al VIH se han reducido en un 68% desde el pico de 2004. Desde el inicio de la epidemia se han identificado grupos de población que presentan mayor riesgo de contraer el VIH, entre ellos hombres que tienen relaciones sexuales con hombres

(HSH), usuarios de drogas intravenosas, trabajadores sexuales y personas transgénero (UNAIDS, 2022; CENSIDA, 2022; Deeks y cols., 2015).

La región de África Oriental y Meridional ocupa el primer lugar a nivel mundial con más casos de PVV, reportándose 16,2 millones, mientras que América Latina ocupa el quinto lugar con 1.5 millones según el último reporte en 2022 (UNAIDS, 2022; CENSIDA, 2022). En México, al cierre del 2022 el sistema de vigilancia epidemiológica del VIH reportó 217,769 PVV (UNAIDS, 2022; CENSIDA, 2021), con 12,374 nuevos casos y al menos 121,835 PVV bajo TARc con el 54% de ellos en supresión viral, así mismo, se reporta una tasa de mortalidad asociada de 3.5 por 100,000 habitantes (CENSIDA, 2022; CENSIDA, 2020).

1.1.2 Estructura del VIH

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se agrupa en el género *Lentivirus* de la familia *Retroviridae*. En función de sus características genéticas, este virus se clasifica en dos grandes grupos con capacidad para infectar a los humanos, el VIH-1 y el VIH-2. De ellos, el VIH-1 es el más común, virulento y representa una diversidad viral variable, a su vez se divide en tres grupos conocidos como M (main o principal), O (outlier) y N (no M, no O), y al menos nueve subtipos que pueden dar lugar a muchas formas recombinantes (Meissner y cols., 2022; Hargrave y cols., 2021; McLaren y Fellay., 2021; Rossi y cols., 2021; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Maartens y cols., 2014; Naif., 2013).

Estructura viral. La partícula del VIH es esférica, con un diámetro aproximado de 100 nm, contiene una envoltura que se compone por una bicapa lipídica proveniente de la membrana de

la célula humana, y contiene trímeros compuestos por la glicoproteína de superficie gp120 y la glicoproteína transmembrana gp4 (Kalinichenko y cols., 2022; Meissner y cols., 2022; Rossi y cols., 2021; Chen., 2019; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016) (Figura 1).

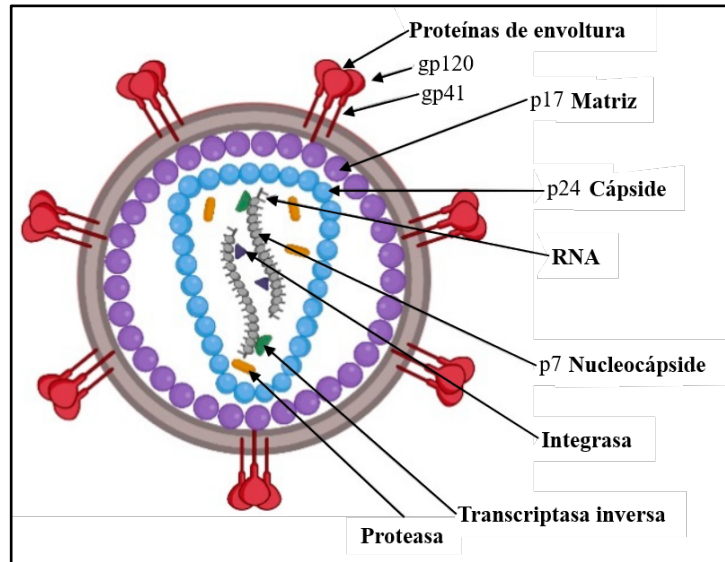


Figura 1. Estructura viral del VIH-1. Se señalan las proteínas estructurales y no estructurales correspondientes. (Modificado de Kalinichenko y cols., 2022).

Estructura genética. El genoma del VIH consiste en dos moléculas idénticas de ARN monocatenario, de aproximadamente 10 kb, compuesto por 9 genes que codifican diversas proteínas y enzimas necesarias para la adhesión, replicación, liberación y evasión inmune del virus en las células infectadas (Kalinichenko y cols., 2022; Meissner y cols., 2022; Rossi y cols., 2021; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016); entre ellos, el gen *gag*, codifica a las principales proteínas estructurales de la membrana externa (p17), cápside (p24), nucleocápside (p7) y proteínas estabilizadoras; el gen *env* codifica las proteínas de envoltura (gp120 y gp41) importantes en el tropismo y evasión inmune; el gen *pol* codifica las tres enzimas necesarias para el ciclo viral: la proteasa (PR), la transcriptasa inversa (TI) y la integrasa (IN)

(Kalinichenko y cols., 2022; Meissner y cols., 2022; Rossi y cols., 2021; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016) (Figura 2).

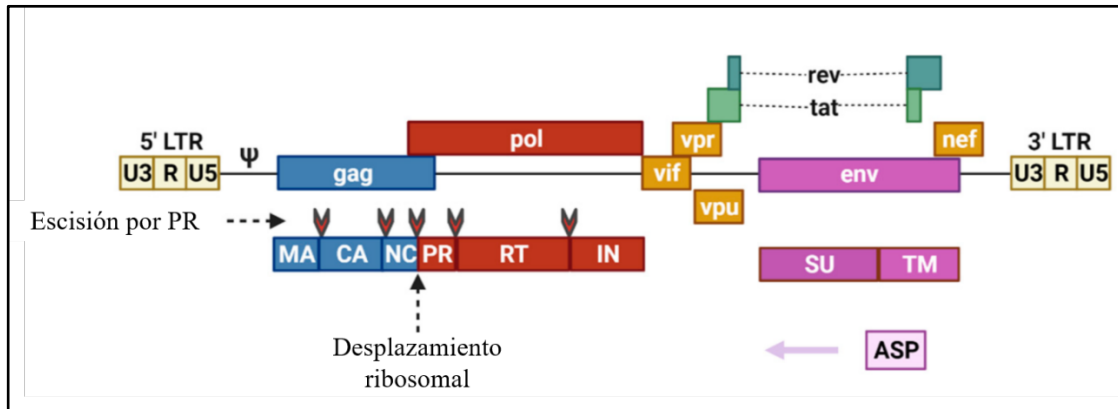


Figura 2. Organización genómica del VIH-1. Los nombres de los genes y proteínas virales se indican en minúsculas y mayúsculas, respectivamente. Las flechas indican sitios de escisión de proteínas. (Modificado de Kalinichenko y cols., 2022).

Adicionalmente, el VIH contiene seis genes accesorios, que dan lugar a sus respectivas proteínas: *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* y *vpu*, las cuales desempeñan funciones importantes en el ciclo biológico viral. Entre los más estudiados, *tat* es un importante activador de la transcripción; *rev* facilita la salida al citoplasma de los ARN mensajeros y con ello permite la traducción y expresión de proteínas estructurales; *nef* actúa en la evasión inmune y en algunas vías de transducción; *vpr* es importante para el transporte al núcleo del complejo viral pre-integración; *vif* interacciona con una proteína de defensa antiviral en la célula humana, anulando el efecto de ésta y por consecuencia se favorece la replicación viral (Kalinichenko y cols., 2022; Meissner y cols., 2022; Rossi y cols., 2021; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016).

La estructura genética del VIH también posee una zona LTR (repeticiones terminales largas) compuesta por las regiones U3, R y U5, que facilita la integración viral en el genoma del

huésped, contiene elementos promotores, secuencias reguladoras necesarias para la transcripción del ARN viral, además de controlar y regular la expresión de los genes estructurales y proteínas antes mencionados (Kalinichenko y cols., 2022; Meissner y cols., 2022; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016).

1.1.3 Ciclo viral y patogénesis del VIH

Las células principalmente afectadas por el VIH son los linfocitos T CD4+ activados, pero también otras células que expresan receptores CD4+ como linfocitos T CD4+ en reposo, monocitos, macrófagos y células dendríticas (Chen y cols., 2022; Meissner y cols., 2022; Mulherkar y cols., 2022; McLaren y Fellay., 2021; Chen., 2019; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Maartens y cols., 2014; Naif., 2013) e incluso afecta a otras células que no expresan estos receptores entre ellas se incluyen los linfocitos B, células *natural killer* (NK), células epiteliales, eosinófilos, células precursoras de la médula ósea y timo, megacariocitos y células del sistema nervioso central como astrocitos y oligodendrocitos (Chen y cols., 2022; Mulherkar y cols., 2022).

Los macrófagos se encuentran entre uno de los primeros tipos de células en ser infectados por el VIH tras la infección primaria, actuando como reservorios para la infección y como células intermedias que transmiten la infección a los linfocitos T CD4+ (Chen y cols., 2022; Mulherkar y cols., 2022; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Naif., 2013). Se ha sugerido que la infección por VIH generalmente inicia con un único virión que infecta una célula diana (Rossi y cols., 2021; Coffin y Swanstrom., 2013). La entrada del virus a la célula huésped es mediada por la glicoproteína de superficie gp120 del VIH que se une a los receptores CD4+,

posteriormente interactúa con correceptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4, los cuales interactúan a su vez con la glicoproteína de envoltura *env* y se desencadenan cambios conformacionales en la estructura viral lo que permite su fusión con la membrana celular y la exposición del núcleo viral en el citoplasma (Munoz y cols., 2022; Kalinichenko y cols., 2022; Meissner y cols., 2022; Mulherkar y cols., 2022; McLaren y Fellay., 2021; Rossi y cols., 2021; Chen., 2019; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Deeks y cols., 2015; Maartens y cols., 2014; Naif., 2013; Barré-Sinoussi y cols., 2013); posteriormente, el ARN monocatenario viral se transcribe de forma inversa en ADN con ayuda de la enzima transcriptasa inversa y se forma el complejo pre-integración, a continuación, con ayuda de la enzima integrasa éste se integra al ADN de las células huésped; el VIH se transcribe y se traduce para formar un nuevo ARN viral y proteínas virales que se translocan a la superficie interna celular para ensamblarse en forma de una red hexamérica que induce la curvatura de la membrana celular y posteriormente la liberación de partículas virales inmaduras. Finalmente, experimentan una maduración proteolítica mediada por la enzima proteasa para producir nuevos viriones infecciosos (Kalinichenko y cols., 2022; Meissner y cols., 2022; Rossi y cols., 2021; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Deeks y cols., 2015; Barré-Sinoussi y cols., 2013) (Figura 3).

La infección por VIH se caracteriza por una destrucción gradual y progresiva de linfocitos T CD4+ debido a una reducción en su producción, insuficiencia en su maduración, así como por un aumento en su destrucción (Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Maartens y cols., 2014; Naif., 2013). El resultado de la infección y la duración de la progresión de la enfermedad es variable entre individuos, a pesar de esto, la inmunopatogenia de la enfermedad puede dividirse en dos etapas: una aguda o primaria y una crónica o secundaria (Munoz y cols., 2022; Mulherkar

y cols., 2022; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Deeks y cols., 2015; Coffin y Swanstrom., 2013; Naif., 2013).

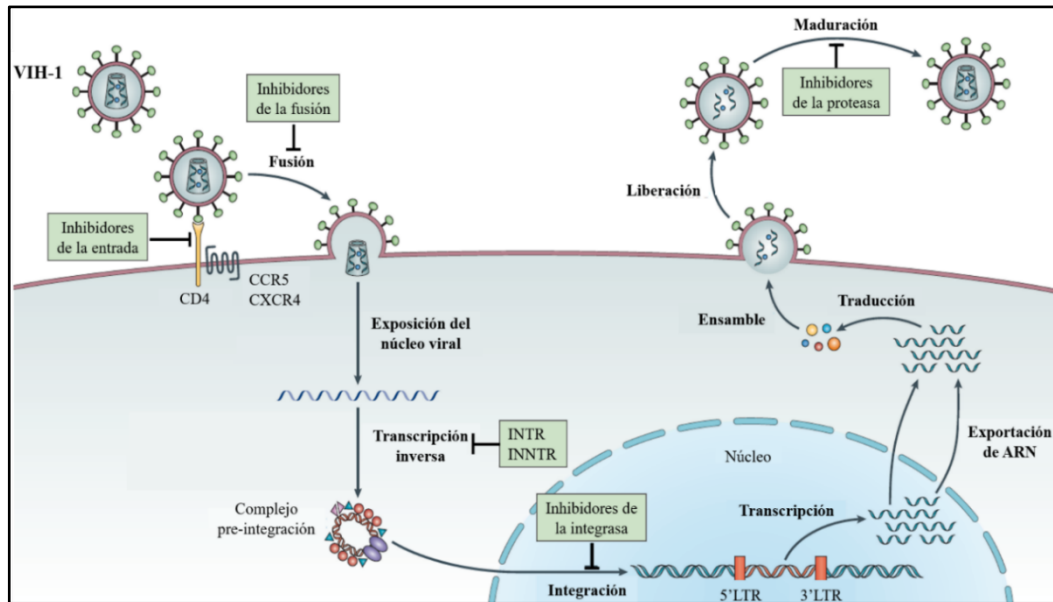


Figura 3. Esquema del ciclo de replicación del VIH-1. Se ilustran los pasos principales en el ciclo de replicación del VIH-1; también se mencionan los grupos de medicamentos antirretrovirales (verde) y el paso del ciclo de vida viral que bloquean (Modificado de Barré-Sinoussi y cols., 2013).

La infección aguda por VIH provoca respuestas inmunitarias innatas y adaptativas tempranas que tienen lugar entre 3 a 6 semanas posteriores a la transmisión; inicialmente el virus se replica localmente y se propaga desde el sitio de infección a ganglios linfáticos regionales, tejido linfoide asociado al intestino (GALT), bazo y médula ósea (Meissner y cols., 2022; Mulherkar y cols., 2022; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Deeks y cols., 2015; Naif., 2013). Esta fase se caracteriza por un incremento en los niveles de células CD8⁺, proliferación de células *natural killer* (NK) en el torrente sanguíneo (Mulherkar y cols., 2022), y altos niveles plasmáticos de carga viral del VIH (CV-VIH) de hasta 10⁷ copias de ARN/ml de sangre (McLaren y Fellay., 2021; Deeks y cols., 2015; Coffin y Swanstrom., 2013); clínicamente esta

fase puede ser asintomática, pero en la mayoría de los casos, el individuo puede presentar síndrome retroviral agudo caracterizado por síntomas similares al resfriado, fiebre, linfadenopatía generalizada, mialgia, erupción cutánea, cefalea, anorexia y diarrea, sin embargo, existe un alto grado de variabilidad en la gravedad de estos síntomas, la cual ha sido relacionada y puede depender de los niveles de CV-VIH durante esta fase (Meissner y cols., 2022; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Deeks y cols., 2015; Coffin y Swanstrom., 2013).

Aproximadamente 3 meses después de la infección tiene lugar la seroconversión, se inicia una respuesta inmune mediada por células T CD8+, se producen anticuerpos específicos contra el VIH y existe una importante inducción de citocinas y quimiocinas inflamatorias (Mulherkar y cols., 2022; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Maartens y cols., 2014). Al final de la fase aguda, el nivel de CV-VIH disminuye abruptamente como resultado de un control parcial por parte del sistema inmune (Coffin y Swanstrom., 2013), sin embargo, esta respuesta inmunitaria no es eficaz para curar la infección y se considera demasiado escasa y tardía (Mulherkar y cols., 2022).

En la fase crónica o secundaria de la infección por VIH, existe un nivel de viremia constante o lentamente creciente y también una lenta disminución en el número de células T CD4+ que puede desarrollarse durante varios años, lo cual tendrá como resultado falla inmunitaria, progresión de la enfermedad hacia SIDA y la consecuente aparición de enfermedades oportunistas (Meissner y cols., 2022; Mulherkar y cols., 2022; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Deeks y cols., 2015; Coffin y Swanstrom, 2013; Naif., 2013).

Se han propuesto diversos factores virales y del huésped que determinan la variabilidad en el resultado de la infección por VIH (Luo., 2022; McLaren y Fellay., 2021; Deeks y cols., 2015; Lackner y cols., 2012; Moir y cols., 2011; Simon y cols., 2006), entre ellos se incluyen: mutaciones genéticas, variaciones de la respuesta inmune mediada por el antígeno leucocitario humano (HLA), citocinas proinflamatorias como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-22), quimiocinas, lipopolisacáridos e interferón tipo I (IFN- α) y II (IFN- γ), éstos se producen durante la infección aguda y varios se mantienen durante la fase crónica de la infección favoreciendo la persistencia del virus o dando lugar a mutaciones que permiten la evasión inmune (Meissner y cols., 2022; Munoz y cols., 2022; Mulherkar y cols., 2022; McLaren y Fellay., 2021; Deeks y cols., 2015; Maartens y cols., 2014; Naif., 2013), sin embargo, los mecanismos por los cuales existe la variabilidad en la progresión de la infección por VIH/SIDA no son bien comprendidos hasta la fecha (Meissner y cols., 2022).

1.1.4 Clasificación clínica de la infección por el VIH

De acuerdo con el Centro para el Control de Enfermedades (CDC), la infección por VIH/SIDA se clasifica considerando los niveles de linfocitos T CD4⁺ y la presencia de signos y síntomas clínicos variables (Schneider y cols., 2008) (Anexo 1). La cuenta de linfocitos T CD4⁺ se divide en 3 categorías: la categoría 1 incluye a individuos con >500 células/mm³ en número absoluto, o bien >29%, la categoría 2 incluye a individuos que tienen entre 200 y 499 células/mm³, o bien entre 14-28%, y la categoría 3 incluye a individuos con <200 células/mm³ o <14% (Schneider y cols., 2008).

Adicionalmente, las categorías clínicas se dividen en: categoría A cuando la infección es aguda, y en pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía generalizada persistente; la categoría B se aplica a los pacientes que presentan o han presentado síntomas o enfermedades relacionadas con la infección por el VIH, que no pertenecen a la categoría A o C (se incluyen condiciones bucales como candidiasis orofaríngea, leucoplasia vellosa y úlceras por herpes simple); y la categoría C comprende a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones incluidas en la definición de SIDA (Anexo 2), cuando el paciente tiene una infección por VIH bien demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas. Las categorías A3, B3, C1, C2 y C3 corresponden a SIDA (Schneider y cols., 2008).

En esta clasificación, todas las categorías son excluyentes y el paciente se debe clasificar en la más avanzada posible según su estado clínico y serológico, tomando en cuenta el conteo más bajo de linfocitos T CD4+ (nadir) en el curso de la enfermedad. Por otra parte, el conteo de CV-VIH es requerido para determinar la tasa de destrucción del sistema inmune, mientras que el conteo de linfocitos TCD4+ revela el grado de inmunodeficiencia (Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA 2021; Schneider y cols., 2008).

1.1.5 Terapia antirretroviral combinada

La terapia antirretroviral combinada (TARc) es la mejor opción para el control de la infección por VIH, ya que permite una adecuada supresión viral de larga duración; en los últimos años ha contribuido a disminuir la incidencia del VIH mediante la reducción del riesgo de transmisión y ha transformado la infección por VIH de una enfermedad mortal a una enfermedad crónica manejable, lo que permite a las PVV incorporarse a una vida productiva (Bhowmik y Chaubey.,

2022; Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA 2021; Khoury y Meeks., 2021; McLaren y Fellay., 2021; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Maartens y cols., 2014; Barré-Sinoussi y cols., 2013; Engelman y Cherepanov., 2013).

Según el último reporte de UNAIDS, en 2021 aproximadamente 28,7 millones de PVV tenían acceso a la TARc, un aumento significativo con los 20,9 millones reportados en 2017 (UNAIDS 2022; UNAIDS 2017). El objetivo de esta terapia es alcanzar la supresión máxima y prolongada de la CV-VIH en el plasma, a niveles inferiores de 50 copias ARN/ml, lo que permite la restauración de la función inmune por el aumento en la cantidad de células CD4+ a niveles mayores de 500 células/ml; también permite la disminución de la morbi-mortalidad asociada al VIH/SIDA. A pesar de esto, los medicamentos actuales no erradican la infección por el VIH, ya que el VIH puede persistir en reservorios celulares durante décadas, lo que dificulta el desarrollo de estrategias terapéuticas que den como resultado su eliminación (Bai y cols., 2022; Rodés y cols., 2022; Khoury y Meeks., 2021; Dufour y cols., 2020); adicionalmente éstos medicamentos presentan potenciales efectos tóxicos a corto y largo plazo debido a que es necesario el tratamiento de por vida (UNAIDS 2022; Bhowmik y Chaubey., 2022; Rodés y cols., 2022; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Deeks y cols., 2015; Maartens y cols., 2014; Barré-Sinoussi y cols., 2013).

A la fecha, existen seis diferentes clases de fármacos antirretrovirales (ARV) aprobados por la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos de América) para el tratamiento de la infección por VIH: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIN), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de

nucleósidos/nucleótidos (ITINN), inhibidores de la proteasa (IP), inhibidores de la fusión (IF), inhibidores de la entrada (IE) e inhibidores de la integrasa (II). Éstos bloquean la replicación del VIH y actúan en diversas fases del ciclo celular; generalmente se prescriben combinaciones de tres ARV para reducir la resistencia viral a los medicamentos. Las combinaciones más comúnmente utilizadas son: un ITINN + dos ITIN; uno o dos IP + dos ITINN; y tres ITINN (Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA 2021; Khoury y Meeks., 2021; Dionne., 2019; Pinto-Cardoso y cols., 2018; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016). Recientemente, el cobicistat (COBI) se ha empleado como intensificador farmacocinético ya que inhibe la síntesis de isoenzimas del citocromo p450, principal metabolizador de varios ARV, lo que genera un incremento en las concentraciones plasmáticas de éstos, sin embargo, COBI carece de actividad anti-VIH y se utiliza comúnmente en conjunto con IPs o IIs (Dionne., 2019; Renjifo y cols., 2015; Deeks, 2014; Shah y cols., 2013).

En México, actualmente se cuenta con 20 medicamentos antirretrovirales disponibles, dentro de los que incluyen: los ITIN abacavir, didanosina EC, emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir disoproxil succinato, zidovudina, saquinavir y tipranavir; los ITINN efavirenz, nevirapina y etravirina; los IP atazanavir, darunavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir; los IE T-20 enfuvirtida y maraviroc; los II dolutegravir y raltegravir; así como 11 combinaciones de éstos en tabletas únicas, y el reciente uso de COBI (Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA 2021; Khoury y Meeks., 2021).

Después del inicio de la TARc, la CV-VIH plasmática disminuye a niveles indetectables (menor a 20, 40 o 50 ARN/ml, de acuerdo con la técnica usada) generalmente en un periodo de 3 meses,

en la mayoría de las personas. Por el contrario, la recuperación y estabilización de las células T CD4+ es variable, pero en la mayoría de los individuos existe una adecuada respuesta inmunológica posterior a 6 meses del inicio de TARc (UNAIDS 2022; Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA 2021; Comité Alemán Asesor de Sangre., 2016; Maartens y cols., 2014).

Anteriormente, el inicio de la TARc estaba indicada exclusivamente en aquellos individuos con inmunodeficiencia avanzada, que tuvieran conteos de linfocitos T CD4+ <200 células/mm³, o que presentaran signos y síntomas, sin embargo, desde el 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha indicado el inicio de esta terapia en todos los individuos con infección confirmada por VIH, presenten o no signos y síntomas asociados e independientemente del nivel de linfocitos T CD4+ y CV-VIH, con el objetivo de reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y en un esfuerzo por prevenir su transmisión (UNAIDS., 2022; Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA 2021; Pinto-Cardoso y cols., 2018; Deeks y cols., 2015). Esta determinación se basa en evidencia científica sustentada por ensayos clínicos aleatorizados que han demostrado un claro beneficio cuando se inicia la TARc con una cuenta de linfocitos T CD4+ ≥500 células/mm³, ya que se reduce la incidencia de eventos graves relacionados a SIDA (tuberculosis, enfermedades bacterianas invasoras y sarcoma de Kaposi), de los no relacionados a SIDA como neoplasias malignas, y de la mortalidad por cualquier causa (Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA 2021; Rodés y cols., 2022).

Actualmente, existen diversos ensayos clínicos en humanos en Fase I y II enfocados en el tratamiento y erradicación de reservorios del VIH mediante el diseño de vacunas que

implementan sistemas de inmunonanoterapia; un ensayo clínico en humanos en Fase I que investiga tres vacunas experimentales contra el VIH basadas en una plataforma de ARN mensajero e incluso se ha implementado la edición genómica mediante CRISPR/Cas9 *in vitro* y con modelos animales; se espera que la combinación de diversas estrategias pueda lograr una cura o remisión completa de la infección por VIH (Bai y cols., 2022; Bhowmik y Chaubey., 2022; Mulherkar y cols., 2022).

1.1.6 Manifestaciones bucales asociadas al VIH

Desde el inicio de la epidemia, las manifestaciones bucales asociadas al VIH (MB-VIH) han sido características importantes ya que son indicadoras de la infección y marcadoras de la progresión de la enfermedad, además de ser propuestas como indicadoras de falla a la TARc o del Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) (Lomelí-Martínez y cols., 2022; Gondivkar y cols., 2021; Khoury y Meeks., 2021; Tappuni A., 2020; Indrastiti y cols., 2020; Castillejos-García y cols., 2020; Ranganathan y Umadevi, 2019; Ottria y cols., 2018; Patton y cols., 2013).

La Alianza de Investigación Oral sobre el VIH/SIDA (OHARA) ha clasificado las MB-VIH según su etiología en infecciones micóticas, infecciones virales, infecciones bacterianas, condiciones idiopáticas, enfermedades de glándulas salivales y neoplasias (Ranganathan y Umadevi, 2019; Shiboski y cols., 2009) (Anexo 3).

Previo a la introducción de la TARc la prevalencia de MB-VIH era alta, siendo las más frecuentes candidiasis oral (24 a 94%), leucoplasia vellosa (26%) y sarcoma de Kaposi (2.7%)

(Tappuni A., 2020; Howati y Tappuni., 2018), cuyo desarrollo se asocia con un alto grado de inmunosupresión (Lomelí-Martínez y cols., 2022; Gondivkar y cols., 2021; Khoury y Meeks., 2021; Indrastiti y cols., 2020; Ranganathan y Umadevi, 2019). La administración de la TARc ha disminuido notablemente la prevalencia de las MB-VIH más frecuentes reportando a partir de los 90's una prevalencia del 7 a 55% de candidiasis oral, 11.6% de leucoplasia vellosa y 2.4% sarcoma de Kaposi, la disminución de estas enfermedades ha mejorado la calidad de vida de las PVV (Lomelí-Martínez y cols., 2022; Khoury y Meeks., 2021; Tappuni A., 2020). No obstante, en las últimas décadas se ha observado un aumento en la prevalencia de infección y lesiones bucales asociadas al Virus del Papiloma Humano (LB-VPH) incluso en individuos que se encuentran bajo TARc; sin resultados concluyentes respecto a los factores asociados con este incremento (Gondivkar y cols., 2021; Tappuni A., 2020; Ranganathan y Umadevi, 2019; Howati y Tappuni., 2018; Camacho-Aguilar y cols., 2017; Patton y cols., 2013; Anaya-Saavedra y cols., 2012).

Además, en el contexto de la inmunosupresión asociada al VIH/SIDA, se ha observado que estos individuos presentan mayor riesgo de desarrollar algunas neoplasias malignas, entre las que se incluyen linfoma no Hodgkin y un grupo de cáncer de cabeza y cuello (CCyC) con afectación a cavidad bucal, amígdalas y orofarínge (Chiao y cols., 2021; Gondivkar y cols., 2021; Haase y cols., 2021; Ranganathan y Umadevi, 2019; Speicher y cols., 2016; D'Souza y cols., 2014).

1.1.7 Cáncer en PVV

Las personas que viven con VIH/SIDA tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer en comparación con las personas sanas, además de presentar un curso clínico más severo y una tasa de supervivencia más baja (Mulherkar y cols., 2022; Chiao y cols., 2021; Haase y col., 2021; Ceccarelli y cols., 2020; Shmakova y cols., 2020; Corrigan y cols., 2019; Yarchoan y Uldrick., 2018). Los tipos de cáncer que afectan a las PVV se han dividido en aquellos cánceres definitorios del SIDA (CDS) entre los que se encuentran el sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y cáncer cervicouterino; y aquellos cánceres no definitorios del SIDA (CNDS), que a su vez se clasifican en los tipos de cáncer relacionados con virus, en los que se incluyen al virus de Epstein Barr (VEB), virus del Papiloma Humano (VPH), virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC); y los no relacionados con virus (Chiao y cols., 2021; Ceccarelli y cols., 2020; Shmakova y cols., 2020; Corrigan y cols., 2019; Franzetti y cols., 2019; Ranganathan y Umadevi, 2019).

En últimos años, la administración de la TARc ha contribuido a una reducción de las tasas de CDS, a pesar de ello las PVV todavía tienen un riesgo general de 1 a 7 veces mayor de desarrollar cáncer, el cual aumenta con la edad; esto puede deberse a factores predisponentes como la inmunosupresión propia de la infección por VIH combinada con la inflamación crónica y el estrés oxidativo inducido por algunas proteínas del VIH como gp120, Nef, p17, Tat y la transcriptasa inversa, lo que se cree que contribuye a la oncogénesis (Mulherkar y cols., 2022), así como por la susceptibilidad de estos individuos a la coinfección con virus oncogénicos como VEB, VHH-8, VPH, VHB y VHC, lo que puede provocar alteraciones en la microbiota y pérdida del control inmunológico (Chiao y cols., 2021; Coker y cols., 2021; Haase y cols., 2021; Li y cols., 2021; Shmakova y cols., 2020; Franzetti y cols., 2019; Speicher y cols., 2016) y también debido a que esta población presenta mayores tasas de consumo de tabaco, otras drogas y

medicamentos (Chiao y cols., 2021; Haase y cols., 2021; Franzetti y cols., 2019). En contraste con lo anterior, el número de los CNDS ha aumentado en la era post-TARc, éstos son 2 veces más frecuentes y representan aproximadamente 2/3 de todos los tipos de cáncer en PVV, se cree que este aumento está relacionado en parte con el envejecimiento general de las PVV, lo que proporciona más tiempo para que el cáncer evolucione (Pérez-González y cols., 2022; Rodés y cols., 2022; Chiao y cols., 2021; Shmakova y cols., 2020; Corrigan y cols., 2019; Franzetti y cols., 2019; Yarchoan y Uldrick., 2018; Wang y Palefsky, 2016).

El diagnóstico y tratamiento del cáncer en PVV es un desafío debido a la ausencia de recomendaciones clínicas o protocolos establecidos, y la falta de experiencia clínica en esta población (Chiao y cols., 2021; Johnson y cols., 2020; Shmakova y cols., 2020; Corrigan y cols., 2019; Yarchoan y Uldrick., 2018).

1.2 Virus del Papiloma Humano

1.2.1 Generalidades y clasificación

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) pertenecen a la familia *Papillomaviridae*, la cual se divide en 39 “géneros” diferentes basados en la conservación del 60% de la secuencia L1 de su estructura viral; cuando se conserva la identidad de la secuencia en un 70% se denominan “especies” y dentro de una especie si existe una conservación del 71-89% se consideran “tipos”. Actualmente, se han identificado más de 200 tipos diferentes de VPH, de los cuales 150 están completamente secuenciados y se han categorizado en cinco géneros: *Alphapapillomavirus* con 65 tipos, *Betapapillomavirus* con 51 tipos, *Gammapapillomavirus* con 84 tipos, *Mupapillomavirus* con 4 tipos y 1 tipo de *Nupapillomavirus*, además de identificarse otros 19

tipos que no se han logrado clasificar. Aquellos VPH que conservan del 90-98% de la secuencia L1 se denominan “subtipos” y los que conservan >98% de esta región son llamados “variantes” (Pérez-González y cols., 2022; Burley y cols., 2020; Giuliani y cols., 2021; Gheit, 2019; Pinheiro y cols., 2018; Syrjänen, 2018; Harden y Munger, 2017; Doorbar y cols., 2016).

Los VPH se han agrupado en: mucosos y cutáneos, en función del tropismo para sitios epiteliales específicos; siendo el género *Alpha* el más común ya que presenta mayor habilidad para causar patología en ambos sitios (Gheit, 2019; Syrjänen, 2018; Harden y Munger, 2017; Burd y Dean, 2016; Doorbar y cols., 2016; Veríssimo y cols., 2013). A su vez, se dividen en VPH de bajo riesgo (VPH-BR) denominados así por su asociación con lesiones hiperproliferativas benignas como verrugas, papilomas o hiperplasia epitelial multifocal, existen 40 VPH-BR que incluyen, entre otros, los tipos 6, 11, 13, 32, 42, 43, 44; y los VPH de alto riesgo (VPH-AR) denominados así por su potencial oncogénico ya que se han asociado con el desarrollo de lesiones premalignas y su progresión a diversos tipos de cáncer, como cáncer cervical, anal, vaginal, orofaríngeo, entre otros; actualmente según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) se incluyen los tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59; algunos genotipos son considerados probables oncogénicos, entre ellos se encuentran los tipos 26, 30, 34, 54, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85 y 97 (Pérez-González y cols., 2022; Santacrose y cols., 2021; Burley y cols., 2020; Gheit, 2019; Pinheiro y cols., 2018; Harden y Munger, 2017; Doorbar y cols., 2016).

1.2.2 Estructura viral y organización genómica

Los VPH son virus pequeños y esféricos, con ADN bicatenario, que muestran tropismo por epitelios escamosos, cada partícula de virus está compuesta por una cápside icosaédrica de

aproximadamente 50-60 nm de diámetro, formada por dos tipos de proteínas, y contiene una sola molécula de doble ADN circular, de aproximadamente 8,000 pares de bases; de esta doble cadena de ADN únicamente una de ellas se emplea para la transcripción, esta cadena de codificación contiene 3 regiones genómicas que incluyen entre 8 y 10 marcos de lectura abiertos (ORF) (Figura 4) (Pérez-González y cols., 2022; Santacroce y cols., 2021; Burley y cols., 2020; Tumban, 2019; Pinheiro y cols., 2018; Graham S., 2017).

Región temprana (E). Contiene hasta siete ORF en donde se codifican proteínas reguladoras virales, las cuales estimulan la entrada al ciclo y la proliferación celular, así como las proteínas que median la replicación del genoma del virus, su ensamblaje, liberación y transmisión. Cada ORF en la región temprana se designa como “E” seguido de un número que indica su longitud. El gen *E1* codifica una helicasa de ADN específica necesaria para la replicación y amplificación del genoma vírico, y es una región ampliamente conservada; el gen *E2* puede unirse a sitios en el genoma vírico y celular, tiene funciones en la transcripción, replicación y partición del genoma; los genes *E4* y *E5* codifican proteínas que modifican el entorno celular; los genes *E6* y *E7* pueden ser regulados por *E2* y desempeñan un papel crítico al impulsar la entrada del ciclo celular para permitir la amplificación del genoma en las capas epiteliales superiores, inhiben aspectos de la inmunidad innata; además de tener actividades oncogénicas debido a que se unen y degradan a la proteína p53 e inactivan la regulación del ciclo celular mediada por el gen supresor tumoral del retinoblastoma (pRb), lo que se traduce en inestabilidad genómica y contribuye a la progresión maligna (Mulherkar y cols., 2022; Pérez-González y cols., 2022; Santacroce y cols., 2021; Burley y cols., 2020; Gheit, 2019; Tumban, 2019; Pinheiro y cols., 2018; Syrjänen, 2018; Harden y Munger, 2017; Graham S., 2017; Burd y Dean, 2016).

Región tardía (L). Codifica las dos proteínas de la cápside: L1 (proteína mayor) y L2 (proteína menor). La cápside viral contiene 360 moléculas de proteína L1 que se disponen en 72 capsómeros, cada uno compuesto por 5 unidades monoméricas de 55 kDa e interactúan entre ellos por medio de la cola C-terminal de la proteína L1 uniéndose través de enlaces disulfuro, esta región es ampliamente conservada en los diferentes tipos de VPH. Las moléculas de la proteína L2 son variables en número, con 75 kDa localizados dentro del virión (Pérez-González y cols., 2022; Santacroce y cols., 2021; Burley y cols., 2020; Tumban, 2019; Syrjänen, 2018).

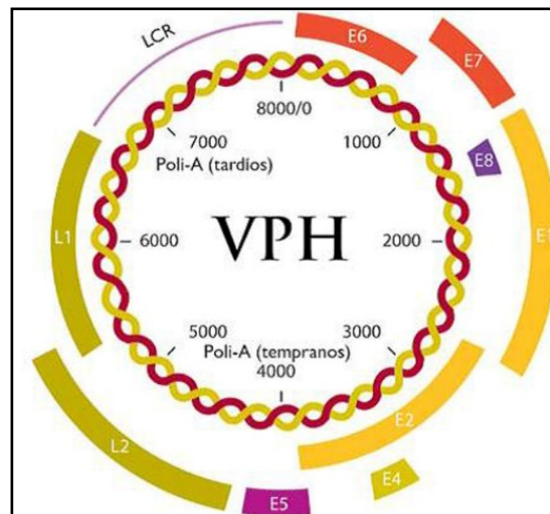


Figura 3. Organización genómica del Virus del Papiloma Humano.

Región de control largo (LCR) o región no codificadora. Contiene el origen de la replicación viral, elementos promotores y sitios de unión para las proteínas virales y celulares para controlar la transcripción. Se encuentra entre el final de L1 y el inicio de la región temprana (Pérez-

González y cols., 2022; Santacroce y cols., 2021; Burley y cols., 2020; Tumban, 2019; Pinheiro y cols., 2018; Syrjänen, 2018; Harden y Munger, 2017).

1.2.3 Infección y ciclo de vida viral

Una característica distintiva del ciclo de vida del VPH es su estrecha asociación con el programa de diferenciación del epitelio escamoso del huésped infectado (Burley y cols., 2020; Pinheiro y cols., 2018; Harden y Munger, 2017). El VPH es altamente infeccioso, con periodos de incubación que varían de 3 a 4 semanas, meses o años (Veríssimo y cols., 2013). Los viriones del VPH infectan únicamente a las células epiteliales de la capa basal para lo cual es necesario que exista exposición de ellas a través de microlesiones o daño en el epitelio (Burley y cols., 2020; Gheit, 2019; Pinheiro y cols., 2018; Syrjänen, 2018; Graham S., 2017; Harden y Munger, 2017).

La cápside viral se une inicialmente a las células basales en donde se considera no productiva la replicación viral; en esta fase “latente” se cree que los genomas del VPH persisten en las células epiteliales basales durante meses o incluso décadas, la duración de esta fase puede relacionarse con la carga viral recibida (Doorbar y cols., 2016; Veríssimo y cols., 2013). Posteriormente y por razones que aún se desconocen, la célula permite pasar a una fase de replicación activa en la cual comienza el crecimiento viral, esta fase también puede durar un periodo de tiempo variable; y se produce cuando los queratinocitos comienzan su diferenciación hacia estratos más superiores (Pinheiro y cols., 2018; Syrjänen, 2018; Harden y Munger, 2017; Veríssimo y cols., 2013).

Una vez que los viriones entran al epitelio se unen a proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) ubicados en la membrana celular, los cuales funcionan como receptores de unión en las células basales expuestas, esta unión es mediada por la proteína L1 viral y da lugar a cambios en la conformación de la cápside lo que permite su entrada a la célula. Cuando el virus se encuentra dentro de la célula, se transporta hacia el núcleo de manera endosomal a través de microtúbulos por la interacción de la proteína dineína y vesículas asociadas a la proteína L2. Se cree que la entrada del genoma viral en el núcleo requiere división celular por medio de mitosis, proceso mediado por L2; posterior a la entrada nuclear, L2 y el genoma viral se co-localizan en dominios nucleares denominados “cuerpos ND10”, paso necesario para el establecimiento de la infección y la transcripción del genoma viral (Burley y cols., 2020; Gheit, 2019; Pinheiro y cols., 2018; Syrjänen, 2018; Graham S., 2017; Harden y Munger, 2017; Doorbar y cols., 2016; Veríssimo y cols., 2013).

Después de la infección, el genoma viral se mantiene de forma episomal en las células basales y se replican durante la fase S del ciclo celular. En esta fase es necesaria la expresión de los genes E1 y E2 del VPH ya que estas proteínas participan activamente en la replicación viral y permiten mantener un bajo número de copias del virus, generando una infección persistente que contribuye a la evasión inmune. E1 es la única enzima codificada viralmente y funciona como una helicasa, se requiere para la iniciación y elongación de la síntesis de ADN viral mientras que E2 estabiliza la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación, dando lugar al complejo E1/E2. Los VPH no codifican ninguna otra enzima de replicación por lo cual deben emplear la maquinaria de síntesis de ADN del huésped para lograr su replicación (Burley y cols., 2020; Gheit, 2019; Pinheiro y cols., 2018; Syrjänen, 2018; Graham S., 2017; Doorbar y cols., 2016).

En las capas suprabasales, la expresión de los genes *E1*, *E2*, *E4*, *E5*, *E6* y *E7* contribuye al mantenimiento del genoma viral e induce la proliferación celular, aumentando el número de células infectadas por el VPH en el epitelio (Burley y cols., 2020; Gheit, 2019; Pinheiro y cols., 2018; Syrjänen, 2018; Harden y Munger, 2017). El final del ciclo de vida viral implica la salida del ciclo celular y la expresión de L1 y L2 para permitir el empaquetamiento del genoma. En esta fase se activa el promotor dependiente de la diferenciación, que obliga a la célula a permanecer activa en el ciclo celular; posteriormente, en los núcleos de las células de la capa granular las proteínas estructurales del VPH permiten el ensamble de la cápside, aumentan su estabilidad y le otorgan resistencia a la digestión proteolítica, finalizando con la formación de viriones maduros (Pérez-González y cols., 2022; Burley y cols., 2020; Gheit, 2019; Pinheiro y cols., 2018; Syrjänen, 2018; Graham S., 2017; Harden y Munger, 2017) (Figura 5).

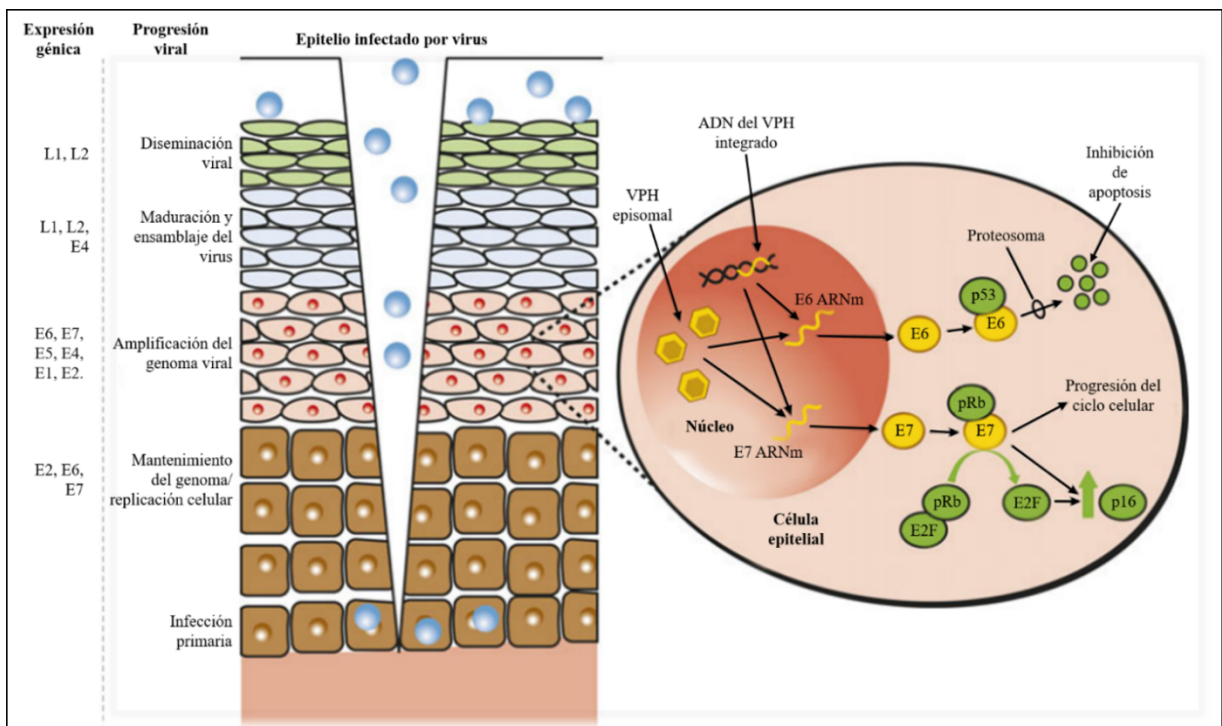


Figura 5. Esquema de progresión viral y expresión génica en el epitelio escamoso (Modificado de Syrjänen, 2018).

1.2.4 Infección bucal por VPH

La infección bucal por VPH es poco común en individuos sanos, incluso en poblaciones consideradas en mayor riesgo como son los HSH, en donde diversos autores reportan prevalencias que varían del 2.3% al 42.3% (Tsikis y cols., 2018; Lin y cols., 2018).

En las últimas décadas se ha reportado un aumento en la prevalencia e incidencia de infección por VPH en mucosa bucal y orofaríngea de PVV, particularmente de VPH-AR, y sin presencia de lesiones clínicas evidentes a lo que se denomina “infección subclínica”, se ha observado además un mayor riesgo de infección por VPH en estos individuos en comparación con la población en general (Pérez-González y cols., 2022; Riddel y cols., 2022; Giuliani y cols., 2021; Rollo y cols., 2020) reportándose frecuencias variables del 2.4% (Hernández y cols., 2021) al 50% (Vergori y cols., 2018); se ha sugerido que esta amplia variabilidad depende del sitio y método de muestreo, así como, de la población estudiada y el método empleado para la identificación del VPH (Giuliani y cols., 2021; Santacroce y cols., 2021).

El genotipo de VPH-AR más frecuentemente identificado es el VPH-16, con frecuencias del 2.4% (Rollo y cols., 2021) al 8.4% (Blas y cols., 2015); sin embargo, en contraste con lo reportado hasta el momento, un estudio reciente ha mostrado una frecuencia mayor de VPH-18, reportando el 24.1% en población mexicana (Castillejos-García y cols., 2018). Otros tipos de VPH-AR han sido identificados en menor proporción, entre ellos: VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-39, VPH-45, VPH-51, VPH-52, VPH-56, VPH-58, VPH-59, VPH-66, VPH-69, VPH-72 y VPH-84 (Goncalves y cols., 2021; Giuliani y cols., 2020; Méndez-Martínez y cols., 2020; Rollo y cols., 2017; Martinelli y cols., 2016; Mooij y cols., 2014).

Diversos estudios retrospectivos han asociado el aumento en la prevalencia de infección por VPH en mucosa bucal y orofaríngea de PVV, con el uso y la duración de TARc incluso en individuos con una supresión virológica adecuada (Biala y cols., 2022; Giuliani y cols., 2021; Giuliani y cols., 2020; Benevolo y cols., 2020; Méndez-Martínez y cols., 2020; Suehiro y cols., 2020; Shiboski y cols., 2016); sin embargo, no existe evidencia concluyente que asocie este incremento directamente con la TARc (Johnson y cols., 2020).

Hasta la fecha existe poca información sobre la historia natural del VPH en mucosa bucal y orofaríngea, y se desconoce con exactitud el mecanismo involucrado en el incremento de la prevalencia de esta infección en PVV (Pérez-González y cols., 2022; Riddel y cols., 2022; Giuliani y cols., 2021; Verma y cols., 2017; Beachler y cols., 2015; Beachler y D'Souza., 2013; Mooij y cols., 2013; Patton y cols., 2013), pero se han propuesto diversas hipótesis para explicarlo, entre ellas se mencionan:

Interacción entre proteínas del VIH y VPH. Se ha planteado que diversas proteínas del VIH (*tat*, *rev*, *vif*, *vpu*, *vpr*, *nef*) interactúan con genes y proteínas del VPH (E6, E7, L1, LCR). En particular, se ha sugerido que la proteína *tat*-VIH puede transactivar la región LCR-VPH, lo que conduciría a un aumento en la expresión de oncoproteínas E6 y E7 del VPH, así como de E1 y L1, sin embargo, aún no existen estudios disponibles *in vivo* que aseveren estas posibles asociaciones (Pérez-González y cols., 2022; Isaguliants y cols., 2021; Verma y cols., 2017). Además, la proteína *tat*-VIH juega un papel importante en la disrupción de las uniones epiteliales, lo cual podría favorecer la entrada del VPH al epitelio de la mucosa oral (Isaguliants y cols., 2021; Verma y cols., 2017).

Inmunidad local. La disminución en el número de células de Langerhans, macrófagos, células NK o linfocitos T CD4+, así como la poca expresión de interferón- γ y la sobreexpresión de citocinas circulantes como IL-1, IL-6 Y TNF- α han sido propuestos como mecanismos que modulan la transcripción del VPH (Pérez-González y cols., 2022; Lam y cols., 2016).

Falla de la respuesta inmune específica al VPH. Se ha sugerido que el daño provocado a las células CD4+ ocurre en etapas tempranas de la infección por VIH y conduce a una pérdida irreversible de la respuesta inmune específica frente al VPH. Por otro lado, la TARc proporciona una mayor supervivencia en estos individuos, lo que supone un mayor tiempo de uso de TARc, pudiendo inferir que el individuo ha permanecido infectado por VIH durante más tiempo, y en el contexto de la inmunosupresión asociada al VIH incluso después de la TARc el sistema inmune podría ser incapaz de eliminar las células infectadas por el VPH (Pérez-González y cols., 2022; Johnson y cols., 2020; Shiboski y cols., 2016; Patton y cols., 2013).

Cambios epigenéticos. La evidencia actual sugiere que la regulación de la expresión génica en los queratinocitos y la transcripción del VPH está mediada por el control epigenético. El genoma viral del VPH existe en un estado epigenéticamente reprimido en las células basales con un bajo nivel de expresión, de modo que puede replicarse de forma episomal y evitar la activación inmune, cuando las células entran en el programa de diferenciación epitelial comienzan cambios epigenéticos en el genoma viral entre los que se incluyen la modificación de las histonas, acetilación o metilación del ADN, provocando que la cromatina viral se mantenga activa, lo que conlleva a una mayor expresión de las proteínas de replicación viral E, la activación de regiones promotoras y la producción de proteínas L de la cápside; estos

mecanismos pueden favorecer la persistencia de la infección por VPH (Inokawa y cols., 2022; Nakagawa y cols., 2021; Burley y cols., 2020; von Knebel y Prigge., 2019).

1.2.5 VPH-AR y cáncer de cabeza y cuello

Desde hace varias décadas se sabe que el consumo de alcohol y tabaco son un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello (CCyC), sin embargo, existe un número significativo de éstos no asociados a esos hábitos; fue en 1983 que se sugirió por primera vez que los genotipos oncogénicos del VPH podrían estar asociados al desarrollo de CCyC (Tumban, 2019; Syrjänen, 2018), actualmente la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer de la OMS considera que el VPH-16 es un factor independiente y asociado al desarrollo de cáncer bucal y orofaríngeo (Gillison y cols., 2015; OMS, 2012), sin embargo, el papel de esta infección, su persistencia y la progresión hacia el desarrollo de cáncer en la mucosa bucal y orofaríngea en PVV aún no se ha establecido con certeza ya que se dispone de pocos estudios longitudinales y los periodos de seguimiento son todavía cortos (Haase y cols., 2021; Johnson y cols., 2020; Syrjänen, 2018; Wang y Palefsky., 2016; Mooij y cols., 2014).

A pesar de lo anterior, en años recientes la infección por VPH-AR se ha asociado con el desarrollo de una significativa proporción de casos de cáncer en esta región anatómica en PVV (Pérez-González y cols., 2022; Haase y cols., 2021; Picard y cols., 2018; Rollo y cols., 2017; Wang y Palefsky, 2016; Gillison y cols., 2015; Ong y cols., 2014; van Aar y cols., 2014) y entre ellos se incluyen al cáncer orofaríngeo, cáncer bucal, cáncer en la base de lengua, cáncer de amígdalas, cáncer de laringe y nasofaringe (Chiao y cols., 2021; Haase y cols., 2021; Johnson y cols., 2020; Syrjänen y cols., 2017; Speicher y cols., 2016; Beachler y D'Souza, 2013).

La mayoría de las infecciones por VPH son controladas de manera adecuada por el sistema inmunológico y en individuos sanos resuelven aproximadamente entre 6 meses y 1 año (Wierzbicka y cols., 2022; Beachler y cols., 2014; Mooij y cols., 2014; Kreimer y cols., 2013); actualmente, la evidencia científica sugiere que la persistencia de genotipos de VPH-AR es un factor asociado con el desarrollo de cáncer orofaríngeo (Pérez-González y cols., 2022; Riddell y cols., 2022; Antonsson y cols., 2021; D'Souza y cols., 2020; Johnson y cols., 2020; Tumban, 2019; Rollo y cols., 2017; Syrjänen y cols., 2017; Shiboski y cols., 2016; Ong y cols., 2014); particularmente se ha reportado que la infección por VPH-16 incrementa hasta 22 veces el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer (Agalliu y cols., 2016).

La persistencia de genotipos de VPH-AR se ha observado más frecuentemente en PVV (Pérez-González y cols., 2022; Riddell y cols., 2022; Haase y cols., 2021; van Aar y cols., 2014; Ong y cols., 2014; Videla y cols., 2013) y la evidencia actual muestra que en ellos existe entre 1.5 y 6 veces mayor riesgo de desarrollar CCyC en comparación con la población general (Johnson y cols., 2020; Tumban, 2019; Rollo y cols., 2017; Speicher y cols., 2016; Wang y Palefsky., 2016; Beachler y cols., 2014; Beachler y D'Souza, 2013), específicamente cáncer orofaríngeo asociado a VPH (Tumban, 2019; Beachler y D'Souza, 2013).

Diversos autores han encontrado una asociación entre el aumento en la prevalencia y persistencia de infección por VPH-AR en mucosa bucal y orofaríngea de PVV, HSH, mayores de 40 años, fumadores, con bajo conteo de linfocitos T CD4+ (Riddell y cols., 2022; Hernández y cols., 2021; Johnson y cols., 2020; Giuliani y cols., 2021; Giuliani y cols., 2020; Méndez-Martínez y cols., 2020; Kahn y cols., 2019; Castillejos-García y cols., 2018; Vergori y cols.,

2018; Rollo y cols., 2017; Beachler y cols., 2015; Gaester y cols., 2014; van Aar y cols., 2014; Fatahzadeh y cols., 2013; Mooij y cols., 2013), con el inicio de la vida sexual a temprana edad, relaciones sexuales orogenitales y un alto número de parejas sexuales (Riddell y cols., 2022; Giuliani y cols., 2021; Mistry y cols., 2021; Visalli y cols., 2021; Antonsson y cols., 2020; Giuliani y cols., 2020; Goncalves y cols., 2020; Vergori y cols., 2018; Rollo y cols., 2017; Mooij y cols., 2014; Beachler y cols., 2014); sin embargo, el comportamiento sexual es controversial, ya que actualmente algunos estudios sugieren que no existe asociación entre éste y la presencia de infección por VPH o su persistencia (Rollo y cols., 2021; Ablanado-Terrazas y cols., 2018; Castillejos-García y cols., 2018; Vacharotayangul y cols., 2015; Gaester y cols., 2014; Mooij y cols., 2014; Ong y cols., 2014).

1.2.6 Prevención de la infección por VPH

Desde el 2006, la vacunación se ha empleado como una medida para prevenir la infección por VPH; existen tres vacunas profilácticas compuestas por proteínas L1 recombinantes de la cápside viral del VPH las cuales inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y específicos, y provocan una fuerte respuesta tanto celular como humoral mediada por linfocitos B, lo que proporciona inmunidad a largo plazo (Pérez-González y cols., 2022; Kamolratanakul y Pitisuttithum, 2021; Harden y Munger, 2017).

Las diferentes vacunas proporcionan protección contra los genotipos más frecuentes de VPH, en el caso de la bivalente dicha protección es contra VPH-16 y VPH-18; la vacuna tetravalente confiere inmunidad frente a VPH-6, VPH-11, VPH-16 y VPH-18. En 2014, la FDA aprobó una nueva vacuna contra el VPH que protege contra los siguientes nueve genotipos: VPH-6, VPH-

11, VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-45, VPH-52 y VPH-58 (Pérez-González y cols., 2022; Kamolratanakul y Pitisuttithum, 2021; Tumban, 2019; Harden y Munger, 2017).

Las vacunas autorizadas son seguras y en personas sanas han demostrado ser eficaces entre 98-100% contra los tipos más comunes de VPH encontrados en cáncer de cuello uterino y cáncer anogenital (Verma y cols., 2017; Gillison y cols., 2015), aún se desconoce su eficacia en la prevención de ciertos tipos de cáncer de cabeza y cuello (Kamolratanakul y Pitisuttithum, 2021; Syrjänen, 2018; Gillison y cols., 2015), pero evidencia reciente ha reportado una disminución en las infecciones orales y orofaríngeas por VPH en individuos que han sido inmunizados con esta vacuna (Juul y cols., 2021).

Los protocolos recomiendan la aplicación de cualquiera de estas vacunas a mujeres entre 12 a 26 años, hombres de 13 a 21 años, HSH no mayores de 26 años, así como en personas inmunocomprometidas (Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA 2021; Kamolratanakul y Pitisuttithum, 2021). En el caso de PVV aún se requieren ensayos de eficacia y seguridad adicionales para determinar adecuadamente el número de dosis, el momento de aplicación y la protección contra los diversos genotipos de VPH, ya que en ellos existen defectos en la función de los linfocitos T cooperadores lo que conlleva a una disminución en la respuesta de los linfocitos B y es posible que la respuesta frente a la vacunación sea subóptima incluso bajo TARc y con una adecuada restauración inmunológica (Lacey, 2019); por lo cual en esta población la aplicación de la vacuna debe considerarse con base en características individuales, teniendo en cuenta que la protección máxima de ésta se obtiene antes del inicio de

la vida sexual (Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA 2021; Verma y cols., 2017).

Cabe resaltar que estas vacunas son profilácticas y están diseñadas para evitar la infección por VPH, por lo anterior, la eficacia de la vacuna es cuestionable si ya existe infección establecida por VPH. Hasta la fecha no existen vacunas terapéuticas, sin embargo, se encuentran en desarrollo (Kamolratanakul y Pitisuttithum, 2021; Harden y Munger, 2017).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En últimas décadas, se ha reportado que las personas que viven con VIH/SIDA tienen una mayor prevalencia e incidencia de infección por VPH en mucosa bucal y orofaríngea, en contraste con lo observado en la población general. Adicionalmente, se ha sugerido que la persistencia de genotipos de VPH de alto riesgo, en particular VPH-16 y VPH-18, se encuentra asociada con el potencial desarrollo de cáncer bucal y orofaríngeo. Lo anterior cobra relevancia debido a que las personas que viven con VIH/SIDA presentan hasta 6 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello en comparación con individuos sanos, sin embargo, aún no se conoce con exactitud el rol de esta infección bajo el contexto de la inmunosupresión asociada al VIH.

En México, se han realizado diversos estudios transversales y longitudinales sobre la infección bucal por VPH-AR en personas que viven con VIH/SIDA, pero son inexistentes los estudios longitudinales en individuos vírgenes a TARc y posterior a su administración, que permitan obtener información sobre el curso clínico de esta infección. En consecuencia, el presente estudio longitudinal pretendió establecer la prevalencia, incidencia, resolución y/o persistencia de la infección por VPH-AR en mucosa bucal y orofaríngea de PVV previo y posterior a la administración de TARc, y establecer su posible asociación con características clínicas y demográficas.

Los resultados de este trabajo podrán proporcionar información que permita identificar a individuos en potencial riesgo que requieran un seguimiento más constante, o para la implementación de estudios futuros encaminados a la prevención y/o diagnóstico de infección bucal y orofaríngea por VPH-AR en esta población.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Establecer la prevalencia, incidencia, persistencia y/o resolución de la infección por VPH-AR en la mucosa bucal y orofaríngea de PVV vírgenes a TARc y posterior al inicio de la terapia (3 y 6 meses), así como, su posible asociación con características clínicas y demográficas.

3.1 Objetivos específicos

- Establecer la prevalencia de infección bucal y orofaríngea por VPH-AR en PVV antes de iniciar TARc.
- Establecer la incidencia de infección bucal y orofaríngea por VPH-AR a los 3 y 6 meses después del inicio de TARc.
- Establecer la persistencia y/o resolución de infección bucal y orofaríngea por VPH-AR a los 3 y 6 meses después del inicio de TARc.
- Identificar la posible asociación entre la infección por VPH-AR con el uso de la TARc, y otras variables clínicas (CV-VIH, linfocitos T CD4+, CDC) y demográficas (sexo, edad).
- Establecer la prevalencia de lesiones bucales asociadas a VPH en PVV.

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño del estudio

Estudio longitudinal, observacional y descriptivo que se desarrolló en la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X) en colaboración con la Clínica Especializada Condesa y la Clínica Especializada Condesa-Iztapalapa de la Ciudad de México durante el periodo comprendido de febrero del 2018 a marzo del 2019.

4.2 Sujetos participantes

4.2.1 Criterios de inclusión

Individuos con infección confirmada por VIH, mayores de 18 años, vírgenes a la TARc, o que iniciaran terapia en un periodo menor a 30 días al momento de su inclusión en el estudio, con capacidad para autorizar por escrito su consentimiento para la participación en la investigación.

4.2.2 Criterios de exclusión

Individuos que recibieron tratamiento con aciclovir, imiquimod, penciclovir, valaciclovir, 5-fluoracilo, podofilina o idoxuridina en los 3 meses previos a su inclusión en el estudio.

4.2.3 Criterios de eliminación

Individuos cuyas muestras biológicas fueron inadecuadas o insuficientes para llevar a cabo el análisis molecular; o que suspendieron la TARc.

4.3 Aspectos éticos

El presente estudio formó parte del proyecto de investigación denominado “Manifestaciones bucales en individuos infectados por el VIH/SIDA. Estudio de incidencia”, basado en los lineamientos incluidos en el artículo 3° de la Ley General de Salud, y se aprobó previamente por los Comités Revisores Institucionales (IRB) de las instituciones participantes, así como por el Comité Científico y de Ética de la UAM-X.

4.3.1 Proceso de obtención del consentimiento informado

A todos los individuos participantes se les proporcionó una carta de consentimiento informado (Anexo 4), en la cual se explicaron las condiciones en las que se desarrollaría el estudio, el procedimiento de recolección de la muestra, así como los posibles efectos adversos que pudieran

presentarse. Además, se informó al sujeto de investigación que los resultados del estudio molecular y/o histopatológico le serían entregados por escrito al término del estudio.

Se garantizó al individuo que toda la información obtenida de este estudio es confidencial y que no se le identificará en ninguna publicación proveniente de éste, para lo cual se incluyó un aviso de privacidad simplificado. Adicionalmente, se hizo saber a los individuos que, en caso de negativa a la participación en el estudio, ésta no supondría consecuencia en su atención médica y que la participación en el estudio sería totalmente voluntaria. El individuo tuvo la oportunidad de suspender su participación en cualquier momento, sin que se afectara su atención médica.

Se proporcionó un folleto informativo sobre la infección por el VPH al inicio de su inclusión en el estudio (Anexo 5), se solicitó al individuo que leyera la carta de consentimiento informado; de manera verbal se explicaron los procedimientos y se aclararon las dudas que tuvo, posteriormente se pidió que firmara la carta.

En aquellos individuos con presencia de lesiones bucales (micóticas, fúngicas, virales, neoplásicas, etc.) se proporcionó un formato de consentimiento informado para la toma, uso y divulgación de fotografías clínicas, así como el correspondiente consentimiento informado para la realización del procedimiento quirúrgico, procesamiento de muestra y diagnóstico histopatológico, en caso de ser necesario (Anexo 6 y 7); en estos casos, se explicó el procedimiento a realizar, así como las posibles complicaciones.

4.4 Procedimientos clínicos

En el presente estudio se incluyeron a los pacientes que se presentaron a la consulta en el área de Patología y Medicina Bucal de la Clínica Especializada Condesa y Clínica Especializada Condesa-Iztapalapa, que previamente aceptaron ser parte de la investigación. Se registraron los datos demográficos (edad, sexo, fecha de nacimiento, ocupación, estado civil, escolaridad, lugar de nacimiento y residencia) y clínicos (fecha de diagnóstico de VIH/SIDA, categoría de transmisión, signos y síntomas iniciales y basales, antecedentes y/o presencia de MB-VIH, consumo de medicamentos, tabaco y alcohol, niveles de linfocitos T CD4+, CV-VIH y tipo de TARc) tanto en la visita basal y las subsecuentes, de cada uno de los participantes, en una ficha de recolección de datos (Anexo 8).

A cada uno de los participantes se le realizó una exploración bucal sistemática completa, de acuerdo con un orden preestablecido (Ramírez-Amador y cols., 1986) (Anexo 9) tanto en la visita basal como durante el seguimiento. La recolección de muestras se realizó siguiendo el método empleado por diversos autores (Riddell y cols., 2022; Giuliani y cols., 2020; D'Souza y cols., 2020; Rollo y cols., 2017); en la visita basal y durante el seguimiento se recolectaron células descamadas de la mucosa bucal y orofaríngea, mediante enjuague bucal con 10 ml de enjuague bucal Scope® Menta Original (Procter & Gamble) durante 20 segundos y gargarismos durante 10 segundos, las muestras obtenidas se colocaron en un tubo cónico de polipropileno de 15 ml. Una vez recolectada la muestra se transportó al Laboratorio de Biología Molecular de la Maestría en Patología y Medicina Bucal de la UAM-X en un lapso no mayor de 2 horas después de obtenidas y se almacenaron a una temperatura de 2°C hasta su análisis molecular.

Cuando se detectaron lesiones bucales se procedió al diagnóstico y tratamiento de éstas. En caso necesario, se realizó la toma de citología exfoliativa y/o biopsia(s), previo consentimiento informado del individuo.

4.5 Procedimiento de laboratorio

El análisis de las muestras obtenidas se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular de la Maestría en Patología y Medicina Bucal de la UAM-X.

4.5.1 Extracción y purificación del ADN

La extracción del ADN de las muestras obtenidas se llevó a cabo utilizando Wizard[®] Genomic DNA Purification Kit (*Promega*). Las muestras se centrifugaron durante 15 minutos a 3,000 G, a 4°C; se decantó el sobrenadante y los tubos se dejaron destapados durante 12 horas para su correcto secado. Posteriormente se realizaron los siguientes procedimientos:

- En un tubo cónico Eppendorf[®] de 1.5 ml se colocó la pastilla obtenida y se añadieron 400 µl de solución lítica nuclear.
- Se agregaron 25 µl de proteinasa-K (20 mg/ml) y se colocó a 65°C en baño maría (Thermomixer compact-Eppendorf[®]) durante 3 horas, agitando ocasionalmente en el vórtex.
- La muestra permaneció a temperatura ambiente hasta que se enfrió, se agregaron 1.5 µl de solución RNAsa, se procedió a colocar en baño maría a 37°C durante 30 minutos.
- Se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 400 µl de solución precipitadora de proteínas, se agitó el vórtex y se colocaron los tubos en hielo durante 5 minutos.

- Posteriormente, se centrifugaron durante 4 minutos a 14,000 rpm. El sobrenadante se transfirió a un tubo cónico Eppendorf® limpio de 1.5 ml al que se agregaron previamente 400 µl de isopropanol; el tubo se invirtió suavemente hasta que se visualizaron las cadenas de ADN.
- Se centrifugó durante 5 minutos a 14,000 rpm y se decantó el sobrenadante.
- Se agregaron 400 µl de etanol al 70% y se invirtió el tubo varias veces para lavar el ADN, posteriormente se centrifugó durante 5 minutos a 14,000 rpm.
- Se aspiró el etanol sin tocar la pastilla del ADN y se invirtieron los tubos destapados sobre una servilleta de papel limpia hasta su completo secado.
- Se añadieron 50 µl de solución rehidratante de ADN y se colocaron los tubos en baño maría a 65°C durante 1 hora.
- Finalmente, el ADN obtenido se almacenó a 2°C en alícuotas de 10 µl.

4.5.2 Cuantificación de ADN

La cuantificación del ADN se realizó por medio de espectrofotometría de luz (Nanodrop® 2000), se determinó la concentración en unidades: ng/µl. Se obtuvo la relación 260/280 y 260/230 para valorar la pureza del ADN en cada muestra. En el anexo10 se detallan los resultados de las muestras procesadas.

4.5.3 Reacción en cadena de la polimerasa

Amplificación del gen β-globina

La viabilidad del ADN obtenido fue comprobada a través de la amplificación de un fragmento de 280 pares de bases del gen β-globina (*Sigma-Aldrich*®), que es un gen altamente conservado en las células humanas, para lo que se utilizó el siguiente par de oligonucleótidos:

GH20 5' - GAA GAG CCA AGG ACA GGT AC - 3'

PC04 5' - CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC - 3'

Amplificación de la región L1 del VPH

Las muestras que resultaron positivas a la amplificación del gen β -globina, se amplificaron con oligonucleótidos universales GP5+/GP6+ (*Sigma-Aldrich*[®]), de 150 pares de bases:

GP5+ 5' - TTT GTT ACT GTG GTA GAT ACT AC - 3'

GP6+ 5' - GAA AAA TAA ACT GTA AAT CAT ATT C - 3'

Amplificación de VPH-16 y VPH-18

Con la finalidad de identificar tipos virales específicos de alto riesgo, adicionalmente se realizó la amplificación de diferentes secuencias de las regiones E6 y LCR para VPH-16 y VPH-18. La amplificación se realizó con los siguientes pares de oligonucleótidos, de diferentes tamaños de pares de bases (*Sigma-Aldrich*[®]):

Región E6 VPH-16 (215 pb) y VPH-18 (480 pb):

F240 5'- GCA ACA GTT ACT GCG ACG TG - 3'

R419 5'- GGA CAC AGT GGC TTT TGA CA - 3'

HZ30 5'- TTA TAC TTG TGT TTC TCT GCG TCG - 3'

E65' 5'- ATG GCG CGC TTT GAA GAT CCA ACA - 3'

Región LCR VPH-16 (363 pb) y VPH-18 (618 pb):

LCR7450F 5'- TCA ACC GAA TTC GGT TGC AT - 3'

LCR813R 5'- ACC TTT ACA CAG TTC ATG TA - 3'

F7405 5'- CTG CAC ACC TTA CAG CAT C - 3'

R165 5'- GTT CCG TGC ACA GAT CAG - 3'

Cada PCR se realizó en un volumen final de 50 µl, que incluyó 100 ng de ADN templado (cuyo volumen varió según la concentración de ADN obtenida en la muestra), 25 µl de DreamTaq® Hot Start Green PCR Master Mix (*Promega*), 2.5 µl de cada oligonucleótido y agua libre de nucleasas en cantidad necesaria para completar el volumen final. En todas las reacciones se empleó ADN de líneas celulares HeLa (ATCC® CCL-2™), CaSki (ATCC® CRL-1550™) o SiHa (ATCC® HTB-35™) como control positivo y agua libre de nucleasas como control negativo.

Las reacciones de PCR se realizaron en termociclador (Mastercycler® personal-Eppendorf) bajo las siguientes condiciones: precalentamiento por 5 minutos a 94°C, seguido por 36 ciclos de 20 segundos cada uno con una temperatura variable dependiendo de los oligonucleótidos empleados: 48°C (GP5+/GP6+), 55°C (F204/R419; GH20/PC04), 58°C (LCR7450F/LCR813R), o 59°C (HZ30/E65'; F7405/R165), con una extensión final de 5 minutos a 72°C.

4.5.4 Electroforesis

Este procedimiento se realizó en una cámara electroforética horizontal (Horizontal System®-Thermo Fisher Scientific). El buffer de electroforesis fue preparado a 1X TAE: mezclando 20 ml de 50X TAE (Electrophoresis Buffer-Thermo Fisher Scientific®) y 980 ml de agua desionizada. El gel de agarosa se empleó al 2%, constituido por 3 g de agarosa (TopVision Agarose Tablets-Thermo Fisher Scientific®), 150 ml de Buffer de electroforesis 1X TAE y 3 µl de bromuro de etidio.

Posterior a la PCR, cada muestra se colocó en los pocillos del gel de agarosa cubierto por buffer de electroforesis y se aplicaron aproximadamente 80-90 V durante 60 minutos. Los resultados se visualizaron en transiluminador de luz ultravioleta y se tomaron fotografías de cada gel realizado.

4.5.5 Reacción de secuenciación

Los productos de la amplificación por PCR que resultaron positivos a GP5+/GP6+ fueron secuenciados. Para la preparación de las muestras se utilizaron 0.4 µl de BigDye Terminator v.3.1 (Applied Biosystems®), 2 µl de buffer 5X, 4 µl de agua libre de nucleasas, 1 µl de cada oligonucleótido a 10 µM y 3 µl del amplificado. Las condiciones de la reacción fueron: 96°C durante 10 segundos, 50°C durante 5 segundos y 60°C durante 4 minutos, por 30 ciclos. Posteriormente, las muestras se purificaron con placas Centri-Sep (Thermo Fisher Scientific®) siguiendo las especificaciones del fabricante. A las muestras purificadas se les agregaron 25 µl de EDTA 0.5 mM, y se corrieron en secuenciador 3730xL (Applied Biosystems-Thermo Fisher Scientific®) con polímero 7 (Thermo Fisher Scientific®). Las secuencias obtenidas se analizaron por medio del programa computacional BioEdit Sequence Alignment Editor, y se compararon con la base de datos del GenBank (National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD) empleando el programa en línea BLAST.

4.6 Variables

Dependientes: Infección y tipo de VPH-AR.

Independientes: Edad, sexo, ocupación, lugar de residencia, tabaquismo, alcoholismo, categoría de transmisión del VIH, tipo de TARc, fecha de diagnóstico del VIH/SIDA, niveles

de linfocitos T CD4+, carga viral del VIH, estadio CDC, presencia y tipo de LB-VIH (La operacionalización de las variables se muestra en el Anexo 11).

4.7 Análisis estadístico

Los datos fueron extraídos de la ficha de recolección, codificados y capturados en el programa computacional estadístico SPSS Statistics versión 22.0 (IBM®) para su análisis. Se obtuvieron proporciones de las variables nominales y ordinales, y se calcularon medidas de tendencia central (medias y medianas) y dispersión (rangos intercuartilares) para variables continuas. El análisis bivariado para las posibles asociaciones entre variables categóricas y nominales se realizó a través de la prueba χ^2 o exacta de Fisher, según el caso. Para comparar las medias de variables cuantitativas y continuas se realizó prueba de t-student o U-MannWithney. Las pruebas de hipótesis se realizaron a un intervalo de confianza del 95%, estableciéndose significancia estadística para $\alpha \leq 0.05$.

La prevalencia de la infección por VPH se calculó como la proporción de individuos con infección por VPH del número total de sujetos incluidos en el estudio. Una infección incidente en el seguimiento se definió como la detección de ADN de VPH en un individuo VPH negativo al inicio del estudio o durante la visita previa. El aclaramiento o resolución de una infección en el seguimiento se definió como ADN del VPH indetectable en un sujeto con infección previa por VPH. Una infección persistente por VPH se definió como la detección del mismo genotipo de VPH tanto en la visita basal como durante el seguimiento.

5. RESULTADOS

Características clínico-demográficas. Se incluyeron 55 individuos que viven con VIH/SIDA, la mayoría hombres (94.5%), con una mediana de edad de 27 (Q₁-Q₃: 24-35) años, más de la mitad de ellos con antecedente de consumo de tabaco (60%), mientras que tres cuartas partes consumían alcohol (74.5%), la categoría de transmisión más frecuente (76.4%) fue HSH. Más de la mitad de los individuos se encontraron en estadio clínico de SIDA (54.7%), con una mediana de linfocitos T CD4⁺ de 234 (Q₁-Q₃:107-372) células/mm³ y una mediana de CV-VIH de 4.7 (Q₁-Q₃: 4.2-5.3) Log₁₀ copias/ml. La mediana de días desde el diagnóstico de la infección por VIH al momento de su inclusión en el estudio fue de 30 (Q₁-Q₃: 13-114) días (Cuadro 1).

La prevalencia de LB-VIH fue del 64% (35/55), la más común candidiasis bucal (45.5%), seguida por leucoplasia vellosa (20%) y LB-VPH (7.3%) (3 HEMF y 1 VV). Cabe mencionar que algunas de estas lesiones se presentaron de forma conjunta en 10 (28.6%) individuos, distribuyéndose de la siguiente forma: 4 candidiasis bucal + LV, 3 candidiasis bucal + LB-VPH, y 1 candidiasis bucal + sarcoma de Kaposi (Cuadro 2).

Infección por VPH. Se analizaron un total de 91 muestras que se obtuvieron mediante enjuague bucal y gargarismos en la cohorte de PVV (55 en la visita basal, 21 en la primera visita a los 3 meses y 15 en la segunda visita a los 6 meses); la totalidad de las muestras fueron positivas para la amplificación del gen β -globina lo que garantizó su viabilidad en el estudio. Los productos y secuencias de PCR que se obtuvieron se muestran en la Figura 6 y Figura 7.

Si bien no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre las características clínicas y demográficas con la infección por VPH, una mayor proporción de fumadores se encontró en el grupo VPH+ (76.5%) en comparación con los que no presentaron infección por VPH (52.6%) ($p=0.138$); adicionalmente, los niveles de linfocitos T CD4+ fueron ligeramente menores en el grupo VPH+ que en el grupo VPH- (231 vs 251.5 células/mm³) ($p=.285$), mientras que los niveles de CV-VIH fueron equiparables entre los grupos ($p=.394$) (Cuadro 1).

En la visita basal, se identificaron 17/55 (30.9%) individuos con cualquier tipo de VPH en mucosa bucal y orofaríngea. La prevalencia de infección por VPH-BR fue ligeramente mayor en comparación con VPH-AR (9/55, 16.4% vs 8/55, 14.5%, respectivamente). El genotipo de VPH-AR más frecuente fue VPH-18 con 9.1% (5/55), seguido por VPH-16 con 3.6% (2/55), y un caso de VPH-35 (1.8%); respecto a las infecciones por VPH-BR el genotipo más frecuentemente identificado fue VPH-32 con 10.9% (6/55), seguido de VPH-13, VPH-81 y VPH-90 (1.8% cada uno); todos los casos correspondieron a infecciones únicas (Cuadro 3).

Incidencia y/o aclaramiento de infección por VPH. Es relevante mencionar que existieron pérdidas substanciales de sujetos durante el seguimiento después de la visita basal, 61.8% a los 3 meses y 72.8% a los 6 meses.

La visita de seguimiento 3 meses después del inicio de la TARc fue completada por 21/55 (38.2%) individuos, 71.4% se encontraban bajo un esquema de TARc con un ITINN en combinación con 2 ITIN, mientras que el resto (28.6%) empleó la combinación de 2 ITIN con

un inhibidor de la integrasa; el 62% (13/21) de los sujetos se encontraban con CV-VIH indetectable (<40 copias/ml).

De los 21 individuos, 3 (14.3%) fueron positivos para cualquier tipo de VPH en la visita basal y 17 (85.7%) fueron negativos. Como se muestra en el Cuadro 3, en la visita de seguimiento a los 3 meses, la incidencia de infección por cualquier tipo de VPH fue del 28.6% (6/21), el 19% (4/21) perteneció a genotipos de alto riesgo, siendo en esta ocasión VPH-16 el tipo más frecuente con 14.3% (3/21), seguido por VPH-18. Un hallazgo interesante fue la existencia de coinfecciones con diversos tipos de VPH tanto de BR como de AR, los que se identificaron en 3 individuos de la siguiente manera: VPH-16/VPH-18, VPH-16/VPH-81 y VPH-13/VPH-97/VPH-18.

La persistencia de infección por VPH en esta visita se observó en el 4.8%, que correspondió a un caso de VPH-13, mientras que la resolución se identificó en 14.3% (3/21), también correspondientes a genotipos de VPH-BR (VPH-32 y VPH-90) (Cuadro 3).

El seguimiento a los 6 meses (visita 2) fue completado por 15/55 (27.3%) individuos, la totalidad de los participantes presentaron niveles de CV-VIH indetectables y una mediana de linfocitos T CD4+ de 389 (Q₁-Q₃: 194-560) células/mm³. En esta visita, 8 de los 15 individuos (53.3%) presentaron infección por VPH bucal; en 6 de ellos se identificaron genotipos de alto riesgo (40%), siendo nuevamente el VPH-16 el tipo más frecuente (26.6%), seguido de VPH-18 (13.3%) y VPH-35 (6.7%); los genotipos de bajo riesgo identificados correspondieron a VPH-13 y VPH-81. De los 8 individuos positivos a VPH, en 3 se identificaron coinfecciones con

genotipos de AR y BR: 2 individuos con VPH-16/VPH-81 y 1 individuo con VPH-13/VPH-16/VPH-18, en este último el genotipo de bajo riesgo fue la única infección que persistió desde la visita basal (Cuadro 3 y Cuadro 4).

Cabe resaltar que en esta visita (6 meses) todos los individuos con infecciones por VPH+ representaron infecciones incidentes. Adicionalmente, 4 individuos (26.7%) en los que se había detectado algún tipo de VPH en la visita previa (3 meses) mostraron el aclaramiento/resolución de la infección, 2 de ellos presentaban coinfecciones (VPH-16/VPH-18 y VPH-16/VPH-81, respectivamente), mientras que los 2 restantes mostraban infecciones únicas correspondientes a genotipos de bajo riesgo (VPH-13 y VPH-32) (Cuadro 3). No se identificó ninguna asociación entre las características clínicas-demográficas de los grupos VPH+ y VPH- con la incidencia o resolución de la infección.

Cuadro 1. Características clínico-demográficas de 55 PVV según estatus de infección por VPH.

	VPH+	VPH-	Total	<i>P</i>
	(n=17)	(n=38)	(n=55)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo				
Masculino	16 (94.1)	36 (94.7)	52 (94.5)	1.000 ^a
Femenino	1 (5.9)	2 (5.3)	3 (5.5)	
Mediana de edad (Q₁-Q₃) años	27 (24-36)	27 (24-33)	27 (24-35)	0.558 ^b
Consumo de tabaco				
Si	13 (76.5)	20 (52.6)	33 (60.0)	0.138 ^a
No	4 (23.5)	18 (47.4)	22 (40.0)	
Consumo de alcohol				
Si	13 (76.5)	28 (73.7)	41 (74.5)	1.000 ^a
No	4 (23.5)	10 (26.3)	14 (25.5)	
Mediana tiempo Dx-VIH (Q₁-Q₃) días	29 (10-383)	30 (19-100)	30 (13-114)	0.662 ^b
Categoría de transmisión				
HSH	14 (82.4)	28 (73.7)	42 (76.4)	0.733 ^a
Heterosexual	3 (17.6)	10 (26.3)	13 (23.6)	
CDC				
SIDA	10 (58.8)	19 (52.8)	29 (54.7)	0.466 ^c
NO SIDA	7 (41.2) n= 17	17 (47.2) n= 36	25 (45.3) n= 53	
TARc				
1 ITINN + 2 ITIN	10 (66.7)	24 (72.7)	34 (70.8)	0.324 ^c
2 ITIN + II	4 (26.7)	9 (27.3)	13 (27.1)	
2 ITIN + II + IFC	1 (6.6) n= 15	0 (0) n= 33	1 (2.1) n= 48	
Mediana de linfocitos CD4+ (Q₁-Q₃) cel/mm³	231 (82.5-382) n=17	251.5 (130-372) n=36	234 (107-372) n=53	0.285 ^c
Linfocitos CD4+				
> 500 cél/mm ³	2 (3.8)	3 (5.7)	5 (9.4)	0.618 ^c
200 a 499 cél/mm ³	7 (13.2)	20 (36.7)	27 (50.9)	
< 200 cél/mm ³	8 (15.1) n= 17	13 (24.5) n= 36	21 (39.6) n= 53	
Mediana de CV-VIH (Q₁-Q₃) Log₁₀	4.7 (4.3-5.3) n= 16	4.7 (4.1-5.3) n= 36	4.7 (4.2-5.3) n= 52	0.394 ^b

PVV= Personas que viven con VIH/SIDA; VPH= Virus del Papiloma Humano; Q₁-Q₃= rango intercuartil; HSH= hombres que tiene sexo con hombres; CDC= estadio clínico de la infección por VIH; SIDA= Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; TARc= Terapia antirretroviral combinada; ITINN= inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleótidos; ITIN= inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos; IFC= intensificador farmacocinético; CV-VIH= Carga Viral del VIH; ^aPrueba exacta de Fisher, ^bPrueba U de Mann-Whitney, ^cPrueba Chi-cuadrada.

Cuadro 2. Prevalencia de lesiones bucales en 55 individuos que viven con VIH/SIDA.

	n (%)
Prevalencia de LB-VIH	35 (63.6)
Tipo de LB-VIH	
Candidiasis bucal	*25 (45.5)
Leucoplasia vellosa	*11 (20.0)
LB-VPH	*4 (7.3)
Secundarismo sifilítico	2 (3.6)
Úlceras recurrentes	1 (1.8)
Sarcoma de Kaposi	*1 (1.8)

VIH= Virus de la Inmunodeficiencia Humana; SIDA= Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; LB= Lesión bucal. *Lesiones combinadas.

Cuadro 3. Infección bucal y orofaríngea por VPH en PVV según visita.

	Frecuencia (n=55)		Incidencia a 3 meses (n=21)		Incidencia a 6 meses (n=15)	
	n	%	n	%	n	%
VPH+	17	(30.9)	*6	(28.6)	*8	(53.3)
VPH-AR	8	(14.5)	4	(19.0)	6	(40.0)
VPH-16	2	(3.6)	3	(14.3)	4	(26.6)
VPH-18	5	(9.1)	2	(9.5)	2	(13.3)
VPH-35	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(6.7)
VPH-BR	9	(16.4)	4	(19.0)	4	(26.7)
VPH-	38	(69.1)	14	(66.6)	7	(46.7)
			†Persistencia	1 (4.8)	1 (6.6)	
			Resolución	3 (14.3)	4 (26.7)	

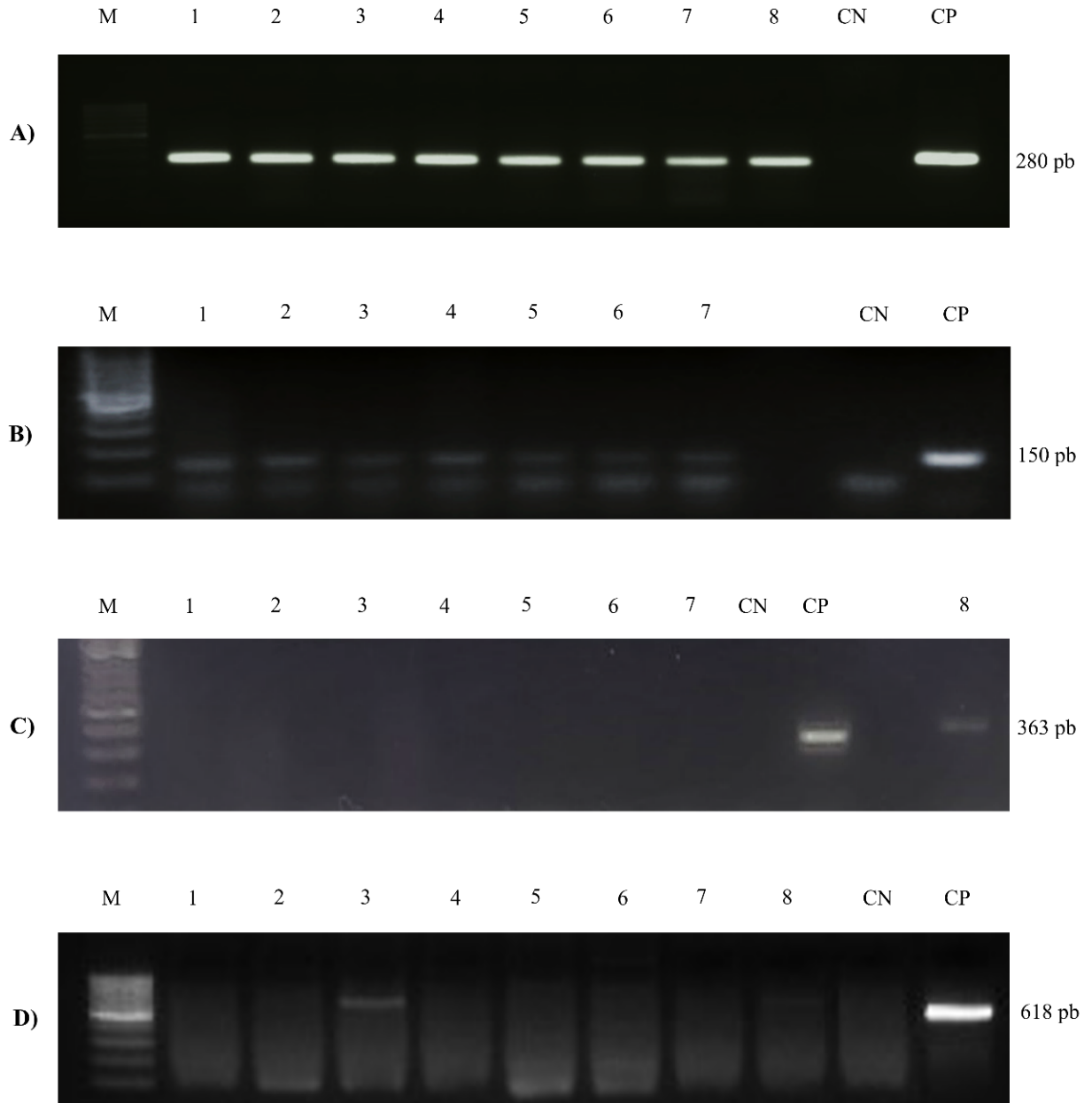
VPH=Virus del papiloma humano; PVV= Personas que viven con VIH/SIDA; AR= Alto riesgo; BR= Bajo riesgo; *Coinfecciones observadas en el seguimiento a los 3 meses: 1 caso de VPH-16/VPH-18, 1 caso de VPH-16/VPH-81, 1 caso de VPH-13/VPH-97/VPH-18; *Coinfecciones observadas en el seguimiento a los 6 meses: 2 individuos con VPH-16/VPH-81, 1 individuo con VPH-13/VPH-16/VPH-18); †Correspondientes a VPH-13.

Cuadro 4. Infección bucal y orofaríngea por VPH y genotipos identificados en 15 PVV con seguimiento completo.

	Basal	Seguimiento a 3 meses	Seguimiento a 6 meses
1	Negativo	Negativo	Negativo
2	Negativo	VPH-16/VPH-18	VPH-81
3	Negativo	VPH-16/VPH-81	Negativo
4	Negativo	Negativo	Negativo
5	Negativo	VPH-32	VPH-35
6	Negativo	Negativo	Negativo
7	VPH-32	Negativo	Negativo
8	Negativo	Negativo	Negativo
9	Negativo	Negativo	Negativo
10	Negativo	VPH-13	VPH-16
11	Negativo	Negativo	VPH-81
12	Negativo	Negativo	VPH-18
13	Negativo	Negativo	VPH-16/VPH-81
14	VPH-13	VPH-13	VPH-13/VPH-16/VPH-18
15	Negativo	Negativo	VPH-16/VPH-81

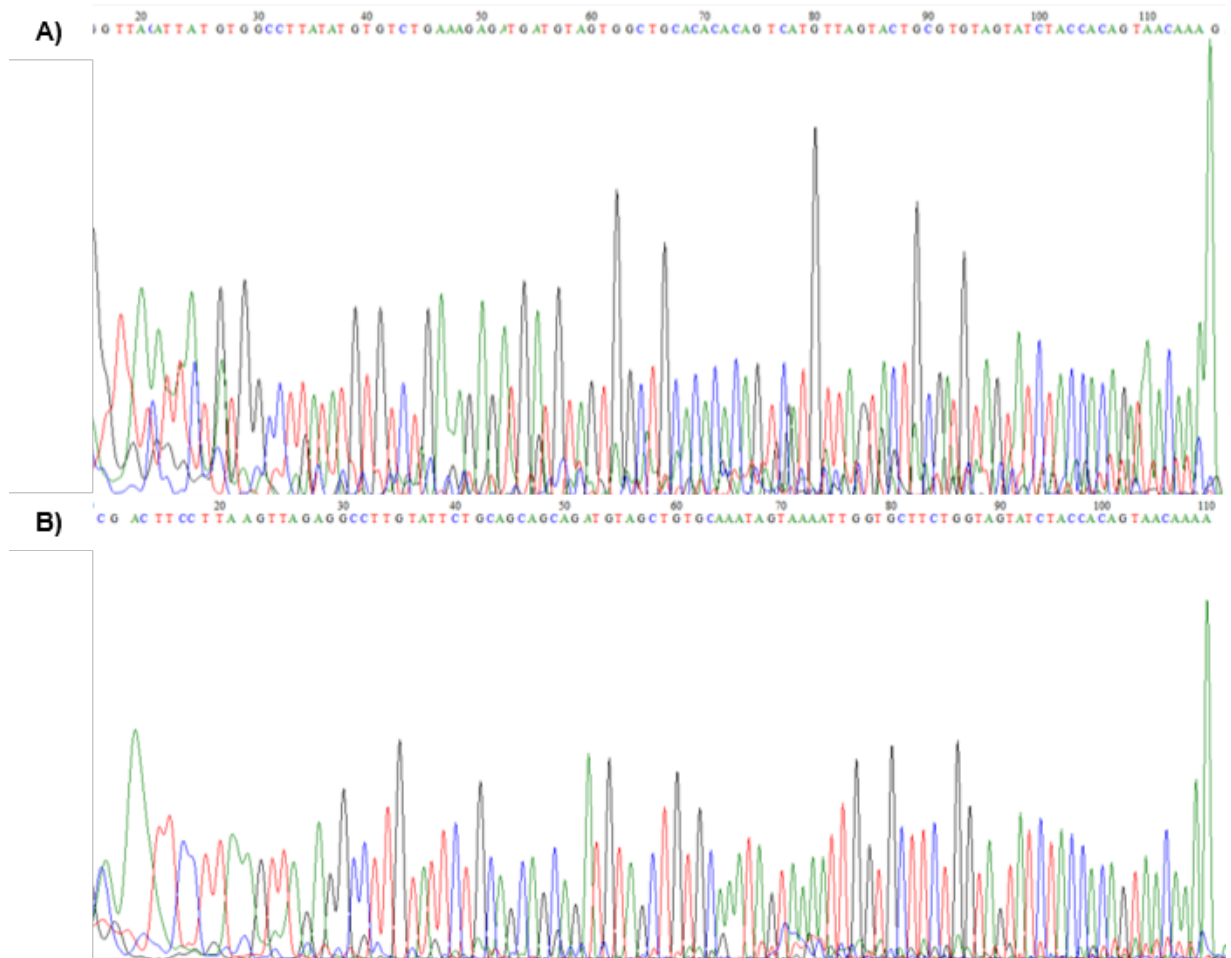
VPH= Virus del Papiloma Humano; PVV= Personas que viven con VIH/SIDA.

Figura 6. Imagen representativa de productos amplificados por PCR, visualizados mediante electroforesis en gel de agarosa 2%.



Gel de agarosa 2%. M= marcador de peso molecular (1kb), diferentes muestras analizadas (carriles 1-8), CN= control negativo, CP= control positivo (ADN de líneas celulares HeLa, CaSki o SiHa). A) Amplicones del gen β -globina (280 pb); B) Amplicones de VPH región L1 (150 pb); C) Amplicones de VPH-16 región LCR (363 pb); D) Amplicones de VPH-18 región LCR (618 pb).

Figura 7. Imagen representativa de electroferogramas obtenidos por secuenciación.



A) Imagen representativa de muestra positiva a VPH-13. B) Imagen representativa de muestra positiva a VPH-81.

6. DISCUSIÓN

A través del presente estudio longitudinal se identificó que casi una tercera parte de las personas que viven con VIH/SIDA presentan infección bucal y orofaríngea por VPH antes del inicio de TARc, siendo el VPH-18, un genotipo de alto riesgo, el más frecuente. De manera interesante, a los tres y seis meses posteriores del inicio de la terapia antirretroviral se observó un aumento considerable en la incidencia de los tipos de alto riesgo de oncogenicidad, principalmente de VPH-16. Sin embargo, la mayoría de las personas tuvo resolución de la infección, y una baja proporción (6%) de persistencia.

Al igual que en estudios previos (Mistry y cols., 2021; Castillejos-García y cols., 2018; Shiboski y cols., 2016; Anaya-Saavedra y cols., 2013) se observó que incluso con una alta frecuencia de infección bucal y orofaríngea por VPH, la frecuencia LB-VPH fue baja (7.3%). Asimismo, a pesar del corto intervalo de seguimiento en ninguno de los casos se identificaron signos de transformación maligna, también estos hallazgos reafirman que la infección por VPH es necesaria pero no suficiente para el desarrollo de LB-VPH o CCyC (Gillison y cols., 2019; Syrjänen S., 2018).

Es relevante mencionar que los métodos de recolección de muestra para la identificación de infección bucal por VPH no están estandarizados, más aún, no se ha establecido el mejor método de muestreo, que, en conjunto con factores demográficos, permitan disminuir la variabilidad de los resultados reportados en los estudios epidemiológicos disponibles (Pérez-González y cols., 2022; Giuliani y cols., 2021; Juul y cols., 2021; Lacey, 2019; Dona y cols., 2019).

Existen pocos estudios longitudinales que aportan información sobre el curso clínico de la infección bucal y orofaríngea por VPH en PVV (Riddel y cols., 2022; Antonsson y cols., 2021; Giuliani y cols., 2020; D'Souza y cols., 2020; Martinelli y cols., 2016; Beachler y cols., 2015) y solo uno en población mexicana (Castillejos-García y cols., 2018), en los cuales se ha determinado una prevalencia general de VPH variable del 3.5 a 56.7% (Gaester y cols., 2014; Mooij y cols., 2013); mientras que en genotipos de VPH-AR la prevalencia oscila entre 2.4 a 28.7% (Hernández y cols., 2021; Goncalves y cols., 2020), sin embargo, son escasas las investigaciones bajo el contexto de la iniciación a la TARc.

Es interesante observar que la prevalencia de infección bucal y orofaríngea de VPH (31%) y VPH-AR (14.5%) obtenida en el presente estudio es similar a los hallazgos de diversos autores en la población italiana (Martinelli y cols., 2016; Rollo y cols., 2017; Rollo y cols., 2021). Los estudios realizados por Martinelli y cols. en 2016, Rollo y cols. en 2017 y Rollo y cols. en 2021 reportaron prevalencias de infección bucal por VPH de 24.4%, 27.8% y 25.9%, respectivamente. En cuanto a la infección por VPH-AR, los mismos autores informaron prevalencias de 13.7%, 11.1% y 11.8% en sus respectivos estudios.

Aunque existe una diferencia en el método de recolección de muestra utilizado por Martinelli y cols. (hisopado) en comparación con el presente estudio y los estudios de Rollo y cols. (enjuague bucal), es importante destacar que la detección de ADN-VPH se llevó a cabo mediante PCR con oligonucleótidos específicos GP5+/6+ seguido de secuenciación en todos los casos, lo cual proporciona una comparabilidad en los resultados.

Estos hallazgos sugieren que la prevalencia de la infección bucal y orofaríngea por VPH puede variar en diferentes poblaciones, pero se mantiene en rangos similares en estudios realizados en Italia. Además, el uso de métodos estandarizados de detección de ADN-VPH, como la PCR con oligonucleótidos específicos, seguido de secuenciación, puede contribuir a la comparación de resultados entre diferentes investigaciones.

La evidencia actual ha demostrado que la TARc es efectiva para restaurar el estado inmunológico en PVV (UNAIDS 2022; Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH, CENSIDA 2021). Sin embargo, su efecto en la infección bucal y orofaríngea por VPH ha sido objeto de debate, como menciona el estudio de Giuliani y cols. (2021). En el contexto de la iniciación de la TARc, hasta la fecha, solo el estudio de Shiboski y cols. (2016) ha investigado la infección por VPH en mucosa bucal y orofaríngea de PVV que eran vírgenes a esta terapia y posteriormente recibieron TARc. Contrariamente a lo esperado, informaron un aumento de la infección por VPH del 18% al 24% después de la administración de TARc. Estos hallazgos son consistentes con los resultados del presente estudio, en el cual se observó un incremento en la infección por VPH durante el seguimiento, alcanzando un 28.6% a los 3 meses y un 53.3% a los 6 meses, a pesar de una adecuada reconstitución inmunológica y supresión virológica. Existen varias posibles explicaciones para este fenómeno. Por un lado, se ha planteado la hipótesis de una falla irreversible en la inmunidad específica contra el VPH en etapas tempranas de la infección por VIH (Pérez-González y cols., 2022; Johnson y cols., 2020). Por otro lado, podría ser un epifenómeno de la reconstitución inmunológica en PVV que comienzan la TARc, es decir, un efecto secundario transitorio relacionado con el proceso de recuperación inmunológica (Riddell y cols., 2022; Giuliani y cols., 2021; Verma y cols., 2017).

Es interesante observar que, de acuerdo con la investigación previa de Castillejos-García y cols., (2018), que también fue llevada a cabo por el mismo equipo de investigación y se centró en una cohorte de personas viviendo con VIH en México, en el presente estudio se identificó con mayor frecuencia la presencia del genotipo VPH-18 en la visita basal. Estos resultados difieren de la mayoría de los estudios epidemiológicos que han reportado al VPH-16 como el genotipo oncogénico más frecuente (Rollo y cols., 2021; Méndez-Martínez y cols., 2020; Blas y cols., 2015). La variabilidad en los genotipos del VPH detectados puede estar influenciada por diversos factores, como las características de la población estudiada, la presencia de coinfecciones, entre otros (Giuliani y cols., 2021).

En relación con lo anterior, un estudio realizado en Portugal (Goncalves y cols., 2020) reportó VPH-58 como el genotipo de VPH-AR más frecuente (13.7%) mientras que VPH-16 y VPH-18 se encontraron en una mínima proporción (1.6% cada uno); de forma similar en Tailandia Chuerduangphui y cols., (2018) reportan 37.5% de VPH-58, 6.3% de VPH-18 y ningún caso de VPH-16, lo que sugiere que la infección por genotipos específicos de VPH puede estar relacionada con la población estudiada, las variaciones geográficas y regionales.

En la presente investigación, la relativa alta incidencia de VPH-AR (19%) a los 3 meses es consistente con lo observado por Castillejos-García y cols., en 2018 (22%) en una población mexicana de PVV, sin embargo, estos resultados contrastan con la baja incidencia de genotipos oncogénicos (3.1 % y 4.6%) reportado en individuos sanos (Kreimer y cols., 2013; Beachler y cols., 2015), lo que sugiere que la infección por VIH puede representar un factor de riesgo para

la presencia de nuevas infecciones por VPH (Giuliani y cols., 2020; King y cols., 2016; Mooij y cols., 2014).

La alta incidencia de infección por VPH-AR, particularmente el genotipo VPH-16, encontrada a los 6 meses (40% y 26.6%, respectivamente), es de relevancia debido a que el VPH-16 es el genotipo más comúnmente asociado con el desarrollo de cáncer en PVV (Méndez-Martínez y cols., 2020). Además, se sabe que el VPH-16 puede persistir durante al menos 5 años en aproximadamente un tercio de los individuos, según el estudio realizado por D'Souza y cols. (2020). Esto resalta la importancia de realizar un seguimiento a largo plazo en estos individuos, con el fin de determinar si la infección se aclara o persiste. Estos hallazgos subrayan la necesidad de incluir medidas de prevención primaria, como la vacunación contra el VPH, en personas que viven con VIH. La vacunación contra el VPH ha demostrado ser efectiva, altamente inmunogénica y segura en PVV, según metaanálisis recientes (Zizza y cols., 2021; Zhan y cols., 2019). La vacunación contra el VPH puede ayudar a prevenir la adquisición de nuevas infecciones por los genotipos de VPH oncogénicos, incluido el VPH-16, y reducir la carga de enfermedades asociadas en PVV. Es importante promover y facilitar el acceso a la vacunación contra el VPH en esta población como parte de las estrategias integrales de prevención y manejo de la infección por VPH en personas que viven con VIH (Lazcano-Ponce y cols., 2018).

Es interesante destacar el hallazgo de un incremento en la proporción de VPH-16 y una disminución de VPH-18 en las visitas a los 3 y 6 meses, lo cual podría indicar una infección transitoria, la exposición a nuevas infecciones o incluso la reactivación de una infección latente, como lo sugieren diversos autores (Wierzbicka y cols., 2021, Giuliani y cols., 2020; Mboumba

y cols., 2019). La posibilidad de una infección transitoria es plausible, ya que el sistema inmunológico de las personas que viven con el VIH puede experimentar fluctuaciones y variaciones en su respuesta a las infecciones virales, incluido el VPH. Además, la exposición continua a nuevas cepas de VPH puede dar lugar a la adquisición de genotipos diferentes.

Otra explicación podría ser la reactivación de una infección latente por el VPH, donde el virus puede permanecer en estado latente en células infectadas sin manifestar síntomas clínicos. La reactivación puede ocurrir debido a cambios en el sistema inmunológico, factores ambientales u otros factores desencadenantes. Varios estudios, como los mencionados de Wierzbicka y cols. en 2021, Giuliani y cols. en 2020 y Parisi y cols. en 2019, han sugerido la posibilidad de reactivación de infecciones latentes por VPH en personas viviendo con el VIH.

La presencia de una variedad de genotipos de VPH-AR y la variabilidad en su frecuencia en esta cohorte de individuos son temas que merecen una investigación futura más detallada. Estudiar la dinámica de los genotipos de VPH-AR a lo largo del tiempo en personas viviendo con el VIH puede proporcionar información importante sobre los factores que influyen en la persistencia, la reactivación y la adquisición de nuevas infecciones por VPH.

A pesar de la alta incidencia observada en este estudio, la persistencia general de la infección bucal y orofaríngea de VPH a los 3 y 6 meses fue baja (4.8 y 6.6%, respectivamente). Además, no se identificaron infecciones persistentes por VPH-AR durante el seguimiento. Estos resultados difieren de los reportados por Riddel y cols. (2022), quienes observaron una persistencia general de la infección por VPH (26%) y VPH-AR (4%) en personas viviendo con

VIH. Una posible explicación para estas diferencias podría ser el tamaño de la muestra, ya que Riddel y cols. incluyeron a un mayor número de participantes (n=245) en su estudio. Además, los intervalos de recolección de muestras fueron más cortos (3-4 meses) en su estudio, mientras que el seguimiento fue más prolongado (2 años). La duración del seguimiento y la frecuencia de recolección de muestras son factores importantes a considerar al evaluar la persistencia de la infección por VPH. Un seguimiento más largo y un intervalo de recolección de muestras más corto pueden proporcionar una visión más precisa de la persistencia de la infección a lo largo del tiempo.

Según el estudio de D'Souza y cols. (2020) los altos niveles de carga viral de VPH se han asociado con una mayor persistencia de la infección y una disminución en su resolución; sin embargo, en el presente estudio no se realizó la cuantificación de la carga viral de VPH, lo que impide establecer con certeza la relación entre la carga viral y la persistencia de la infección. La falta de esta información limita nuestra capacidad para comprender completamente los factores asociados con la persistencia de la infección por VPH en la población estudiada.

Riddel y cols., (2022) reportan que la resolución de la infección por VPH en mucosa bucal y orofaríngea es más lenta y sucede en menor proporción en PVV (57% en 473 días) en comparación con la población general (97% en 97 días), en concordancia con otros estudios (D'Souza y cols., 2020; Beachler y cols., 2015; Beachler y cols., 2013). La resolución de infección por VPH a los 6 meses en este estudio es relativamente baja (26.7%) y similar a lo reportado por Fakhry y cols., en 2010 (22%), sin embargo, estos resultados pueden guardar relación con el corto periodo de seguimiento de la investigación, ya que la mayoría de las

infecciones por VPH resuelven en aproximadamente 1.4 años (D'Souza y cols., 2020) por lo cual sería conveniente realizar un seguimiento a largo plazo.

Es interesante mencionar las asociaciones encontradas en estudios previos entre la infección por VPH en mucosa bucal y orofaríngea de PVV, y características clínicas y demográficas específicas (Riddel y cols., 2022; Hernández y cols., 2021; Goncalves y cols., 2020; Verma y cols., 2017). En el estudio de Méndez-Martínez y cols., (2020) se encontró una asociación entre la prevalencia de la infección bucal por VPH-AR y recuentos bajos de linfocitos T CD4+ (201-499 células/mm³) y una duración corta de TARc (<0.65 años); a pesar de que en el presente estudio no se encontró asociación con esas variables, los niveles de linfocitos T CD4+ tanto en la visita basal como durante el seguimiento oscilaban en esta categoría (231 y 389 células/mm³, respectivamente) y los sujetos tenían un inicio reciente de la TARc.

Se ha sugerido la posible interacción sinérgica de la infección por VIH y el tabaquismo, que se traduce en un mayor riesgo de infección por VPH (Alli y cols., 2020). Aunque no se encontró una asociación significativa, es importante mencionar que la mayoría de los individuos con infección por VPH en el estudio eran fumadores (76.5%). Adicionalmente, algunos autores reportan que entre las PVV fumadoras (15.4 paquetes de cigarro/año) existe hasta 3.5 más probabilidades de presentar un tipo de VPH-AR en comparación con PVV que nunca han fumado (Alli y cols., 2020; Gaester y cols., 2014). Esto sugiere que el daño inmunológico asociado con el VIH y las alteraciones del microbioma oral causadas por el mismo podrían potenciar los efectos inmunosupresores sistémicos y locales del tabaco.

Adicionalmente, un estudio *in vitro* en líneas celulares de neoplasias intraepiteliales cervicales (VPH-16) reportó que el tabaco se asocia con un aumento en el número de copias del genoma del VPH y promueve la interacción de los genomas virales en las células infectadas (Wei y cols., 2014). Esto da lugar a la inhibición de la función de p53 y pRb mediada por las proteínas oncogénicas del VPH (E6 y E7), lo que resulta en acumulación de inestabilidad cromosómica y pérdida de control del ciclo celular; por último, la inmortalización inducida por el VPH y el daño del ADN asociado con el tabaco pueden, en conjunto, desencadenar el proceso carcinogénico (Shigeishi y cols., 2021; Wei y cols., 2014). Por lo anterior, es posible que las infecciones por VPH-AR persistentes en asociación con el tabaquismo contribuyan con el desarrollo de cáncer de cavidad bucal y orofaríngea (Alli y cols., 2020;), sin embargo, se requieren estudios específicos en esta región anatómica que permitan establecer esta asociación.

Limitaciones. Una de las principales limitaciones del presente estudio fue el tamaño relativamente pequeño de la muestra estudiada, así como la pérdida de individuos durante el seguimiento, lo que imposibilitó la obtención de datos completos sobre el curso clínico de la infección por VPH y su historia natural en mucosa bucal y orofaríngea de PVV posterior a la administración de TARc. De igual manera, la falta de un grupo control de individuos sin infección por VIH/SIDA no permitió la comparación de la infección por VPH en el contexto de la inmunosupresión asociada al VIH/SIDA y la población general. Por último, el uso de enjuague bucal como método de recolección de muestra tiene sus limitaciones. Aunque es eficaz, seguro y confiable para obtener ADN, no permite la identificación de la infección por sitio específico en la cavidad bucal y orofaríngea. Esto significa que no se puede determinar con certeza el origen exacto de las células positivas para VPH detectadas.

7. CONCLUSIÓN Y PERSPECTIVAS

El presente estudio longitudinal proporciona información valiosa sobre la infección bucal y orofaríngea por VPH-AR en personas que viven con VIH/SIDA en el contexto de la iniciación y administración de la TARc. La relativa alta incidencia de VPH y VPH-AR observada en esta investigación podría suponer un riesgo en las PVV, por lo cual, son necesarios más estudios longitudinales que ayuden a dilucidar la historia natural de la infección oral por VPH sobre todo en el contexto de la inmunosupresión asociada al VIH, así como la persistencia de genotipos de VPH-AR y el riesgo del desarrollo de cáncer de cabeza y cuello, específicamente orofaríngeo, en esta población.

Los resultados respaldan la importancia de la vacunación temprana contra el VPH en personas que viven con VIH/SIDA para maximizar los beneficios de la prevención. Además, se destaca la necesidad de implementar sistemas de detección o tamizaje oral para la detección temprana del cáncer en estos pacientes. Es importante realizar un seguimiento regular de las PVV que tienen infección por VPH-AR establecida, con el fin de identificar y tratar de manera oportuna cualquier desarrollo o progresión de lesiones precancerosas o cancerosas.

En resumen, estos hallazgos subrayan la importancia de abordar la infección por VPH en la población que vive con VIH/SIDA, tanto a través de la vacunación preventiva como de la implementación de estrategias de detección temprana y seguimiento regular. Se necesitan más investigaciones para fortalecer la evidencia en esta área y desarrollar intervenciones específicas que mejoren la salud bucal y orofaríngea de las personas con VIH/SIDA en relación con la infección por VPH.

8. REFERENCIAS

- Ablanedo-Terrazas Y, Romero-Mora K, Gómez-Palacio M, Alvarado-de la Barrera C, Ruíz-Cruz M, Hernández-Juan R, Reyez-Terán G. Prevalence and risk factors for oral human papillomavirus infection in Mexican HIV-infected men. *Salud Publ Mex.* 2018; 60:653-657.
- Alli B, Burk R, Fatahzadeh M, Kamizimiroff J, Grossberg M, Smith R, Ow T, Wiltz M, Polanco J, Rousseau M, Nicolau B, Schlecht. HIV Modifies the Effect of Tobacco Smoking on Oral Human Papillomavirus Infection. *JID.* 2020; 222.
- Agalliu I, Gapstur S, Chen Z, Wang T, Anderson R, Teras L, Kreimer A, Hayes R, Freedman N, Burk R. Associations of Oral α -, β -, and γ -Human Papillomavirus Types with Risk of Incident Head and Neck Cancer. *JAMA Oncol.* 2016; 2:599-606.
- Anaya-Saavedra G, Flores-Moreno B, García-Carrancá A, Irigoyen-Camacho E, Guido-Jiménez M, Ramírez-Amador V. HPV oral lesions in HIV-infected patients: the impact of long-term HAART. *J Oral Pathol Med.* 2013; 42:433-449.
- Antonsson A, D'Souza M, Wood Z, Carroll A, Van K, Paterson L, Pandeya N, Whiteman D. Natural history of oral HPV infection: Longitudinal analyses in prospective cohorts from Australia. *Int J Cancer.* 2021; 148:1964-1972.
- Bai R, Lv S, Wu H, Dai L. Insights into the HIV-1 Latent Reservoir and Strategies to Cure HIV-1 Infection. *Dis Markers.* 2022; 2022:6952286.
- Barré-Sinoussi F, Ross A, Delfraissy J. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013; 11:877-883.
- Beachler D, Sugar E, Margolick J, Weber K, Strickler H, Wiley D, Cranston R, Burk R, Minkoff H, Reddy S, Xiao W, Guo Y, Gillison M, D'Souza G. Risk Factors for Acquisition and Clearance of Oral Human Papillomavirus Infection Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Adults. *Am J Epidemiol.* 2015; 181:40-53.
- Beachler D, Abraham A, Silverberg M, Jing Y, Fakhry C, Gill J, Dubrow R, Kitahata M, Klein M, Burchell A, Korthuis T, Moore R, D'Souza G. Incidence and risk factors of HPV-related and HPV-unrelated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in HIV-infected individuals. *Oral Oncol.* 2014; 50:1169-1176.
- Beachler D y D'Souza G. Oral HPV infection and head and neck cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol.* 2013; 25:503-510.
- Benevolo M, Rollo F, Giuliani M, Pichi B, Latini A, Pellini R, Vescio M, Morrone A, Cristaudo A, Dona M. Abnormal Cytology in Oropharyngeal Brushings and in Oral Rinses Is Not Associated with HPV Infection: The OHMAR Study. *Cancer Cythpathol.* 2020; 0:1-8.
- Bhowmik R, Chaubey B. CRISPR/Cas9: a tool to eradicate HIV-1. *AIDS Res Ther.* 2022; 19:58.

- Biala M, Zalwowska M, Szetela B, Gasiorowski J, Leszczyszyn J, Inglot M. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among HIV-infected men who have sex with men living in Lower Silesia, Poland. *Adv Dermatol Allergol*. 2022; 6:1128-1133.
- Blas M, Brown B, Menacho L, Alva I, Silva-Santisteban A, Carcamo C. HPV Prevalence in Multiple Anatomical Sites among Men Who Have Sex with Men in Peru. *PLoS ONE*. 2015; 10:e0139524.
- Burd E, Dean C. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectrum*. 2016; 4:DMIH2-0001-2015.
- Burley M, Roberts S, Parish J. Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. *Semin Immunopathol*. 2020; 42:159-171.
- Camacho-Aguilar S, Ramírez-Amador V, Rosendo-Chalma P, Guido-Jiménez M, García-Carrancá A, Anaya-Saavedra G. Human papillomavirus load in benign HPV-associated oral lesions from HIV/AIDS individuals. *Oral Dis*. 2017; 1-5.
- Castillejos-García I, Ramírez-Amador V, Gómez-Mejía E, Badial-Hernández F, Anaya-Saavedra G. Clinical manifestations and risk factors for oral immune reconstitution inflammatory syndrome in Mexico. *Oral Dis*. 2020; 26:153-157.
- Castillejos-García I, Ramírez-Amador V, Carrillo-García A, García-Carrancá A, Lizano M, Anaya-Saavedra G. Type-specific persistence and clearance rates of HPV genotypes in the oral and oropharyngeal mucosa in an HIV/AIDS cohort. *J Oral Pathol Med*. 2018; 47:396-402.
- Ceccarelli C, Venanzi E, Marino M, D'Aleo F, Pellicano G, D'Andrea F, Marino A, Cacopardo B, Celesia B, La Rocca G, Di Rosa M, Condorelli F, Berretta M, Nunnari G. Non-AIDS defining cancers: a comprehensive update on diagnosis and management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24:3849-3875.
- Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA (CENSIDA), Sistema de vigilancia epidemiológica de VIH. Boletín de atención integral de personas con VIH. Página consultada el 12 de mayo del 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/censida>.
- Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA (CENSIDA), Guía de Manejo Antirretroviral de las personas con VIH en México. Doceava edición, 2021. Página consultada el 12 de mayo del 2023. Disponible en: <https://www.gob.mx/censida/documentos/guia-de-manejo-antirretroviral-de-las-personas-con-vih-mexico-2021-297710?idiom=es>
- Chen J, Zhou T, Zhang Y, Luo S, Chen H, Chen D, Li C, Li W. The reservoir of latent HIV. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12:945956.
- Chen B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. *Trends Microbiol*. 2019; 27810:878-891.
- Chiao E, Coghill A, Kizub D, Fink V, Ndlovu N, Mazul A, Sigel K. The effect of non-AIDS-defining cancers on people living with HIV. *Lancet Oncol*. 2021; 22:e240-e253.
- Chuerduangphui J, Proyrungroj K, Pientong C, Hinkan S, Budkaew J, Pimson C, Chumworathayi B, Hanond P, Ekalaksananan T. Prevalence and anatomical sites of human

- papillomavirus, Epstein-Barr virus and herpes simplex virus infections in men who have sex with men, Khon Kaen, Thailand. *BMC Infect Dis*. 2018; 18:509.
- Coffin J, Swanstrom R. HIV Pathogenesis: Dynamics and Genetics of Viral Populations and Infected Cells. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3:a012526.
 - Coker MO, Cairo C, Garzino-Demo A. HIV-Associated Interactions Between Oral Microbiota and Mucosal Immune Cells: Knowledge Gaps and Future Directions. *Front. Immunol*. 2021; 12:676669.
 - Comité Alemán Asesor de Sangre. Subgrupo de Evaluación de Patógenos Transmisibles por la Sangre. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemother*. 2016; 43:203-222.
 - Corrigan K, Wall K, Bartlett J, Suneja G. Cancer Disparities in People with Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review of Screening for Non-AIDS-Defining Malignancies. *Cancer*. 2019; 125:843-853.
 - Deeks E. Cobicistat: A Review of Its Use as a Pharmacokinetic Enhancer of Atazanavir and Darunavir in Patients with HIV-1 Infection. *Drugs*. 2014; 74:195-206.
 - Deeks S, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:1-22.
 - Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. *Infect Dis Clin N Am*. 2019; 33:787-805.
 - Dona M, Pichi B, Rollo F, Benevolo M, Latini A, Laquintana V, Pellini R, Colafigli M, Frasca M, Giuliani M, Cristaudo A. Human papillomavirus detection in matched oral rinses, oropharyngeal and oral brushings of cancer-free high-risk individuals. *Oral Oncol*. 2019; 91:1-6.
 - Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2016; 25:2-23.
 - D'Souza G, Clemens G, Strickler H, Wiley D, Troy T, Struijk L, Gillison M, Fakhry C. Long-term Persistence of Oral HPV Over 7 Years of Follow-up. *JNCI Cancer Spectrum*. 2020; 4:pkaa047.
 - D'Souza M, Hartel G, Whiteman D, Antonsson A. Detection of oral HPV infection- Comparison of two different specimen collection methods and two HPV detection methods. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018; 90:267-271.
 - D'Souza G, Westra W, Wang S, van Zante A, Wentz A, Kluz N, Rettig E, Ryan W, Ha P, Kang H, Bishop J, Quon H, Kiess A, Richmon J, Eisele D, Fakhry. Differences in the Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Head and Neck Squamous Cell Cancers by Sex, Race, Anatomic Tumor Site, and HPV Detection Method. *JAMA Oncol*. 2017; 3:169-177.
 - Dufour C, Gantner P, Fromentin R, Chomont N. The multifaceted nature of HIV latency. *J Clin Invest*. 2020; 130:3381-3390.

- Fatahzadeh M, Schlecht N, Chen Z, Bottalico D, McKinney S, Ostoloza J, Dunne A, Burk R. Oral human papillomavirus detection in older adults who have human immunodeficiency virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 115:505-514.
- Franzetti M, Ricci E, Bonfanti P. The Pattern of Non-AIDS-defining Cancers in the HIV Population: Epidemiology, Risk Factors and Prognosis. A Review. *Curr HIV Res.* 2019; 17:1-12.
- Gaester K, Fonseca L, Luiz O, Assone T, Souza A, Costa F, Duarte A, Casseb J. Human papillomavirus infection in oral fluids of HIV-1 positive men: prevalence and risk factors. *Sci Rep.* 2014; 4:6592.
- Gheit T. Mucosal and Cutaneous Human Papillomavirus Infections and Cancer Biology. *Front Oncol.* 2019; 9:355.
- Gillison M, Akagi K, Xiao W, Jiang B, Pickard R, Li J, Swanson B, Agrawal A, Zucker M, Stache-Crain B, Emde A, Geiger H, Robine N, Coombes K, Symer D. Human papillomavirus and the landscape of secondary genetic alterations in oral cancers. *Genome Res.* 2019; 29:1-17.
- Gillison M, Chaturvedi A, Anderson W, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33:3235-3242.
- Giuliani E, Rollo F, Doná M, Garbuglia A. Human Papillomavirus Oral Infection: Review of Methodological Aspects and Epidemiology. *Pathogens.* 2021; 10:1411.
- Giuliani M, Gheit T, Rollo F, Tommasino M, Latini A, Benevolo M, Pichi B, Pellini R, McKay-Chopin S, Cristaudo A, Giuliani E, Morrone A, Dona M. Predictors of Oral Infection by Mucosal and Cutaneous Human Papillomaviruses in HIV-Infected and Uninfected Men Who Have Sex with Men of the OHMAR Study. *J Clin Med.* 2021; 10:2804.
- Giuliani M, Rollo F, Vescio M, Pichi B, Latini A, Benevolo M, Pellini R, Cristaudo A, Dona M. Oral human papillomavirus infection in HIV-infected and HIV-uninfected MSM: the OHMAR prospective cohort study. *Sex Transm Infect.* 2020; 96:528-536.
- Goncalves H, Silva J, Pintado I, Tavares A, Campos C, Sousa H, Jacinto A, Aguiar P, Caldeira L, Medeiros R. The prevalence and risk-factors of oral HPV DNA detection among HIV-infected men between men who have sex with men and heterosexual men. *Infect Dis.* 2021; 53:19-30.
- Gondivkar S, Sarode S, Gadbail A, Yuwanati M, Sarode G, Gondivkar R, Sengupta N, Patil S, Awan K. Oro-facial opportunistic infections and related pathologies in HIV patients: A comprehensive review. *Dis Mon.* 2021; 101170.
- Graham S. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci.* 2017; 131:2201-2221.
- Haase K, Piwonski I, Stromberger C, Thieme N, Heiland M, Beck-Broichsitter B, Hofmann V, Kofla G, Sander S, Keilholz U, Neumann K, Stölzel K, Olze H, Arens P, Dommerich S, Coordes A. Incidence and survival of HNSCC patients living with HIV compared with HIV-negative HNSCC patients. *Eur Arch Oto-Rhino-L.* 2021; 278:3941-3953.

- Harden M y Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res.* 2017; 772:3-12.
- Hargrave A, Mustafa A, Hanif A, Tunio J, Hanif S. Current Status of HIV-1 Vaccines. *Vaccines.* 2021; 9:1026.
- Hernández A, Karthik R, Sivasubramanian M, Raghavendran A, Lensing S, Lee J, Abraham P, Mathai D, Palefsky J. Prevalence of oral human papillomavirus infection among Indian HIV-positive men who have sex with men: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21:675.
- Howati A, Tappuni A. Systematic review of the changing pattern of the oral manifestations of HIV. *J Invest Clin Dent.* 2018; e12351.
- Indrastiti R, Wardhany I, Soegyanto A. Oral manifestations of HIV: Can the be an indicator of disease severity? *Oral Dis.* 2020; 26:133-136.
- Inokawa Y, Hayashi M, Begum S, Noordhuis M, Sidransky D, Califano J, Koch W, Brait M, Westra W, Hoque M. High-risk HPV infection-associated hypermethylated genes in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *BMC Cancer.* 2022; 22:1146.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Biological Agents, Human Papillomaviruses. World Health Organization. Lyon, France. 2012. Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>. Página consultada el 12 de mayo del 2023.
- Isaguliants M, Bayurova E, Avdoshina D, Kondrashova A, Chiodi F, Palefsky J. Oncogenic Effects of HIV-1 Proteins, Mechanisms Behind. *Cancers.* 2021; 13:305.
- Johnson N, Anaya-Saavedra G, Webster-Cyriaque J. Viruses and oral diseases in HIV-infected individuals on long-term antiretroviral therapy: What are the risks and what are the mechanisms? *Oral Dis.* 2020; 26:80-90.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Hoja informativa - Últimas estadísticas mundiales sobre el VIH. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>. Página consultada el 12 de mayo del 2023.
- Juul K, Kronberg K, Schmidt J, Gronhoj C, Von C. The Effect of Prophylactic HPV Vaccines on Oral and Oropharyngeal HPV Infection-A Systematic Review. *Viruses.* 2021; 13:1339.
- Kahn J, Belzer M, Chi X, Lee J, Gaur A, Mayer K, Martínez J, Futterman D, Stier E, Paul M, Chiao E, Reirden D, Goldstone S, Ortiz A, Cachay E, Barroso L, Da Costa M, Wilson C, Palefsky J, for the AIDS Malignancy Consortium and Adolescent Medicine Trials Network for HIV/AIDS Interventions. *Papillomavirus Res.* 2019; 7:52-61.
- Kalinichenko S, Komkov D, Mazurov D. HIV-1 and HTLV-1 Transmission Modes: Mechanisms and Importance for Virus Spread. *Viruses.* 2022; 14:152.
- Kamolratanakul S y Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines.* 2021; 9:1413.

- Kero K, Rautava J, Syrjänen K, Willberg J, Grenman S, Syrjänen S. Smoking increases oral HPV persistence among men: 7-year follow-up study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33:123-133.
- Khoury Z, Meeks V. The influence of the antiretroviral therapy on HIV-related oral manifestations. *J Natl Med Assoc*. 2021; 113:449-456.
- King E, Oomeer S, Gilson R, Copas A, Beddows S, Soldan K, Jit M, Edmunds J, Sonnenberg P. Oral Human Papillomavirus Infection in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016; 11:e0157976.
- Kreimer A, Pierce C, Lin H, Fulp W, Papenfuss M, Abrahamsen M, Hildesheim A, Villa L, Salmerón J, Lazcano-Ponce E, Giuliano A. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet*. 2013; 382:877-887.
- Lacey C. HPV vaccination in HIV infection. *Papillomavirus Research*. 2019; 8:100174.
- Lam J, Bream J, Sugar E, Coles C, Weber K, Burk R, D'Souza G. Association of serum cytokines with oral HPV clearance. *Cytokine*. 2016; 83:85-91.
- Lazcano-Ponce E, Salmerón J, González A, Allen-Leigh B, León-Maldonado L, Magis C, Aranda-Flores C, Conde-González C, Portillo-Romero A, Yunes-Díaz E, Rivera-Rivera L, Vargas G, Nyitray A, Giuliano A. Prevention and control of neoplasms associated with HPV in high-risk groups in Mexico City: The Condesa Study. *Salud Pub Mex*. 2018; 60:703-712.
- Li S, Su B, He Q, Wu H, Zhang T. Alterations in the oral microbiome in HIV infection: causes, effects and potential interventions. *Chin Med J*. 2021; 134(23):2788-2798.
- Liederbach E, Kyrillos A, Wang C, Liu J, Sturgis E, Bhayani M. The national landscape of human papillomavirus-associated oropharynx squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2017; 140:504-512.
- Lin C, Hsieh M, Hung H, Tsao S, Chen S, Yang H, Lee Y. Human papillomavirus prevalence and behavioural risk factors among HIV-infected and HIV-uninfected men who have sex with men in Taiwan. *Medicine*. 2018; 97:45(e13201).
- Lomelí-Martínez S, González-Hernández L, Ruíz-Anaya A, Lomelí-Martínez M, Martínez-Salazar S, Mercado A, Andrade-Villanueva J, Varela-Hernández J. Oral Manifestations Associated with HIV/AIDS Patients. *Medicina*. 2022; 58:1214.
- Luo M. Natural Immunity against HIV-1: Progression of Understanding after Association Studies. *Viruses*. 2022; 14,1243.
- Maartens G, Celum C, Lewin S. HIV infection: epidemiology, pathogenesis and prevention. *Lancet*. 2014; 384:258-271.
- Martinelli M, Mazza F, Frati E, Fasolo M, Colzani D, Bianchi S, Fasoli E, Amendola A, Orlando G, Tanzi E. HPV genotypes detected in the oropharyngeal mucosa of HIV-infected men who have sex with men in Northern Italy. *Epidemiol Infect*. 2016; 144:2641-2647.
- Mboumba R, Bélec L, Gubavu C, Péré H, Matta M, Maka A, Puech J, Tonen S, Veyer D, Gravier A, Hocqueloux L, Prazuck T. High Prevalence of Anal and Oral High-Risk Human

- Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus-Uninfected French Men Who Have Sex With Men and Use Preexposure Prophylaxis. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6:ofz291.
- McLaren P, Fellay J. HIV-1 and human genetic variation. *Nat Rev Genet.* 2021; 22:645-657.
 - Meissner M, Talledge N, Mansky L. Molecular Biology and Diversification of Human Retroviruses. *Front Virol.* 2022; 2:872599.
 - Méndez-Martínez R, Maldonado-Frías S, Vázquez-Vega S, Caro-Vega Y, Rendón-Maldonado J, Guido-Jiménez M, Crabtree-Ramírez B, Sierra-Madero J, García-Carrancá. High prevalent human papillomavirus infections of the oral cavity of asymptomatic HIV-positive men. *BMC Infect Dis.* 2020; 20:27.
 - Mistry H, Lebelo R, Matshonyonge F, Nchabeleng M, Mathebula M, Bogers J, Wood N. Oral and oropharyngeal high-risk HPV prevalence, HIV status, and risk behaviours in a cohort of South African men who have sex with men. *AIMS Public Health.* 2021; 9:129-141.
 - Mooij SH, Boot HJ, Speksnijder A, Stolte IG, Meijer C, Snijders P, Verhagen D, King AJ, de Vries H, Quint W, van der Sande M, Schim van der Loeff M. Oral human papillomavirus infection in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS.* 2013; 27:2117-2128.
 - Mooij S, Boot H, Speksnijder A, Meijer C, King A, Verhagen D, de Vries H, Quint W, Molijn A, de Koning M, van der Sande M, van der Loeff M. Six-Month Incidence and Persistence of Oral HPV Infection in HIV-Negative and HIV-Infected Men Who Have Sex with Men. *PLOS ONE.* 2014; 9:e98955.
 - Mulherkar T, Gómez D, Sandel G, Jain P. Co-Infection and Cancer: Host-Pathogen Interaction between Dendritic Cells and HIV-1, HTLV-1, and Other Oncogenic Viruses. *Viruses.* 2022; 14:2037.
 - Munoz O, Banga R, Perreau M. Host Molecule Incorporation into HIV Virions, Potential Influences in HIV Pathogenesis. *Viruses.* 2022; 14:2523.
 - Naif H. Pathogenesis of HIV infection. *Infect Dis Rep.* 2013; 5:s1e6.
 - Nakagawa T, Kurokawa T, Mima M, Imamoto S, Mizokami H, Kondo S, Okamoto Y, Misawa K, Hanazawa T, Kaneda A. DNA Methylation and HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Microorganisms.* 2021; 9:801.
 - Oliver S, Gorbach P, Gratz B, Steinau M, Collins T, Parrish A, Kerndt P, Crosby R, Unger E, Markowitz L, Meites E. Risk factors for oral HPV among young men who have sex with men-2 cities, United States, 2012-2014. *Sex Transm Dis.* 2018; 45:660-665.
 - Ong J, Read T, Vodstrcil L, Walker S, Chen M, Bradshaw C, Garland S, Tabrizi S, Cornall A, Grulich A, Hocking J, Fairley C. Detection of Oral Human Papillomavirus in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men 3 Years after Baseline: A Follow Up Cross-Sectional Study. *PLOS ONE.* 2014; 9:e102138.
 - Ottria L, Lauritano D, Oberti L, Candotto V, Cura F, Tagliabue A, Tettamanti L. Prevalence of HIV-related oral manifestations and their association with HAART and CD4+ T cell count: a review. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018; 32:51-59.

- Parisi S, Basso M, Scaggiante R, Andreis S, Mengoli C, Cruciani M, Del Vecchio C, Menegotto N, Zago D, Sarmati L, Andreoni M, Palú G. Oral and anal high-risk human papilloma virus infection in HIV-positive men who have sex with men over a 24-month longitudinal study: complexity and vaccine implications. *BMC Public Health*. 2019; 19:645.
- Patton L, Ramírez-Amador V, Anaya-Saavedra G, Nittayananta W, Carrozzo M. Oral Diseases. Urban legends series: oral manifestations of HIV infection. *Oral Dis*. 2013; 19:533-550.
- Pérez-González A, Cachay E, Ocampo A, Poveda E. Update on the Epidemiological Features and Clinical Implications of Human Papillomavirus Infection (HPV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfection. *Microorganisms*. 2022; 10:1047.
- Picard A, Arowas L, Piroth L, Heard I, Ferry T, on behalf of the ORL-HIV-HPV study group. Head and neck squamous cell carcinoma in people living with HIV in France. *Med Mal Infect*. 2018; 48:503-508.
- Pinheiro R, Araujo T, Grando D, Correa T, Denelle D, de Cassia R, Cerutti J, Barreiros E. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. *Biomed Pharmacother*. 2018; 106:1537-1556.
- Pinto-Cardoso S, Klatt N, Reyes-Terán G. Impact of antiretroviral drugs on the microbiome: unknown answers to important questions. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018; 13:53-60.
- Ragin C, Liu J, Jones G, Shoyele O, Sowunmi B, Kennett R, Gibbs D, Blackman E, Esan M, Brandwein M, Devarajan K, Bussu M, Chernok R, Chien C, Cohen M, El-Mofty S, Suzuki M, D'Souza G, Funchain P, Eng C, Gollin S, Hong A, Jung Y, Krüger M, Lewis J, Morbini P, Landolfo S, Staetmans J, Szarka K, Tachezy R, Worden F, Gatherer S, Taioli E. Prevalence of HPV infection in racial-ethnic subgroups of head and neck cancer patients. *Carcinogenesis*. 2017; 38:218-229.
- Ranganathan K, Umadevi K. Common oral opportunistic infections in Human Immunodeficiency Virus infection/Acquired Immunodeficiency Syndrome: Changing epidemiology; diagnostic criteria and methods; management protocols. *Periodontol 2000*. 2019; 80:177-188.
- Raymond S, Liu B, Taioli E. Racial differences in the prevalence of oncogenic oral human papillomavirus infection types in the United States adult population. *Head Neck*. 2018; 40:2219-2227.
- Renjifo B, van Wyk J, Hamed A, Bow D, Ng J, Norton M. Pharmacokinetic Enhancement in HIV Antiretroviral Therapy: A Comparison of Ritonavir and Cobicistat. *AIDS Rev*. 2015; 17:37-46.
- Riddel J, Brouwer A, Walline H, Campredon L, Meza R, Eisenberg M, Andrus E, Delinger R, Yost M, McCloskey J, Thomas T, Huang S, Ferris R, Moon D, Fakhry C, Oe T, Li D, Berlot A, Carey T, Schlecht N. Oral human papillomavirus prevalence, persistence, and risk-factors in HIV-positive and HIV-negative adults. *Tumour Virus Res*. 2022; 13:200237.

- Rodés B, Cadiñanos J, Esteban-Cantos A, Rodríguez-Centeno J, Arribas J. Ageing with HIV: Challenges and biomarkers. *EBioMedicine*. 2022; 77:103896.
- Rollo F, Latini A, Pichi B, Colafigli M, Benevolo M, Sinopoli I, Sperduti I, Laquintana V, Fabbri G, Frasca M, Cristaudo A, Giuliani M, Doná M. Prevalence and determinants of oral infection by Human Papillomavirus in HIV-infected and uninfected men who have sex with men. *PLoS ONE*. 2017; 12:e0184623.
- Rollo F, Latini A, Benevolo M, Giglio A, Giuliani E, Pichi B, Pellini R, Giuliani M, Doná G. Concurrent and Concordant Anal and Oral Human PapillomaVirus Infections Are Not Associated with Sexual Behavior in At-Risk Males. *Pathogens*. 2021; 10:1254.
- Rossi E, Meuser M, Cunanan C, Cocklin S. Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life*. 2021; 11:100.
- Sabatini M, Chiocca S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. *Br J Cancer*. 2020; 122:306-314.
- Santacroce L, Di Cosola M, Bottalico L, Topi S, Charitos I, Ballini A, Inchingolo F, Pia A, Dipalma G. Focus on HPV Infection and the Molecular Mechanisms of Oral Carcinogenesis. *Viruses*. 2021; 13:559.
- Sammarco M, Ucciferri C, Tamburro M, Falasca K, Ripabelli G, Vecchiet J. High Prevalence of Human Papillomavirus Type 58 in HIV Infected Men Who Have Sex with Men: A Preliminary Report in Central Italy. *J Med Virol*. 2016; 88:911-914.
- Schneider E, Whitmore S, Glynn K, Dominguez K, Mitsch A, McKenna M. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years-United States, 2008. *MMWR Recomm Rep*. 2008; 57:1-12.
- Shah B, Schafer J, Priano J, Squires K. Cobicistat: A New Boost for the Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pharmacotherapy*. 2013; 33:1107-1116.
- Shmakova A, Germini D, Vassetzky Y. HIV-1, HAART and cancer: a complex relationship. *Int J Cancer*. 2020; 146:2666-2679.
- Shiboski CH, Lee A, Chen H, Webster-Cyriaque J, Seaman T, Landovitz RJ, John M, Reilly N, Naini L, Palefsky J, Jacobson MA. Human papillomavirus infection in the oral cavity of HIV patients is not reduced by initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016; 30:1573-1582.
- Shiboski C, Patton L, Webster-Cyriaque J, Greenspan D, Traboulsi R, Hgannoum M, Jurevic R, Phelan A, Reznik D, Greenspan J, The Oral HIV/AIDS Research Alliance, Subcommittee of the AIDS Clinical Trial Group. The Oral HIV/AIDS Research Alliance: update case definitions of oral disease endpoints. *J Oral Pathol Med*. 2009; 38:481-488.
- Shigeishi H, Sugiyama M, Ohta K. Relationship between the prevalence of oral human papillomavirus DNA and periodontal disease: review. *Biomed Rep*. 2021; 14:40.
- Shmakova A, Germini D, Vassetzky Y. HIV-1, HAART and cancer: A complex relationship. *Int J Cancer*. 2020; 146:2666-2679.

- Speicher D, Ramírez-Amador V, Dittmer D, Webster-Cyriaque J, Goodman M, Moscicki A. Viral infections associated with oral cancers and diseases in the context of HIV: a workshop report. *Oral Dis.* 2016; 22:181-192.
- Suehiro T, Ferreira G, Damke E, Rodrigues P, de Andrade M, Pelloso S, Huh W, Fonseca R, Ramos V, Scarinci I, Lopes M. Cervical and oral human papillomavirus infection in women living with immunodeficiency virus (HIV) and matched HIV-negative controls in Brazil. *Infect Agents Cancer.* 2020; 15:31.
- Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci.* 2018; 126:49-66.
- Syrjänen S, Rautava J, Syrjänen K. HPV in Head and Neck Cancer- 30 Years of History. *Recent Results Cancer Res.* 2017; 206:3-25.
- Tappuni AR. The global changing pattern of the oral manifestations of HIV. *Oral Dis.* 2020; 26:22-27.
- Tsikis S, Hoefler L, Bethimoutis G, Nicolaidou E, Paparizos V, Antoniou C, Chardalias L, Stavropoulos G, Sharma S, Long B, Mujacic I, Kadri S, Segal J, Furtado L, Schneider J, Charnot-Katsikas A. Risk factors, prevalence, and site concordance of human papillomavirus in high-risk Greek men. *Eur J Cancer Prev.* 2018; 27:514-520.
- Tumban E. A Current Update on Human Papillomavirus-Associated Head and Neck Cancers. *Viruses.* 2019; 11:922.
- Ucciferri C, Tamburro M, Falasca K, Sammarco M, Ripabelli G, Vecchiet J. Prevalence of anal, oral, penile and urethral Human Papillomavirus in HIV infected and HIV uninfected men who have sex with men. *J Med Virol.* 2018; 90(2):358-366.
- van Aar F, Mooij S, van der Sande M, Meijer C, King A, Verhagen D, Heijman T, Coutinho R, Schim van der Loeff M. Twelve-month incidence and clearance of oral HPV infection in HIV-negative and HIV-infected men who have sex with men: the H2M cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:668.
- Vacharotayangul P, Rungsiyanont S, Lam-ubol A, Pankam T, Rodbamrung P, Naorungroj S, Phanuphak N. Higher prevalence of oral human papillomavirus infection in HIV-positive than HIV-negative Thai men and women. *Cancer Epidemiol.* 2015; 39:917-922.
- Veríssimo J, Galvao de Araújo J, Araújo de Medeiros T. Biology and natural history of human papillomavirus infection. *Open Access J Clin Trials.* 2013; 5:1-12.
- Vergori A, Garbuglia A, Piselli P, Del Nonno F, Sias C, Lupi F, Lapa D, Baiocchini A, Cimaglia C, Gentile M, Antinori A, Capobianchi M, Ammassari A. Oral human Papillomavirus DNA detection in HIV-positive men: prevalence, predictors, and co-occurrence at anal site. *BMC Infectious Diseases.* 2018; 18:25.
- Verma M, Erwin S, Abedi V, Hontecillas R, Hoops S, Leber A, Bassaganya-Riera J, Ciupe S. Modeling the Mechanisms by Which HIV-Associated Immunosuppression Influences HPV Persistence at the Oral Mucosa. *PLoS ONE.* 2017; 12:e0168133.

- Videla S, Darwich L, Cañadas M, Blotet B, Sirera G. Incidence and clinical management of oral human papillomavirus infection in men: a series of key short messages. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014; 12:947-957.
- Visalli G, Di Pietro A, Curro M, Pruiti M, D'Andrea F, Nunnari G, Pellicano G, Facciola A. How Much Does HIV Positivity Affect the Presence of Oral HPV? A Molecular Epidemiology Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18:8999.
- von Knebel M, Prigge E. Role of DNA methylation in HPV associated lesions. *Papillomavirus Res.* 2019; 7:180-183.
- Wang C, Palefsky J. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in the HIV-infected population. *Oral Dis.* 2016; 22:98-106.
- Wei L, M.Griego A, Chu M, A.Ozbun M. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. *Carcinogenesis.* 2014; 35:2373-2381.
- Wierzbicka M, San Giorgi M, Dikkers F. Transmission and clearance of human papillomavirus infection in the oral cavity and its role in oropharyngeal carcinoma – A review. *Rev Med Virol.* 2022; 22:e2337.
- Yarchoan R, Uldrick T. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med.* 2018; 378:1029-1041.
- Zhan Y, Liu X, Feng Y, Wu S, Jiang Y. Safety and efficacy of human papillomavirus vaccination for people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS.* 2019; 11:1105-1115.
- Zizza A, Banchelli F, Guido M, Marotta C, Di Gennaro F, Mazzucco W, Pistotti V, D'Amico R. Efficacy and safety of human papillomavirus vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021; 11:4954.

ANEXOS

Anexo 1. Clasificación del VIH/SIDA, según el CDC (Schneider y cols., 2008).

	A	B	C
Conteo de linfocitos CD4+	Infección aguda, asintomática o LPG	Infección sintomática no A no C	Procesos incluidos en la definición de SIDA
≥ 500 células/ μ l	A1	B1	C1
200 a 499 células/ μ l	A2	B2	C2
≤ 200 células/ μ l	A3	B3	C3

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida. CDC: Centro para el control de enfermedades. LPG: Linfadenopatía progresiva.

9. ANEXOS

Anexo 2. Condiciones definatorias de SIDA, según el CDC (Schneider y cols., 2008).

- 1 Infecciones bacterianas, múltiples o recurrentes*
- 2 Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones
- 3 Candidiasis esofágica[†]
- 4 Cáncer de cuello uterino, invasivo[§]
- 5 Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- 6 Criptococosis extrapulmonar
- 7 Criptosporidiosis crónica intestinal (>1 mes de duración)
- 8 Enfermedad por citomegalovirus (que no sea hígado, bazo o ganglios), comienza a la edad >1 mes
- 9 Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión)[†]
- 10 Encefalopatía relacionada con el VIH
- 11 Herpes simple: úlceras crónicas o bronquitis, neumonitis o esofagitis (inicio a la edad >1 mes)
- 12 Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- 13 Isosporiasis intestinal crónica (>1 mes de duración)
- 14 Sarcoma de Kaposi[†]
- 15 Neumonía intersticial linfoide o complejo de hiperplasia linfoide pulmonar^{**†}
- 16 Linfoma de Burkitt
- 17 Linfoma inmunoblástico
- 18 Linfoma primario del cerebro
- 19 *Mycobacterium avium* complex o *Mycobacterium kansasii*, diseminado o extrapulmonar[†]
- 20 *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier sitio, pulmonar, ^{†§} diseminado, [†] o extrapulmonar[†]
- 21 *Mycobacterium*, otras especies o especies no identificadas, diseminadas[†] o extrapulmonares[†]

- 22 Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* †
- 23 Neumonía recurrente †§
- 24 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- 25 Septicemia por *Salmonella*, recurrente
- 26 Toxoplasmosis cerebral, inicio a la edad de >1 mes †
- 27 Síndrome de desgaste atribuido al VIH

*Solo entre niños menores de 13 años; †Condición que podría diagnosticarse presuntamente; §Solo entre adultos y adolescentes mayores de 13 años

Anexo 3. Clasificación de lesiones bucales asociadas al VIH, por etiología, según la OHARA (Shiboski y cols., 2009).

Infecciones micóticas	Infecciones virales	Infecciones bacterianas	Condiciones idiopáticas	Neoplasias
Candidiasis pseudomembranosa	Leucoplasia vellosa	Gingivitis/Periodontitis ulcero-necrosante	Estomatitis aftosa recurrente	Sarcoma de Kaposi
Candidiasis eritematosa	LB-VPH		Ulceración no específica	Linfoma no Hodgkin
Queilitis angular	VHS labial e intrabucal			Carcinoma escamocelular

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. OHARA= Alianza de Investigación Oral sobre el VIH/SIDA. LB-VPH= Lesiones bucales asociadas al Virus del Papiloma Humano; VHS= Virus del Herpes Simple.

Anexo 4. Carta de consentimiento informado (anverso).

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN
“Infección por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) en individuos infectados con VIH/SIDA, antes y después del inicio de la Terapia Antirretroviral Combinada”
Y PARA EL ALMACENAMIENTO Y USO FUTURO DE MUESTRAS SIN USAR

Yo, _____ que acudo a la Clínica de Patología y Medicina Bucal de la UAM-X (CPMB-UAMX) en el Servicio de Patología Bucal de _____, con expediente _____, en pleno uso de mis facultades mentales, DECLARO que la Dra. _____, me ha informado que la UAM-X, a través del Área de Ciencias Básicas del Departamento de Atención a la Salud, está realizando el proyecto de investigación “Manifestaciones bucales en individuos infectados por el VIH/SIDA, Estudio de incidencia” dentro del cual se incluye el proyecto: “Infección por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) en individuos infectados con VIH/SIDA, antes y después del inicio de la Terapia Antirretroviral Combinada”, que pretende obtener información sobre la frecuencia de la infección por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo y su comportamiento en los pacientes con VIH/SIDA, el cual ha sido previamente aprobado por el Comité de Ética de la UAM-Xochimilco.

Es de mi conocimiento que, en caso de acceder, mi seguimiento clínico en la CPMB-UAMX será registrado en una base de datos que posteriormente será analizada, junto con la información de otros sujetos de investigación. Para ello, los médicos recabarán información de mi expediente clínico, se me realizará un examen minucioso de mi mucosa bucal y recolectarán células de mi mucosa bucal para lo cual realizaré un enjuague; es posible que presente algunas molestias por el uso del enjuague como ardor o desprendimiento superficial de la mucosa, se me ha informado que estas molestias son mínimas y pasajeras, y en caso de que persistan lo comunicaré al médico. La recolección de la muestra con el enjuague se realizará en la primera visita, a los 3 y 6 meses después, por lo cual me comprometo a acudir a las citas que se me programen. En caso de que mi expediente esté incompleto, accedo a que se me realice un interrogatorio adicional que incluya preguntas en relación al uso de medicamentos, y antecedentes de consumo de tabaco, alcohol y otras toxicomanías. Se me ha informado que los investigadores harán de mi conocimiento los resultados obtenidos, y que tendré seguimiento durante 6 meses posteriores al estudio para evaluar el estado de la infección en caso de que la presente. De igual manera, me proporcionarán un folleto con información adicional sobre la infección por el Virus del Papiloma Humano, y mis dudas serán aclaradas en caso de que las tenga.

Se me ha informado que no se realizará toma de frotis o biopsia de los tejidos bucales si no es parte de mi tratamiento en la CPMB-UAM-X. Entiendo que ninguna de mis muestras se utilizará con fines de lucro, y que cualquier investigación en que se use mi muestra deberá ser aprobada por los Comités Científicos y de Bioética de las instituciones participantes. El estudio es altruista y voluntario, por lo que no obtendré ni ahora ni en el futuro ningún beneficio económico, ni está previsto compensarme por los resultados que se obtengan en esta investigación. El conocimiento obtenido gracias a los estudios de investigación puede ayudar al avance médico y, por ello, a otras personas.

Se me ha informado que mi participación en este estudio no implica la administración gratuita de medicamentos, mismos que me serán indicados de acuerdo al criterio de los médicos, en caso de que sea necesario. Se ha hecho de mi conocimiento que no existirá ningún cargo por los procedimientos que se realicen (frotis citológico, biopsia, estudio histopatológico y/o molecular) o por las consultas efectuadas, y obtendré un reporte del resultado de la muestra que se haya tomado de mi mucosa bucal. El resto de las consultas o los procedimientos relacionados con mi padecimiento de base y no relacionados con este estudio correrán por mi

MAESTRÍA EN PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL

Calz. del Hueso 1100, Laboratorio H-109. Col. Villa Quietud, Coyoacán 04960, ciudad de México, México. Tel: 5483 7206.

Anexo 4. Carta de consentimiento informado (reverso).

cuenta de acuerdo a la clasificación socioeconómica que se me ha asignado en _____.

Cualquier pregunta o duda que tenga sobre mi enfermedad y tratamiento o acerca del estudio, puede ser contestada por la Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra o por la Dra. Paulina Fernández Dueñas (teléfono: 5483-7206). Se me ha garantizado que toda la información que se obtenga con este estudio, será **confidencial** y se consignará en el expediente correspondiente. No seré identificado en ninguna publicación o presentación que provenga de este estudio.

SÍ ACEPTO _____ **NO ACEPTO** _____ **FORMAR PARTE EN ESTE ESTUDIO.** Sé que puedo negarme a participar o suspender mi participación en el momento que lo decida. En caso de que lo haga, la atención que como paciente recibo no se verá afectada.

SÍ ACEPTO _____ **NO ACEPTO** _____ **EL ALMACENAMIENTO Y USO FUTURO DE MUESTRAS SIN USAR** al Laboratorio de Biología Molecular de la Maestría en Patología y Medicina Bucal de la UAM-X, con la finalidad de avanzar en el conocimiento de la infección por VPH. La muestra no generará ningún beneficio económico, y cualquier investigación en la que se utilice mi muestra en el futuro deberá estar aprobada previamente por el Comité Científico y de Bioética. La donación de mi muestra es voluntaria y en cualquier momento puedo revocar el permiso, solicitando mi muestra (si hubiera) al correo electrónico iganaya@correo.xoc.uam.mx. Después de 5 años de la toma de la muestra, ésta será destruida de acuerdo a la NOM-037-SSA3-2016.

He leído la información anterior y comprendo los propósitos del uso de mis muestras biológicas, así como los beneficios y riesgos potenciales de mi participación como sujeto de estudio. He tenido la oportunidad de preguntar mis dudas y todas han sido aclaradas. Se me ha proporcionado una copia de esta forma de consentimiento, en la Ciudad de México, a los _____ días del mes de _____ del 2018.

Nombre del sujeto de investigación: _____ firma: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Correo electrónico: _____

Nombre del testigo: _____ firma: _____

Nombre del testigo: _____ firma: _____

Responsable de la CPMB-UAMX: _____ firma: _____

Aviso de privacidad simplificado: La Maestría en Patología y Medicina Bucal de la UAM-Xochimilco, con domicilio en Calzada del Hueso 1100, Laboratorio H-109, Colonia Villa Quietud, Delegación Coyoacán, CP 04960, CDMX, México, es responsable del debido tratamiento y protección de los datos personales que nos proporcione (nombre, edad, sexo, dirección, teléfono, correo electrónico, datos clínicos y diagnóstico). Los datos personales serán utilizados para proporcionar un diagnóstico oportuno y de calidad, así como integrar un expediente. Estos datos son considerados sensibles, por lo que no podrán ser tratados sin su consentimiento expreso y por escrito, de conformidad con lo señalado en los artículos 7, 21 y 22 de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. No se dará tratamiento a estos datos para finalidades distintas apuntadas en este Aviso de Privacidad. La Maestría en Patología y Medicina Bucal de la UAM-X no venderá, cederá ni transferirá la información recabada salvo cuando el usuario lo autorice expresamente, sea requerido por la ley, decreto o resolución administrativa, sea en cumplimiento de una resolución judicial. Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al tratamiento de los mismos o revocar el consentimiento que para tal fin nos haya otorgado, a través de los procedimientos que hemos implementado.

MAESTRÍA EN PATOLOGÍA Y MEDICINA BUCAL

Calz. del Hueso 1100, Laboratorio H-109. Col. Villa Quietud, Coyoacán 04960, ciudad de México, México. Tel: 5483 7206.

Anexo 5. Folleto informativo sobre VPH (anverso).

Diagnóstico y prevención

Si presentas alguna lesión en la cavidad bucal acude al Servicio de Patología Bucal, ahí los médicos especialistas podrán hacer una revisión e informarte de manera adecuada.

Recuerda...

- ⇒ A pesar de que no presentes lesiones es importante que acudas a citas de revisión cada 3 o 6 meses.
- ⇒ Practica sexo seguro. Usa barreras de protección como condón al tener relaciones sexuales.



Contacto

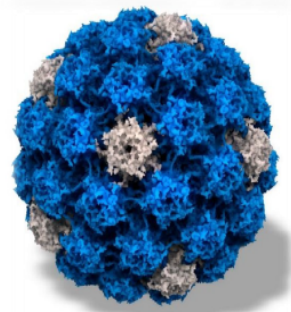
Maestría en Patología y Medicina Bucal
UAM Unidad Xochimilco

Avenida Calzada del Hueso N° 1100,
Col. Villa Quietud Del. Coyoacán,
C.P. 04960, Ciudad de México.
Teléfono: 54 83 72 06

C.D. Paulina Fernández Dueñas
Correo electrónico:
paulinafernandezduenas@hotmail.com



VPH



Virus del Papiloma Humano

Anexo 5. Folleto informativo sobre VPH (reverso).

¿Qué es el VPH?

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) son un grupo de virus que afectan a la piel o las superficies húmedas (mucosas).

Existen más de 200 tipos diferentes de VPH y se clasifican en:

VPH de bajo riesgo

Son los más frecuentes y son muy comunes. Estos virus pueden causar diferentes tipos de lesiones como verrugas, papilomas o condilomas en la piel, los genitales, el ano y la boca. Su comportamiento es benigno y no representan ningún riesgo.

Los más frecuentes son el VPH-6, 11, 13 y 32.



VPH de alto riesgo

Son menos frecuentes y no producen verrugas. En el 2% de los portadores se ha asociado con el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer, particularmente en cuello uterino. El sistema de defensa del organismo es capaz de luchar contra este virus en la mayor parte de los casos, por lo que generalmente no se requiere tratamiento.

La infección por VPH de alto riesgo en la boca no ha demostrado ser un factor de riesgo para el cáncer bucal, sin embargo, se está estudiando en qué frecuencia se encuentra en la boca, y cuánto tarda en desaparecer.

¿Cómo se transmite?

De diversas formas. Pueden transmitirse por vía sexual, pero también se ha observado que puede ser a través del contacto directo con las propias lesiones (autoinoculación), y todavía no se ha establecido si se transmite por contacto con objetos.

¡IMPORTANTE!

En ocasiones el Virus del Papiloma Humano puede estar presente *sin* que se presenten lesiones clínicas, lo que se conoce como infección subclínica.

VPH en individuos con VIH/SIDA

En individuos con VIH/SIDA se ha visto un aumento en la frecuencia de la **infección** bucal por VPH en comparación con la población en general, con frecuencias que varían entre **4%** y **57%**, esto se debe a la inmunosupresión asociada al VIH/SIDA.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACIÓN DE PROCEDIMIENTO

Por este medio, yo, _____ que acudo a la Clínica de Patología y Medicina Bucal de la UAM-X (CPMB-UAMX) en el Servicio _____ de _____, con expediente _____, en pleno uso de mis facultades mentales, **DECLARO** que la Dra. _____, especialista en Patología y Medicina bucal me ha explicado ampliamente que para el diagnóstico y tratamiento de la condición que presento en la mucosa bucal con diagnóstico (s) presuntivo (s) _____ es conveniente recibir el siguiente procedimiento médico _____. El procedimiento mencionado tendrá como beneficio principal la obtención del diagnóstico definitivo de la condición que presento en la mucosa bucal, así como para dirigir el mejor tratamiento posible. En ocasiones, el procedimiento puede ser parte del tratamiento de la condición, al eliminarla por completo de la mucosa bucal; de ser así, el médico me informará de este beneficio adicional.

En un lenguaje claro y sencillo, que he comprendido, se me han explicado los riesgos que todo acto médico, diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico lleva implícito, así como las complicaciones mayores o menores que pueden surgir, en ocasiones potencialmente serios, y que requieren procedimientos y/o tratamientos complementarios médicos o quirúrgicos. La biopsia de la mucosa bucal puede ocasionar ligero dolor y sangrado, que serán controlados a través de medidas locales, y de los medicamentos que me sean indicados después del procedimiento.

También se me ha mencionado que dichas complicaciones pueden ser derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán de mi estado previo, de los tratamientos que estoy recibiendo o de posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización del equipo médico, dentro de las que se incluyen: _____

Se me ha permitido realizar todas las observaciones y se me han aclarado todas las dudas que he planteado. Por ello, manifiesto mi satisfacción con la información recibida, y comprendo el alcance y los riesgos del acto médico y en tales condiciones **CONSIENTO ()** o **NO CONSIENTO ()** a que se me realice el procedimiento _____. Autorizo al personal médico de la CPMB-UAMX para que atienda las contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado, atendiendo al principio de libertad prescriptiva.

Me ha quedado claro que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación puedo revocar el consentimiento que ahora otorgo.

Ciudad de México, a los _____ días del mes de _____ de 201__

Nombre del paciente: _____ firma: _____

Nombre del testigo: _____ firma: _____

Nombre del testigo: _____ firma: _____

Responsable de la CPMB-UAMX: _____ firma: _____

Anexo 8. Ficha de recolección de datos (anverso).

Anexo. Ficha de recolección de datos (anverso).
“Infección por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) en individuos infectados con VIH/SIDA, antes y después del inicio de la terapia antirretroviral combinada”

Datos demográficos
 ID: _____ Expediente: _____ Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de nac: (____/____/____)
 Lugar de nac: _____ Residencia: _____ Ocupación: _____ Edo civil: _____ Escolaridad: _____

Datos clínicos
 Fecha de Dx VIH/SIDA: (____/____/____) Cat. Trans: _____ Sx iniciales: _____ Sx basales: _____
 Ant. LB: _____ Tx LB: _____ CD4 Nadir: _____ CDC: _____ Enf sist: _____
 Tx: _____

Consumo de tabaco Si No Ex
 Si: E. inicio: _____ C/día: _____ C/semana: _____ C/mes: _____ C/año: _____ Total: _____
 Ex: E. inicio: _____ E. interrupción: _____ C/día: _____ C/sem: _____ C/mes: _____ C/año: _____ Total: _____
Consumo de alcohol Si No Ex (¹Cerveza y pulque 330 ml; ²vino 125 ml; ³tequila, ron, licor, mezcal, whisky, vodka, brandy 30 ml)
 Si: E. inicio: _____ Tipo de bebida: _____ U/día: _____ U/semana: _____ U/mes: _____ U/año: _____ Total: _____
 Ex: E. inicio: _____ Tipo de bebida: _____ E. interrupción: _____ U/día: _____ U/sem: _____ U/mes: _____ U/año: _____ Total: _____
 Otras toxicomanías: _____

Visita basal
 Fecha: (____/____/____)
 Virgen a cART Si No Fecha de inicio: (____/____/____) Tipo de cART: _____
 Fecha susp: (____/____/____) Motivo: _____
 Fecha: (____/____/____) CD4+: _____ CD8+: _____ CV: _____
 Fecha: (____/____/____) Hb: _____ Leuc tot: _____ Linf tot: _____ Plaq: _____ Alb: _____ VDRL: _____ FTA-ABS: _____
 Otros medicamentos: _____
 Vac. VPH: Si No Fecha: (____/____/____) Esquema: _____ No. de aplicación: _____

Lesiones bucales
 Lesión: _____ Localización: _____ Notas: _____
 Lesión: _____ Localización: _____ Notas: _____

Cuant ADN: _____ B-globina: Pos Neg VPH-16: Pos Neg VPH-18: Pos Neg

Visita de seguimiento 1 (3 meses)
 Fecha: (____/____/____)
 Tipo de cART: _____ Fecha de inicio: (____/____/____) Fecha susp: (____/____/____) Motivo: _____
 Fecha: (____/____/____) CD4+: _____ CD8+: _____ CV: _____
 Fecha: (____/____/____) Hb: _____ Leuc tot: _____ Linf tot: _____ Plaq: _____ Alb: _____ VDRL: _____ FTA-ABS: _____
 Otros medicamentos: _____
 Vac. VPH: Si No Fecha: (____/____/____) Esquema: _____ No. de aplicación: _____
 Notas: _____

Lesiones bucales
 Lesión: _____ Localización: _____ Notas: _____
 Lesión: _____ Localización: _____ Notas: _____

Cuant ADN: _____ B-globina: Pos Neg VPH-16: Pos Neg VPH-18: Pos Neg

Visita de seguimiento 2 (6 meses)
 Fecha: (____/____/____)
 Tipo de cART: _____ Fecha de inicio: (____/____/____) Fecha susp: (____/____/____) Motivo: _____
 Fecha: (____/____/____) CD4+: _____ CD8+: _____ CV: _____
 Fecha: (____/____/____) Hb: _____ Leuc tot: _____ Linf tot: _____ Plaq: _____ Alb: _____ VDRL: _____ FTA-ABS: _____
 Otros medicamentos: _____
 Vac. VPH: Si No Fecha: (____/____/____) Esquema: _____ No. de aplicación: _____
 Notas: _____

Lesiones bucales
 Lesión: _____ Localización: _____ Notas: _____
 Lesión: _____ Localización: _____ Notas: _____

Cuant ADN: _____ B-globina: Pos Neg VPH-16: Pos Neg VPH-18: Pos Neg

Anexo 8. Ficha de recolección de datos (reverso).

Anexo. Ficha de recolección de datos (reverso).
 “Infección por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) en individuos infectados con VIH/SIDA, antes y después del inicio de la terapia antirretroviral combinada”

Códigos:

LESIONES BUCALES	
1	Queilitis descamativa
2	Queilitis angular
3	Candidosis pseudomembranosa
4	Candidosis eritematosa
5	Sarcoma de Kaposi
6	Herpes simple labial
7	Herpes simple intrabucal
8	Leucoplasia vellosa
9	Úlceras recurrentes mayores
10	Úlceras recurrentes menores
11	Úlceras recurrentes herpetiformes
12	LB-VPH (especificar en notas)
13	PUN
14	Secundarismo sifilítico (especificar en notas)
15	Otras (especificar en notas)

LOCALIZACION DE LESIONES BUCALES					
Superior S	Inferior I	Derecha D	Izquierda Izq	Anterior A	Posterior P
1					Labio externo
2					Área bermellón
3					Comisura labial
4					Mucosa labial
5					Surco bucal
6					Mucosa bucal
7					Frenillo labial
8					Paladar duro
9					Paladar blando
10					Amígdala
11					Base de dorso lingual
12					Dorso lingual tercio medio
13					Punta de la lengua
14					Borde lateral lingual
15					Superficie ventral lingual
16					Piso de boca
17					Frenillo lingual
18					Surco lingual
19					Encía libre
20					Encía adherida
21					Proceso alveolar

Anexo 9. Orden sistemático para la exploración bucal (Ramírez-Amador y cols., 1986).

“Infección por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) en individuos infectados con VIH/SIDA, antes y después del inicio de la Terapia Antirretroviral Combinada”

Anexo. Orden sistemático para la exploración bucal (Ramírez-Amador y cols, 1986).

1	Labio externo, superior e inferior	Parte del labio cubierta por piel limitada en la parte superior por el surco nasolabial, a los lados por los surcos nasogenianos y en la parte inferior por el surco labio-mentoniano
2	Área bermellón, superior e inferior	Area de color rojo que se encuentra entre el labio externo y la mucosa labial
3	Comisuras labiales, derecha e izquierda	Area de mucosa bucal que se extiende aproximadamente 1.5 cm distalmente del ángulo de la boca
4	Mucosa labial, superior e inferior	Area rectangular que se extiende del borde bermellón a 1 cm de la parte más profunda del surco bucal y lateralmente a una línea trazada verticalmente de los ángulos de la boca
5	Surco bucal, superior e inferior	Area comprendida entre la línea mucogingival a una línea imaginaria que corre paralela y que se encuentra ubicada a 1 cm de la mucosa bucal
6	Mucosa bucal, derecha e izquierda	Parte interna de los carrillos limitada por los surcos bucales superior e inferior y anteriormente por la mucosa labial
7	Frenillo labial, superior e inferior	Banda continua de tejido blando localizada en la línea media que une a la mucosa labial con la mucosa alveolar
8	Paladar duro	Area triangular comprendida entre el proceso alveolar superior y la unión del paladar duro y blando
9	Paladar blando	Area limitada en su parte anterior por la unión con el paladar duro y en la parte posterior con los pilares anteriores amigdalinos incluyendo la úvula
10	Amígdalas	
11	Base del dorso de la lengua	Area rectangular posterior a la V lingual y entre los dos pilares anteriores
12	Lengua tercio medio	Area triangular posterior a la punta de la lengua, limitada atrás por el surco terminal y a los lados por los bordes laterales
13	Punta de la lengua	Area circular con un radio de aproximadamente 1 cm ubicado en la parte anterior de la misma
14	Bordes laterales, derecho e izquierdo	Area rectangular que empieza posterior a la punta de la lengua, se extiende atrás y cubre 1 cm del borde dorsal y ventral de la lengua
15	Superficie ventral de la lengua	Superficie inferior de la lengua, limitada lateralmente por los bordes de la lengua e inferiormente por el piso de la boca
16	Piso de boca, frontal	Area triangular cuyo vértice está localizado en el frenillo y cuya base está formada por el área comprendida por las caras distales de los caninos inferiores
17	Piso de boca, lateral derecho e izquierdo	Areas triangulares al área frontal
18	Frenillo lingual	Banda continua de tejido blando localizada en la línea media y que une a la parte ventral de la lengua con el piso de la boca
19	Surco lingual	Se encuentra entre la línea mucogingival lingual y el piso de la boca
20	Encía libre	Parte de encía coronaria no insertada que rodea al diente a modo de manguito y forma el surco gingival
21	Encía adherida	Limitada por la unión mucogingival y por la línea del surco gingival libre y puede presentar un ancho variable
22	Proceso alveolar superior	Reborde óseo en forma de herradura, suavemente convexo, no presenta dientes y está cubierto por mucosa
23	Proceso alveolar inferior	Reborde óseo en forma de herradura, convexo, no presenta dientes y está cubierto por mucosa

Anexo 10. Cuantificación y relación de pureza del ADN

ID	Concentración de ADN ng/μl			Relación 260/280			Relación 260/230		
	Basal	3 m	6 m	Basal	3 m	6 m	Basal	3 m	6 m
01	612.0	395.2	*	1.82	1.88	*	1.64	1.96	*
02	1100.1	129.6	120.6	1.84	1.99	1.83	1.59	2.60	0.96
03	628.2	676.3	379.6	1.85	1.81	1.86	1.69	1.79	1.95
04	2260.1	*	*	1.83	*	*	1.72	*	*
05	3300.0	*	*	1.86	*	*	1.85	*	*
06	1920.1	1471.9	582.6	1.86	1.87	1.87	1.86	2.06	1.93
07	157.0	375.4	343.8	1.84	1.89	1.87	1.24	2.30	1.60
08	384.0	553.7	310.1	1.84	1.76	1.95	1.45	1.31	1.29
09	4580.1	1668.2	448.5	1.77	1.94	1.82	1.58	1.68	1.54
10	11940.0	*	*	1.82	*	*	1.71	*	*
11	130.0	*	*	1.81	*	*	1.15	*	*
12	104.9	*	*	1.86	*	*	0.84	*	*
13	1216.4	*	*	1.82	*	*	1.70	*	*
14	3632.3	*	*	1.86	*	*	2.02	*	*
15	3059.3	*	*	1.84	*	*	1.82	*	*
16	2644.3	220.4	549.1	1.81	1.85	1.87	1.78	1.42	1.84
17	324.0	*	*	1.67	*	*	1.01	*	*
18	3418.2	*	*	1.86	*	*	1.99	*	*
19	2626.5	*	*	1.81	*	*	1.89	*	*
20	561.3	*	*	1.81	*	*	1.22	*	*
21	960.8	*	*	1.77	*	*	1.43	*	*
22	2066.4	1008.0	218.8	1.42	1.85	1.85	0.94	1.70	1.61
23	1568.2	*	*	1.85	*	*	1.35	*	*
24	646.2	*	*	1.83	*	*	1.76	*	*
25	457.3	*	*	1.85	*	*	1.75	*	*
26	608.7	752.8	577.4	1.86	1.86	1.85	1.94	1.99	1.84
27	982.2	*	*	1.82	*	*	1.49	*	*
28	475.7	*	*	1.87	*	*	1.95	*	*
29	331.3	*	*	1.89	*	*	2.47	*	*
30	735.9	*	*	2.08	*	*	1.23	*	*
31	3113.3	335.8	477.6	1.93	1.62	1.89	1.84	1.63	2.16
32	1042.9	*	*	1.86	*	*	1.99	*	*
33	241.6	617.4	*	1.89	1.85	*	2.29	1.33	*
34	604.3	929.0	878.9	1.83	1.82	2.42	1.74	1.49	1.96
35	713.4	431.4	330.4	1.90	1.88	1.89	1.69	1.85	2.16
36	205.3	260.9	186.9	1.88	1.91	1.93	1.99	1.86	2.67
37	742.2	*	*	1.87	*	*	2.23	*	*
38	186.6	1139.1	409.4	1.92	1.81	1.89	2.32	1.48	1.87
39	550.9	*	*	1.78	*	*	1.48	*	*
40	980.3	*	*	1.85	*	*	1.93	*	*

ADN= Ácido desoxirribonucleico; ng= nanogramos; μl= microlitro; * Pacientes que se perdieron durante el seguimiento, de los cuales no se obtuvieron más datos.

Anexo 10. Cuantificación y relación de pureza del ADN (Continuación).

ID	Concentración de ADN ng/μl			Relación 260/280			Relación 260/230		
	Basal	3 m	6 m	Basal	3 m	6 m	Basal	3 m	6 m
41	546.3	1574.5	*	1.85	1.80	*	1.80	1.30	*
42	2014.6	905.4	*	1.76	1.81	*	1.30	1.59	*
43	1075.0	756.6	449.5	1.85	1.76	1.83	1.95	1.20	1.56
44	380.4	*	*	1.79	*	*	1.38	*	*
45	401.7	901.7	*	1.87	1.86	*	1.65	1.98	*
46	225.6	396.1	*	1.67	1.83	*	0.88	1.53	*
47	1207.5	*	*	1.82	*	*	1.47	*	*
48	984.5	*	*	1.74	*	*	1.09	*	*
49	1878.5	*	*	1.96	*	*	1.31	*	*
50	136.3	*	*	1.89	*	*	1.36	*	*
51	681.0	*	*	1.79	*	*	1.35	*	*
52	516.8	*	*	1.83	*	*	1.51	*	*
53	101.4	*	*	1.83	*	*	0.99	*	*
54	1117.2	*	*	1.79	*	*	1.30	*	*
55	1712.5	*	*	1.61	*	*	0.87	*	*

ADN= Ácido desoxirribonucleico; ng= nanogramos; μl= microlitro; * Pacientes que se perdieron durante el seguimiento, de los cuales no se obtuvieron más datos.

Anexo 11. Definición operacional de las variables.

Dependiente	Tipo	Operacionalización
Infección y tipo de VPH-AR	Categórica y nominal	Presencia o ausencia VPH-16, VPH-18 y/u otro, en la visita basal y en las subsecuentes
Independiente		
Edad	Cuantitativa y continua	Años cumplidos en visita basal
Sexo	Categórica y dicotómica	Hombre/Mujer
Categoría de transmisión VIH	Categórica y dicotómica	HSH/Heterosexual
Tipo de TARc	Cualitativa y categórica	Familia de antirretroviral administrado (ITINN+2ITIN, 2ITIN+II, 2ITIN+II+IFC)
Tiempo de infección VIH/SIDA	Cuantitativa y continua	Días desde el diagnóstico VIH/SIDA hasta la inclusión en el estudio
CDC	Categórica y ordinal	SIDA/NO SIDA
Consumo de tabaco	Categórica	Si/No
Consumo de alcohol	Categórica	Si/No
Linfocitos CD4+	Cuantitativa y continua	No. de células/ μ l
CV-VIH	Cuantitativa y continua	No. de copias virales/ml Log_{10} copias/ml
Leucocitos totales	Cuantitativa y continua	No. de células en miles/ μ l
Linfocitos totales	Cuantitativa y continua	No. de células por μ l
Plaquetas	Cuantitativa y continua	No. de células en miles/ μ l
VDRL	Categórica y dicotómica	Positivo/Negativo
Vacuna VPH	Categórica y dicotómica	Si/No
MB-VIH	Cualitativa	Úlceras recurrentes, leucoplasia vellosa, LB-VPH, candidiasis bucal, secundarismo sifilítico, sarcoma de Kaposi bucal

Anexo 12. Presentación oral en el 5° Congreso Internacional de la AMPMB, Colegio. León, Gto., 2018.

UNAM ENES León y la Asociación Mexicana de Patología y Medicina Bucal A.C.

Congreso Internacional de la AMPMB Colegio

A: Paulina Fernández Dueñas, Gabriela Anaya Saavedra, Marcos Agustín Muñiz Lino, Itzel Castillejos García, Florentino Badial Hernández, Velia Aydeé Ramírez Amador.

Por la presentación del trabajo cuyo título es: **Prevalencia de infección por VPH de alto riesgo en individuos con infección por VIH/SIDA, antes de la terapia antirretroviral combinada.**

Por su participación en el 7° Congreso Internacional de la AMPMB Colegio realizado en la ENES León del 3 al 6 de octubre del 2018

Valor curricular 20 horas crédito

ENES UNAM UNIDAD LEÓN

Asociación Mexicana de Patología y Medicina Bucal

Consejo Mexicano de Patología y Medicina Bucal

Dra. Saray Aranda Romo
Presidente AMPMB

Dr. Gerardo Meza García
Presidente COMPYMB

Dra. Laura Susana Acosta Torres
Directora UNAM ENES León

Anexo 13. Presentación de póster en la 10th IAS Conference on HIV Science. CDMX, 2019.



TUPEB182

High risk human papillomavirus oral infection in people with HIV/AIDS, before and after combined antiretroviral therapy initiation

P. Fernández-Dueñas¹, G. Anaya-Saavedra¹, M. Muñoz-Lino¹, F. Badial-Hernández², V. Ramírez-Amador¹

¹Universidad Autónoma Metropolitana - Xochimilco, Oral Pathology and Oral Medicine Postgraduate Program, Mexico City, Mexico, ²Clinica Especializada Condesa Iztaopala, Mexico City, Mexico

BACKGROUND: The incidence of oral and oropharyngeal high risk human papillomavirus (HR-HPV) infection has increased among HIV/AIDS patients in the post-cART (combined antiretroviral therapy) era; it has been also described a higher susceptibility to HR-HPV persistence. The aim of the present study was to assess the prevalence, incidence, persistence and/or clearance of oral and oropharyngeal HR-HPV infection among treatment-naive HIV/AIDS subjects at baseline and at three-month visit after cART.

METHODS: Longitudinal, observational, and analytical study performed in a cohort of HIV/AIDS subjects in Mexico City (February 2018-August 2018). The study was approved by institutional committees. Demographic and clinical data were registered. At the baseline and three-month visits, an oral examination and oropharyngeal rinse were collected using 10 ml Scope[®] mouthwash. DNA was obtained, quantified and analysed by PCR reactions using HPV-L1 consensus primers (GP5+/GP6+), HPV-LCR and HPV-E6 regions for specific HPV-16 and HPV-18 (LCR7450F/LCR813R, F7405/R165, F240/R419 and HZ30/E65'). The statistical analysis was performed with SPSS v.22 software.

RESULTS: Fifty-five HIV/AIDS individuals were included, 52/94.5% men, median age: 27 (Q₁-Q₃: 24-35) years, with a median time of HIV-diagnosis of 30 (Q₁-Q₃: 13-114) days.

The median CD4+ count was 234 (Q₁-Q₃: 108.5-372) cell/mm³, and a mean Log₁₀ viral load of 4.7 (Q₁-Q₃: 4.3-5.3) copies/ml. HPV and HR-HPV prevalence was 31% and 9.1% (HPV-18: 5.4%, HPV-16: 3.7%), respectively.

The three-month overall HPV-incidence was 11.8% (HR-HPV: 5.9%), HPV persistence and clearance were low (< 6%). The prevalence of HPV-oral lesions was 7.3%, none malignant.

CONCLUSIONS: Although overall HPV-prevalence was relatively high in HIV/AIDS treatment-naive individuals, the HR-HPV infection was low, similarly to the values observed at three-month evaluation, when the incidence and persistence of HR-HPV infection were still low. Additionally, it is essential to emphasize the lack of association of HPV and HR-HPV infection with the presence and development of HPV-oral lesions.




IAS 2019

10TH IAS CONFERENCE ON HIV SCIENCE
Mexico City, Mexico 21-24 July 2019

ABSTRACT
BOOK




Anexo 14. Presentación de póster en la 10th IAS Conference on HIV Science. CDMX, 2019.

TUPEB182



HIGH RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS ORAL INFECTION IN PEOPLE WITH HIV/AIDS, BEFORE AND AFTER COMBINED ANTIRETROVIRAL THERAPY INITIATION

P. Fernández-Dueñas¹, G. Anaya-Saavedra¹, M. Muñoz-Lino¹, F. Badial-Hernández², V. Ramírez-Amador¹
¹Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, Oral Pathology and Oral Medicine Postgraduate Program, Mexico City, Mexico;
²Clinica Especializada Condesa Iztapalapa, Mexico City, Mexico

BACKGROUND

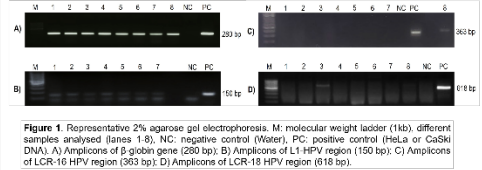
Recent studies have reported an increased prevalence and incidence of oral HPV among HIV/AIDS individuals, in contrast with the general population, especially high-risk HPV (HR-HPV)¹⁻³. A higher susceptibility to HR-HPV persistence in these individuals has been described^{1,2}, as well as an increased risk to develop several malignancies including oropharyngeal cancer^{4,5}.

OBJECTIVE

The aim of the present study was to assess the prevalence, incidence, persistence and/or clearance of oral and oropharyngeal HR-HPV infection among treatment-naive HIV/AIDS subjects at baseline and three-month visit after combined antiretroviral therapy (cART) initiation.

METHODS

A longitudinal, observational and analytical study was performed in a cohort of HIV/AIDS subjects in Mexico City (February 2018 - August 2018), approved by institutional committees. Demographic and clinical data were registered at baseline using clinical charts. Also, at baseline and at three-month visits, the subjects underwent a systematic oral examination and an oropharyngeal rinse was collected using 10 ml of Scope[®] mouthwash (Procter & Gamble) for 30 seconds. Oral lesions were diagnosed according pre-established criteria, using exfoliative cytology and biopsy when necessary. Genomic DNA was obtained, purified, quantified and analyzed by PCR reactions. As it is shown in the figure 1, to assess the DNA integrity, a fragment for the β -globin gene was amplified; consensus primers (GP5+/GP6+) were used for the HPV-L1 region; also, specific primers (LCR7450F/LCR813R, F7405/R165, F240/R419 and HZ30/E65⁷) were used for HPV-LCR and HPV-E6 regions from HPV-16 and HPV-18. The statistical analysis was performed with SPSS v.22 software.



RESULTS

Fifty-five HIV/AIDS individuals were included, 52/94.5% men, median age 27 (Q₁-Q₃: 24-35) years, with a median time of HIV-diagnosis of 30 (Q₁-Q₃: 13-114) days. At baseline, the median CD4+ count was 234 (Q₁-Q₃: 108.5-372) cell/mm³, and the median Log₁₀ viral load of 4.7 (Q₁-Q₃: 4.3-5.3) copies/ml (Table 1). HPV and HR-HPV infection was found in 17/31% and 5/9.1% (HPV-18: 5.4%, HPV-16: 3.7%) respectively.

Table 1. Baseline characteristics in 55 treatment-naive HIV/AIDS subjects.

	HPV + (n=17) n (%)	HPV - (n=38) n (%)	Total (n=55) n (%)	P
Sex				
Men	16 (94.1)	36 (94.7)	52 (94.5)	1.000*
Women	1 (5.9)	2 (5.3)	3 (5.5)	
Mid age (Q₁-Q₃) (years)	27 (24-36)	27 (24-35)	27 (24-35)	0.559*
Tobacco use				
Yes	10 (58.8)	13 (34.2)	23 (41.8)	0.139*
No	7 (41.2)	25 (65.8)	32 (58.2)	
HIV-transmission category				
MSM	13 (76.5)	26 (68.4)	39 (70.9)	0.750*
Heterosexual	4 (23.5)	12 (31.6)	16 (29.1)	
Clinical stage				
AIDS (A3, B3, C1, C2, C3)	10 (58.8)	18.0 (50.0)	28 (52.9)	0.441*
No AIDS (A1, A2, B1, B2)	7 (41.2)	18.0 (50.0)	25 (47.1)	
Mid CD4+ (Q₁-Q₃) cells/mm³	231 (82.5-382)	251.5 (130.2-372)	234 (108.5-372)	0.594*
Mid VL-VIH (Q₁-Q₃) copies/ml	65,084 (24,723-251,526)	51,419 (14,061-197,859)	51,419 (21,238-217,177)	0.453*
Mid time HIV-dx (Q₁-Q₃) (days)	29 (10-383)	30 (19-100)	30 (13-114)	0.662*

Seventeen (31%) subjects completed the three-month follow-up, with an overall HPV-incidence of 11.8%, 5.9% corresponding to HPV-16. HPV-persistence was observed in one case (low risk-HPV 5.9%), and HPV-clearance in one individual (5.9%) (Table 2). The prevalence of HPV-oral lesions was 4/7.3%, 3 subjects presented multifocal epithelial hyperplasia and in single one observed verruca vulgaris. We did not find any case of potentially malignant lesions or oral cancer.

Table 2. Longitudinal pattern of oral HPV-infection in a cohort of HIV/AIDS subjects.

	Baseline (n=55) n (%)	Three-month visit (n=17) n (%)
HPV+	17 (31.0)	3 (17.6)
Incident infection	N/A	2 ^a (11.8)
Persistence	N/A	1 (5.9)
HPV-	38 (69.0)	14 (82.4)
Clearance		1 (5.9)

^aOne subject presented high risk human papillomavirus infection (HPV-16). N/A. Does not apply



Figure 2. Representative examples of multifocal epithelial hyperplasia (a) affecting upper labial mucosa, (b) located on lower labial mucosa.

CONCLUSIONS

Although overall HPV-prevalence was relatively high in HIV/AIDS treatment-naive individuals, the HR-HPV infection was low, similarly to the values observed at three-month evaluation, when the incidence and persistence of HR-HPV infection were still small. Additionally, it is essential to emphasize the lack of association of HPV and HR-HPV infection with the presence and development of HPV-oral lesions.

REFERENCES

- Mooji S, Bood H, Spaknijder A, et al. Oral human papillomavirus infection in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS*. 2013; 27:2111-2128.
- Beachler D, Sugar E, Margolick J, et al. Risk Factors for Acquisition and Clearance of Oral Human Papillomavirus Infections Among HIV-Infected and HIV-Uninfected Adults. *Am J Epidemiol*. 2015; 181:40-50.
- Shiboski C, Lee A, Chen H, Webster-Cyriaque J, et al. Human papillomavirus infection in the oral cavity of HIV patients is not reduced by initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016;30:1573-1582.
- Beachler D and D'Souza G. Oral HPV infection and head and neck cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*. 2013; 25(8):503-510.
- Mooji S, Bood H, Spaknijder A, et al. Six-Month Incidence and Persistence of Oral HPV Infection in HIV-Negative and HIV-Infected Men Who Have Sex with Men. *PLoS ONE*. 2014; 9(6):e98955.

Anexo 15. Presentación oral en The 8th World Workshop on Oral Health and Disease in AIDS. Bali, Indonesia, 2019.

NO SKP :SKP-I/590/PB PDGI/III/2019

The 8th World Workshop on Oral Health and Disease in AIDS



Certificate
Is awarded to

Paulina Fernández-Dueñas, Gabriela Anaya-Saavedra, Marcos Muñiz-Lino,
Itzel Castillejos-García, Florentino Badial-Hernández, Velia Ramírez-Amador

As
Oral Presentation Speaker
Main Lecture

The Trans Resort Bali Indonesia, 13-15th September 2019



816782102
SKP = 4.0



Prof. Anwar R. Tappuni, BDS, LDSRCS, Ph.D, MRACD (OM)
Chair of The International Organizing Committee



Irna Sufiawati, drg, Sp.PM (K), Ph.D
Chair of The Local Organizing Committee

