

# Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano en una cohorte de Bogotá, D.C., Colombia

## Natural history of the infection of the human papillomavirus in a cohort of Bogotá, D.C., Colombia

Mónica Molano<sup>1</sup>, Héctor Posso<sup>1</sup>, Fabián Méndez<sup>1</sup>, Raúl Murillo<sup>1</sup>, Adriaan Van den Brule<sup>2</sup>, Margarita Ronderos<sup>1</sup>, Álvaro Muñoz<sup>1</sup>, Chris Meijer<sup>2</sup>, Nubia Muñoz<sup>1</sup>, \*Grupo de estudio del VPH<sup>1</sup>

\*Grupo de estudio del VPH: Mauricio González, Joaquín Luna, Gilberto Martínez, Edmundo Mora, Gonzalo Pérez, José María Fuentes, Sandra Tovar, Constanza Gómez, Eva Klaus, Constanza Camargo, Cecilia Tobón, Teodolinda Palacio, Carolina Suárez, Claudia Molina.

<sup>1</sup> Subdirección de Investigaciones, Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

<sup>2</sup> Department of Pathology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

La doctora Mónica Molano obtuvo una beca de Colciencias. El proyecto fue financiado por la Subdirección de Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia; Vrije Universiteit Medical Center, Department of Pathology, The Netherlands, y la International Agency for the Cancer Research (IARC), Lyon, Francia.

## Resumen

**Objetivo:** Describir la prevalencia, incidencia y persistencia de infecciones cervicales por virus del papiloma humano (VPH), *C. trachomatis* y sus factores de riesgo en mujeres de una cohorte en Bogotá, Colombia.

**Materiales y métodos:** Se revisaron 6 artículos publicados de una cohorte de 1.845 mujeres bogotanas con edades entre 13 y 85 años, con citología normal y seguimiento de 5 años.

**Resultados:** La prevalencia de infección por VPH fue 14,9%. Los virus de alto riesgo fueron tres veces más comunes que los de bajo riesgo (9,0%/3,2%). La mayor prevalencia se observó en menores de 20 años (26%). Para tipos de bajo riesgo, la mayor prevalencia fue en mayores de 55 años (7,6%). La incidencia de infección por VPH fue de 6,2 por 100 mujeres-año, 5,0 para los de alto riesgo y 2,0 para los de bajo riesgo. Siete por ciento de las infecciones prevalentes e incidentes aún estaban presentes a los 5 años de seguimiento.

La eliminación de la infección por VPH16 fue más lenta que la de tipos de bajo riesgo (RR=0,47; IC95%, 0,32 a 0,72) e infecciones por uno o múltiples tipos virales tuvieron tasas de eliminación similares.

La prevalencia de infección por *C. trachomatis* fue 5,5%, con un pico en mujeres menores de 20 años (8,1%). Su principal factor de riesgo fueron infecciones múltiples por VPH (OR=2,8; IC95%, 1,2 a 6,0). 94% de las mujeres habían eliminado la infección a los 4 años de seguimiento. Las serovariantes del grupo B y el C tuvieron tasas de eliminación más lentas que el grupo intermedio (RR=0,4; IC95%, 0,1 a 0,9).

### Correspondencia:

Mónica Molano, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia  
Calle 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia. - Teléfono: (571) 334 0959, fax: (571) 3341360  
Correo electrónico: [mmolano@ncancerologia.gov.co](mailto:mmolano@ncancerologia.gov.co)

Recibido: 6/09/05; aceptado: 12/11/05

**Conclusión:** El estudio de la historia natural de la infección por VPH y *C. trachomatis* en un país en desarrollo contribuye significativamente al conocimiento biológico, clínico y epidemiológico de estos agentes. La prevalencia y la incidencia de VPH por tipos específicos y por edad es información necesaria para plantear nuevas estrategias de prevención del cáncer cervicouterino mediante el desarrollo de vacunas contra VPH, las cuales se encuentran en fase de evaluación en Colombia y otros países.

**Palabras clave:** papillomavirus humano, *Chlamydia trachomatis*, Colombia, estudios de seguimiento, historia natural, estudios de cohortes.

## Abstract

**Objective:** To describe the prevalence, incidence and persistence of HPV and *C. trachomatis* infections and its risk factors in a cohort of Colombian women with normal cytology.

**Materials and methods:** Review of 6 articles published on a cohort of 1,845 women with normal cytology aged 13-85 years and who were followed for five years.

**Results:** The overall HPV-DNA prevalence was 14.9%. High risk types (HR) were 3 times more prevalent than low risk (LR) types (9.0%/3.2%). Women younger than 20 (26%) showed the highest HPV prevalence. There was a second peak of infection in women aged 55 years or more (13.2%). For LR types the highest prevalence was in women aged 55 years and older (7.6%). The HPV incidence was 6.2 per 100 women-years, 5.0 for HR types and 2.0 for LR types and the HPV persistence analysis showed that only 7% of the prevalent and incident infections were still present after 5 years of follow up. HPV16 had a significantly lower clearance rate than LR types (RR 0.47; 95%CI 0.32-0.72) and single and multiple HPV types had similar clearance rates.

The overall prevalence of *C. trachomatis* was 5.4% and it peaked in women younger than 20 (8.1%). The main associated risk factor was HPV multiple infections (OR 2.8, 95%CI 1.2-6.0). The persistence analysis showed that 94% of the women cleared the infection at 4 years of follow up, and serovars of Group B and C showed a decreased clearance rate compared to serovars of intermediate group (RR=0.4, 95%CI 0.1-0.9).

**Conclusion:** Studying the natural course of HPV and *C. trachomatis* infections in a developing country contributes to the biological, clinical and epidemiological knowledge of these agents. Information about prevalence and incidence of HPV by type and age group is necessary for planning preventive strategies for cervical cancer based on HPV vaccines which are currently under evaluation in Colombia and other countries.

**Key words:** human papillomavirus, *Chlamydia trachomatis*, Colombia,, natural history, cohort studies.

## Introducción

El cáncer de cuello uterino es el segundo en frecuencia en mujeres de todo el mundo después del cáncer de seno. Cada año hay aproximadamente 437.000 casos nuevos de cáncer invasivo y más de 200.000 muertes, 79% de las cuales ocurren en países en desarrollo. Las tasas de incidencia varían ampliamente de acuerdo con la distribución geográfica, con las mayores tasas en África, Latinoamérica y algunas poblaciones de Asia. En Colombia, la incidencia de cáncer cervical es alta (23 por 100.000) y el cáncer de cuello uterino es, también, la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres en edad reproductiva.

El virus del papiloma humano (VPH) es el principal factor de riesgo asociado con el desarrollo de lesiones cervicales de alto grado y cáncer de cuello uterino (1, 2). Sin embargo, la infección por VPH es principalmente un fenómeno transitorio que puede llevar a la aparición de lesiones de bajo y alto grado que, en su mayoría, regresan espontáneamente. Algunos estudios de cohorte sugieren que cerca de 10 a 20% de las mujeres infectadas por VPH eventualmente progresarán a lesiones intraepiteliales de alto grado (3-5).

Aunque los porcentajes de regresión, persistencia y progresión varían de acuerdo con el grado de la lesión, aún no se conocen bien los mecanismos ni los factores que hacen que una lesión regrese, persista o progrese hacia cáncer cervical. La presencia del VPH es así una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de neoplasia cervical; otros factores del virus, del huésped y del ambiente parecen estar involucrados en la oncogénesis cervical (1).

Las acentuadas diferencias geográficas en la incidencia de cáncer cervical no son sólo el resultado de diferencias en los programas de tamizaje, sino también de diferencias en la exposición a diferentes factores de riesgo. Para identificar los factores determinantes de la infección por VPH y los asociados con la persistencia viral y con la progresión a lesiones intraepiteliales cervicales, el Instituto Nacional de Cancerología, en colaboración con la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), inició un estudio de cohorte en Bogotá, Colombia, a comienzos de los noventa sobre la historia natu-

ral de la infección por VPH, su papel y el de otros cofactores en el desarrollo de cáncer cervical, en un grupo de 2.200 mujeres con bajos ingresos. En el desarrollo de este estudio, se ha dado especial atención al papel de los factores del virus, como el tipo y la carga viral, al uso de anticonceptivos orales y a la infección por otros agentes de transmisión sexual como *Chlamydia trachomatis*.

En este reporte se presenta una revisión y una descripción de los principales resultados publicados en el desarrollo del proyecto mencionado, con enfoque en la incidencia de la infección por VPH, y la prevalencia y la persistencia de la infección por VPH y por *C. trachomatis*, incluida la revisión de los factores de riesgo y determinantes, en mujeres con citología normal.

## Materiales y métodos

Se revisaron 6 artículos publicados en revistas internacionales indexadas, sobre la prevalencia, la incidencia y la persistencia de la infección por VPH y *C. trachomatis* en mujeres con citología normal (6-11), en el desarrollo del proyecto "Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano su papel y el de otros cofactores en el desarrollo de cáncer de cuello uterino en una cohorte de Bogotá, Colombia".

## Descripción de la población y diseño del estudio de cohorte

Entre noviembre de 1993 y noviembre de 1995, el Instituto Nacional de Cancerología realizó un censo en cuatro centros de salud en Bogotá. Se identificaron al azar 2.000 mujeres con edades entre los 18 y los 85 años fueron invitadas a participar en el estudio. Además, se incluyeron en el estudio 200 mujeres en edades entre los 13 y 17 años que asistían a Profamilia para recibir orientación sexual. Inicialmente, todas las mujeres respondieron un cuestionario detallado y asistieron a una consulta ginecológica en la que se les realizó un cepillado cervical para hacer análisis citológico y para detectar infecciones por VPH y *C. trachomatis*. También se tomó una alícuota de 10 ml de sangre para hacer análisis de anticuerpos.

Los comités de ética y de investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología y de la IARC

aprobaron el protocolo del estudio y se obtuvo consentimiento escrito de todas las participantes.

Los criterios de exclusión para las mujeres adultas fueron: sospecha de embarazo, historia de histerec-tomía parcial o total, historia de lesión uterina (pre-maligna o maligna), trastornos mentales, epilepsia, trastornos tiroideos, artritis reumatoide, colagenosis, hipertensión o enfermedad del corazón en tratamiento, diabetes, uso actual de antibióticos, de tranquilizantes o de antidepresivos. En el estudio, también se incluyeron las adolescentes en embarazo.

De las 2.200 mujeres invitadas a participar, 53 se rehusaron, 8 no se consideraron elegibles (enfermedad mental, histerec-tomía, historia de lesión uterina), 29 no tuvieron especímenes celulares para la detección de VPH y *C. trachomatis*, 101 fueron beta-globina negativas (indicativo de pobre calidad de ADN) y 14 no respondieron el cuestionario epidemiológico. Finalmente, se incluyó en el estudio el 90,7% (1.995) y, de éstas, 1.845 tuvieron citología normal (6). El seguimiento consistió en una visita cada 6 a 9 meses, hasta diciembre de 2000 o cuando se obtuviera un diagnóstico de CIN III (neoplasia intracervical); en cada visita se diligenció un cuestionario corto y se obtuvo un raspado cervical para realizar análisis citológico y detección de VPH y *C. trachomatis*, de la misma forma como se hizo en la primera visita.

Los resultados sobre VPH y *C. trachomatis* no se conocieron durante el seguimiento y no influyeron en el manejo clínico (7, 8). Las mujeres que presentaron alguna anormalidad en la citología en la línea de base o durante el seguimiento se remitieron para colposcopia. En el protocolo inicial se determinó que únicamente a las mujeres que tuvieran diagnóstico de CIN III se les debía tomar biopsia confirmatoria y debían recibir el tratamiento adecuado; sin embargo, este protocolo se modificó cuando se modificó el sistema Bethesda.

### Recolección de las muestras y procesamiento

Las muestras se procesaron según el método descrito por De Roda *et al.* Se practicó un cepillado cervical, el cual se colocó en un tubo que contenía 5 ml de solución salina fosfato (PBS IX) más tiomerosal al

0,05%. Las células se desprendieron con vórtex y se centrifugaron a 3.000g por 10 minutos. El precipitado celular se resuspendió en 1 ml de solución tampón 10 mM Tris-HCl, pH 8,3, y se almacenó a -70°C hasta su uso. Para el análisis, se usó una alícuota de 100 µl, la cual se hirvió durante 10 minutos a 100°C, se colocó en hielo por 2 minutos y se centrifugó por 1 minuto a 3000g. Se tomaron 10 µl de esta alícuota para el análisis por PCR (12).

*Detección de VPH por PCR.* La detección del VPH se realizó mediante el uso de los iniciadores GP5+/GP6+ que amplifican para un fragmento de 140 pb y por medio del inmunoensayo enzimático (EIA) para la tipificación de 37 tipos diferentes de VPH (13-15). En resumen, a las muestras positivas para VPH genérico, se les realizó un análisis específico de grupo, usando una mezcla de sondas para VPH de alto y bajo riesgo. La mezcla de sondas de alto riesgo consistió de oligosondas específicas para VPH16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. La mezcla de sondas de bajo riesgo se hizo con oligosondas específicas para VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, VPH82 (MM4), VPH 83 (MM7), VPH 84 (MM8), Iso39, VPH 71 (CP8061), CP6108, VPH 81 (CP8304), VPH 26, 34, 53, 54, 55, 57, 61, 70, 72, 73. Las muestras positivas para estos grupos se analizaron en otro EIA usando oligosondas específicas para cada uno de los 37 tipos de VPH. Durante el estudio se desarrolló la técnica de *Reverse Line Blot* (RLB) para la identificación de los 37 tipos virales en un solo ensayo; esta técnica se validó con los resultados del EIA (16) y se usó para la tipificación de algunas muestras durante el seguimiento.

*Detección de plásmido endógeno de C. trachomatis por PCR.* La detección de *C. trachomatis* se hizo como se describió previamente (17). Para la amplificación por PCR, se usaron los iniciadores específicos Bio PL6.1 y PL6.2 dirigidos a un plásmido endógeno de *C. trachomatis*. La PCR consistió de un paso de desnaturalización del ADN a 95°C por 4 minutos, seguida de 40 ciclos de amplificación usando un termociclador PE 9600 (Perkin Elmer, USA).

Los productos de PCR biotinilados se detectaron mediante el uso de un inmunoensayo enzimático (14,15). En este ensayo, para definir el punto de corte, se usó tres veces la media de la densidad óptica (DO) de los controles negativos. Como controles

positivos se usaron diluciones de *C. trachomatis* L2 ADN (18), con un nivel de sensibilidad de 0,01 a 0,1 unidades formadoras de inclusiones (IFU).

**Tipificación de *C. trachomatis* usando un ensayo VD2-PCR-RLB.** Se desarrolló una VD2-PCR anidada para amplificar la región VD2 del gen *omp1* de *C. trachomatis*, como se describió previamente (19). Para este ensayo, se usaron dos pares de iniciadores para amplificar un segmento de 220 bp y 166 bp, respectivamente. Para la primera VD2-PCR de *C. trachomatis* se usaron los iniciadores externos MC-TV2S 5'-GTATTYTGTACAYTRGGAGCM-3' bio y MCTV2AS 5'-CCYCARTCCASAYAGCTGC-3' y, para la PCR interna, el MCTV2N 5'-AGGAAAYT-CNGCWTCYTTCAA-3' bio y el MCTV2AN 5'-CTGCNCGAGCNCCNACYCT-3'. Las condiciones de amplificación para ambas PCR fueron descritas previamente (19); resultaron en productos de VD2-PCR biotinilados que se usaron para realizar la tipificación de 9 variantes serológicas de *C. trachomatis* mediante el desarrollo de un ensayo de RLB.

El ensayo de RLB se desarrolló como se describió previamente (16, 19, 20). Para este, se diseñaron 9 diferentes sondas de oligonucleótidos con un grupo amino en la posición 5' para identificar 9 variantes serológicas de *C. trachomatis* (Ba, D, E, F, G, H, I, J y K); estas sondas se unieron covalentemente a una membrana de Biodyne C en líneas paralelas usando un equipo *miniblotter*. La membrana se removió del *miniblotter*, se rotó 90°C y se colocó de nuevo en éste, en el que se sembraron perpendicularmente a las sondas 10 µl de cada producto de PCR biotinilado VD2-PCR. La hibridación se llevó a cabo y se visualizó con el conjugado estreptovidina-peroxidasa seguida por la detección con el sustrato ECL.

## Métodos estadísticos

Para el análisis de prevalencia de la infección por VPH o *C. trachomatis* y de los factores de riesgos asociados, se computaron *odds ratio* (OR) e intervalos de confianza del 95% mediante modelos de regresión logística no condicionales; se consideraron las infecciones por VPH o *C. trachomatis* como variables dependientes y los diferentes factores de riesgo como variables independientes. Se realizaron análisis ajustados por edad y multivariados. Los modelos incluyeron la edad (<20, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44,

45-54, 55 o más), el nivel educativo (bajo, medio, alto), el número de compañeros sexuales regulares (1, 2, 3 o más), embarazos (0, 1-2, 3 o más), edad de la primera relación sexual (menos de 17, 17-19, 20 o más años), uso de anticonceptivos orales (alguna vez o nunca), uso de condón (alguna vez o nunca) y hábito de fumar (alguna vez o nunca) (6, 9).

En el análisis de seguimiento, la fecha de eliminación de la infección se definió como el tiempo medio del intervalo entre un examen positivo para VPH o *C. trachomatis* y uno negativo. La función de supervivencia, que describe la probabilidad de que una infección por VPH o *C. trachomatis* se haya eliminado en función del tiempo, se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. Se utilizó la regresión de Cox para estimar los riesgos relativos (RR) ajustados por edad y los intervalos de confianza del 95% asociados a la eliminación de la infección por VPH o *C. trachomatis* de acuerdo con diferentes factores de riesgo (7, 8).

Finalmente, la incidencia de VPH se estimó por tiempo-persona durante el periodo de seguimiento. La incidencia por tipos de alto y bajo riesgo según la edad se calculó como el número de casos nuevos de infección por mujeres año observados en intervalos de cinco años; el riesgo acumulado de adquirir una nueva infección por VPH se estimó mediante el método de Kaplan-Meier, asumiendo que las infecciones ocurrieron en el tiempo medio del intervalo entre el último examen negativo y el primer examen positivo. Para determinar los factores de riesgo para infecciones incidentes se usaron pares de visitas como unidades de medición y se aplicó regresión logística. La inferencia se basó en métodos estadísticos sólidos (10). Se utilizó el paquete estadístico STATA para hacer todos los análisis estadísticos (6-11).

## Descripción de resultados publicados

### Análisis de prevalencia

#### *Características de la población de estudio*

En el análisis de prevalencia de infección por VPH se incluyeron 1.845 mujeres con citología normal en la línea de base. Para el análisis de *C. trachomatis*, se incluyeron 1.843 mujeres debido a

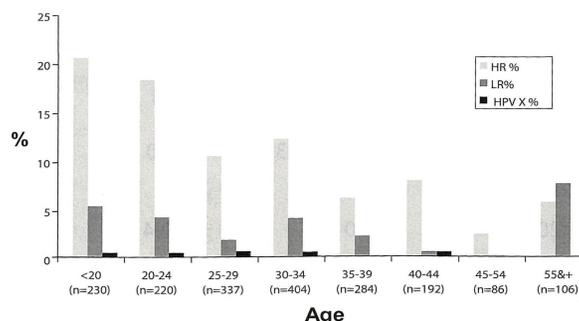
que 2 no tuvieron suficiente material biológico. Las características de la población de estudio se resumen en la **tabla 1**. La mayoría de las mujeres tenía edades entre los 25 y los 34 años (media, 32 años), 40% tenían un nivel de educación medio, 34,3% tuvieron su primera relación sexual antes de los 20 años y el 74% reportó un solo compañero sexual a lo largo de su vida. El método anticonceptivo más utilizado fue el DIU (56%), seguido por los anticonceptivos orales (46,3%) y el condón (33,5%). Un tercio de las mujeres reportaron haber fumado alguna vez (6).

### Prevalencia de la infección por VPH y factores de riesgo

La prevalencia de infección por VPH fue de 14,9% y se detectaron 32 tipos diferentes. Nueve por ciento de las mujeres fueron infectadas por tipos de alto riesgo, 3,2% por tipos de bajo riesgo, 2,3% presentaron infecciones por ambos tipos al mismo tiempo, los cuales se agruparon junto con los tipos de alto riesgo en los análisis, y 0,4% presentaron infecciones por tipos indeterminados (6).

La mayor prevalencia de infección por VPH se presentó en mujeres menores de 20 años (26%) y la menor entre los 45 y los 54 años (2,3%). En mujeres mayores de 55 años se observó un ligero aumento en la prevalencia (13,2%). La prevalencia de infección por tipos de alto riesgo según la edad fue similar a la prevalencia general; el mayor pico se observó en menores de 20 años (20,4%) y el menor, entre 45 y 54 años (2,3%). Para tipos de bajo riesgo se observó una mayor prevalencia en mujeres mayores de 55 años (7,6%) (**figura 1**).

El 70,3% de las mujeres positivas para VPH presentó infecciones por un solo tipo viral. Los tipos de alto riesgo más comunes fueron el VPH16 (16,3%), 58 (6,2%), 56 (3,6%), 18 (0,3%) y 51 (2,9%). Los tipos de bajo riesgo más frecuentes fueron el VPH81 (CP8304) (3,6%), 42 (2,5%), 40 (1,9%) y 70 (1,4%). En 29,7% de las mujeres positivas para VPH, se detectaron infecciones por múltiples tipos virales. Las mujeres menores de 25 años tuvieron mayores prevalencias de infección múltiple (9,6%) que las mayores de 35 años (1,9%). Los tipos 35, 43, 44 y CP6108 se detectaron únicamente en infecciones múltiples (6).



**Figura 1.** Prevalencia de infección por VPH de alto y bajo riesgo entre mujeres con citología normal en Bogotá

Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJ, Ronderos M, Franceschi S, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer* 2002;87:324-33. (reproducido con autorización).

Los principales factores de riesgo asociados con la infección por VPH fueron la edad menor de 20 años (OR=4,2; IC95%, 2,1 a 8,3), tener más de tres compañeros sexuales regulares (OR=2,1; IC95%, 1,1 a 4,2) y el uso de anticonceptivos orales (OR=1,4; IC95%, 1,1 a 1,9) (**tabla 2**). Cuando se analizaron los factores de riesgo de acuerdo con patrones de edad específicos, se observó que en menores de 25 años, un alto nivel educacional (OR=2,6; IC95%, 1,1 a 6,1) y los compañeros sexuales casuales (OR=1,7; IC95%, 1,0 a 2,9) predijeron el riesgo de infección por VPH (6). A su vez, la edad menor de 20 años (OR=10,8; IC95%, 3,0 a 38,4) y un alto nivel educacional (OR=2,1; IC95%, 1,0 a 4,5) predijeron el riesgo de múltiples infecciones. Hubo una tendencia protectora con el uso de condón (OR=0,5; IC95%, 0,3 a 0,9) y con un mayor número de embarazos (OR=0,5; IC95%, 0,2 a 1,3) (6).

### Prevalencia de la infección por *C. trachomatis* y factores de riesgo

La prevalencia de infección por *C. trachomatis* fue de 5,5%. La mayor prevalencia se observó en mujeres menores de 20 años (8,1%) y la menor, en mayores de 45 años (1,6%) ( $p=0,011$ ) (11) (**figura 2**).

El principal factor de riesgo asociado con la infección por *C. trachomatis* fue la presencia de VPH. Las mujeres con citología normal e infectadas por VPH tuvieron un mayor riesgo de ser infectadas simultáneamente por *C. trachomatis*

**Tabla 1.** Características de la población de estudio y porcentaje de infecciones por *C. trachomatis* y VPH en Bogotá, Colombia.

	No	% Total	%ADN-C. <i>trachomatis</i>	Porcentaje de mujeres positivas para VPH-ADN		
				% cualquier VPH-ADN	% HR	% LR
Total	1.845/1843*	100	5,5	14,9	11,4	3,2
<b>Edad (años) +</b>						
<20	230	12,4	8,1	26,1	20,4	5,2
20-24	220	11,8	6,5	22,7	18,2	4,1
25-29	337	18,1	3,6	12,7	10,4	1,8
30-34	404/403*	21,7	7,9	16,6	11,9	4,2
35-39	284	15,3	4,2	8,1	6,0	2,1
40-44	192/191*	10,3	3,8	8,1	7,8	0,5
45-54	86	4,6	1,1	2,3	2,3	0,0
>55	106	5,7	1,9	13,2	5,7	7,6
<b>Educación</b>						
baja	659/657*	35,7	5,2	11,7	8,3	3,2
media	740	40,1	5,1	15,5	12,3	2,9
alta	445	24,1	6,5	18,9	14,4	3,6
valores perdidos	1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>Edad a la primera relación sexual</b>						
>20	628	34,0	3,7	11,9	9,1	2,5
17-19	585	31,7	6,3	14,7	10,9	3,4
<16	632/630	34,3	6,5	18,2	14,1	3,6
<b>Número de compañeros sexuales constantes</b>						
1	1.370/1369*	74,3	5,2	14,0	10,9	2,7
2	299/298*	16,2	5,4	17,4	12,7	3,7
3	59	3,2	3,4	22,0	15,2	6,8
valores perdidos	117	6,3	10,3	16,2	11,1	5,1
<b>Compañeros sexuales casuales</b>						
No	1.307/1305*	70,8	5,1	13,8	10,5	2,8
Sí	445	24,1	5,4	18,2	13,9	4,0
Valores perdidos	93	5,0	11,8	15,0	10,7	4,3
<b>Uso de anticonceptivos orales</b>						
nunca	957	51,9	5,5	13,8	10,3	3,0
alguna vez	854/852*	46,3	5,5	16,3	12,4	3,5
uso en el pasado	721/719*	39,1	5,4	15,4	12,0	2,9
uso actual	133	7,2	6,0	21,0	14,3	6,7
valores perdidos	34	1,8	2,9	14,7	14,7	0,0
<b>DIU ( dispositivo intrauterino)</b>						
nunca	779/777*	42,2	5,4	15,8	12,2	3,1
alguna vez	1032	56,0	5,6	14,2	10,7	3,3
uso en el pasado	524	28,4	5,7	14,1	10,5	3,6
uso actual	508	27,6	5,5	14,4	10,8	2,9
valores perdidos	34	1,8	2,9	17,6	14,7	2,9

**Condón**

nunca	1.203	65,2	5,2	13,7	10,2	3,1
alguna vez	618/616*	33,5	6,2	17,5	13,7	3,4
valores perdidos	24	1,3		12,5	8,3	4,1

**Fumar**

nunca	1.343/1341*	72,8	5,3	14,7	11,3	3,0
alguna vez	502	27,2	5,9	15,7	11,6	3,6
Fumador en el pasado	205	11,1	4,9	14,1	9,7	3,9
Fumador actual	297	16,1	6,7	16,8	12,8	3,4

\*1.843 mujeres incluidas en el análisis de *C. trachomatis*

Tipos de alto riesgo: 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 ISO39.

Tipos de bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 82(MM4), 83(MM7), 84(MM8), 71(CP8061), CP6108, 81(CP8304), 54, 55, 57, 61, 70, 72, 73.

+ La información de edad es para 1.859 mujeres para VPH y 1.857 mujeres para *C. trachomatis*.

**Tabla 2.** Factores de riesgo para la detección de VPH-ADN y *C. trachomatis* en mujeres con citología normal

	Positivas para VPH-ADN		C. trachomatis
	n	ORa	ORa
<b>Edad (años)</b>			
<20	60	4,2 (2,1-8,3)	1,8 (0,8-3,9)
20-24	50	3,7 (2,2-6,4)	1,8 (0,8-3,9)
25-29	43	1,6 (1-2,7)	0,7 (0,3-1,6)
30-34	67	2,1 (1,4-3,3)	1,7 (0,9-3,2)
35-44	40	1 (referencia)	1 (referencia)
> 45	16	1,2 (0,6-2,3)	0,3 (0,06-1,3)
<b>Educación</b>			
Baja	77	1	1
Media	115	1 (0,7-1,5)	0,7 (0,4-1,3)
Alta	84	1,4 (0,9-2,1)	1,2 (0,6-2,3)
<b>Número de compañeros sexuales constantes</b>			
1	192	1	1
2	52	1,4 (1,0-2,0)	1 (0,6-1,8)
3	13	2,1 (1,1-4,2)	0,6 (0,1-2,8)
<b>Compañeros casuales</b>			
No	181	1	1
Sí	81	1,1 (0,8-1,5)	1 (0,6-1,6)
<b>Paridad</b>			
0	61	1	1
1-2	136	0,7 (0,4-1,1)	1,3 (0,6-2,9)
>3	79	0,7 (0,4-1,3)	1,3 (0,5-3,5)
<b>Edad a la primera relación sexual</b>			
>20	75	1	1
17-19	86	1,0 (0,7-1,4)	1,4 (0,8-2,5)
<16	115	1,0 (0,6-1,5)	1,6 (0,8-3,0)

**Anticonceptivos orales**

Nunca	132	1	1
Alguna vez	139	1,4 (1,1-1,9)	1,0 (0,6-1,6)
Uso en el pasado	111	1,4 (1-1,9)	1,0 (0,6-1,6)
Uso actual	28	1,5 (0,9-2,4)	1,0 (0,4-2,3)

**DIU**

Nunca	123	1	1
Alguna vez	147	1,1 (0,8-1,5)	1,1 (0,7-1,8)
Uso en el pasado	74	1,2 (0,9-1,8)	1,3 (0,7-2,3)
Uso actual	73	1,0 (0,7-1,4)	1 (0,6-1,8)

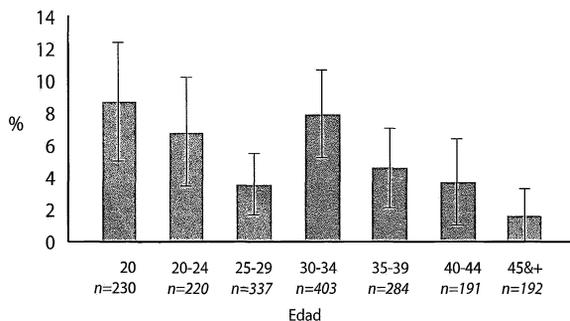
**Condón**

Nunca	165	1	1
Alguna vez	108	1,0 (0,7-1,3)	1 (0,6-1,6)

**Fumar**

Nunca	197	1	1
Alguna vez	79	1,1 (0,8-1,5)	1,1 (0,7-1,8)
Uso en el pasado	29	1,0 (0,6-1,6)	1,1 (0,5-2,3)
Uso actual	50	1,2 (0,8-1,7)	1,1 (0,6-2,0)

OR: odds ratio ajustado por edad, educación, número de compañeros sexuales constantes, paridad, edad de la primera relación sexual, anticonceptivos orales, uso de condón y hábito de fumar.



**Figura 2.** Prevalencia estimada y 95% de intervalos de confianza de la infección por *C. trachomatis* en mujeres con citología normal en Bogotá, Colombia

Molano M. Chlamydia trachomatis infections in women from Colombia and its association with HPV. Publicado en Genital human papillomavirus and Chlamydia trachomatis infections in Colombia. Technical and Clinical Aspects 2002; PrintPartners Ipskamp, Enschede, The Netherlands. (reproducido con autorización).

(OR=1,6; IC95%, 0,9 a 2,7), particularmente, si eran mayores de 25 años (OR=1,9; IC95%, 1,0 a 3,7) y si tuvieron infecciones múltiples por VPH (OR=2,8; IC95%, 1,2 a 6,0) (tabla 3). No se observó asociación con la infección por *C. trachomatis* para otros factores de riesgo como el nivel educativo, el

número de compañeros sexuales (casuales o regulares), la historia reproductiva, el uso de condón o el hábito de fumar (11).

Además, la prevalencia de infección por *C. trachomatis* y los factores asociados se analizaron restando el grupo de adolescentes (13 a 17 años), esto con el fin de eliminar sesgos en los resultados obtenidos. La prevalencia de infección por *C. trachomatis* en menores de 25 años fue de 6,5% y el mayor pico se observó entre los 30 y los 34 años de edad (7,9%); sin embargo, los factores de riesgo fueron los mismos observados cuando se incluyó toda la población (9).

**Análisis de seguimiento**

***Incidencia de la infección por VPH y factores de riesgo***

Para el cálculo de la incidencia se incluyeron 1.610 mujeres en edades entre 15 y 85 años, negativas para la infección por VPH en la línea de base y con citología normal. El seguimiento se hizo cada 7 meses por un tiempo promedio de 4,1 años (10).

**Tabla 3.** Riesgo de infección por *C. trachomatis* de acuerdo con la infección por VPH entre las mujeres con citología normal en Bogotá, Colombia

VPH *	Todas las edades (n=1.856)			<25 años (n=449)		>25 años (n=1407)	
	no	%	OR <sup>a</sup>	n %	OR <sup>a</sup>	n %	OR <sup>a</sup>
Negativas	1583	4,9	1 (referencia)	340 7,1	1 (referencia)	1.243 4,3	1 (referencia)
Positivas	273	8,8	1,6 (0,9-2,7)	109 9,2	1,2 (0,5-2,9)	164 8,5	1,9 (1,0-3,7)
HR	208	8,6	1,6 (0,9-2,9)	86 10,5	1,5 (0,6-3,8)	123 7,4	1,6 (0,4-7,1)
LR	58	6,9	0,7 (0,3-3,1)	21 4,8	0,6 (0,08-5)**	37 8,1	1,6 (0,7-3,5)
VPH X	7	28,6	7,5 (1,3-42,2)	2 0,0		5 40	14,7 (2,2-98,1)
Infecciones simples	191	7,3	1,2 (0,6-2,3)	66 6,1	0,7 (0,2-2,7)	125 8,0	1,5 (0,7-3,4)
Infecciones múltiples	82	12,2	2,8 (1,2-6,0)	43 14,0	2,0 (0,6-6,1)	39 10,3	3,4(1,1-10,3)

\* Negativas: mujeres no infectadas por VPH; positivas: mujeres infectadas por cualquier tipo de VPH

Tipos de alto riesgo: 16, 18, 26, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 ISO39

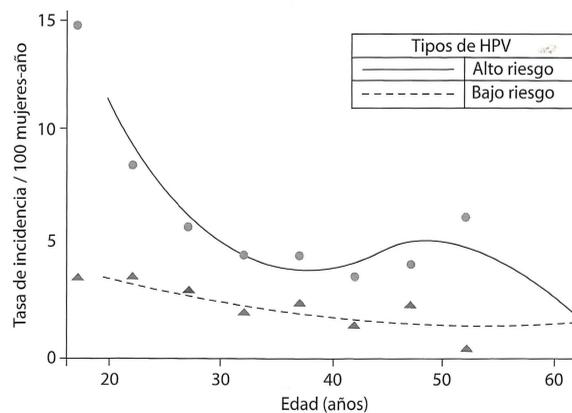
Tipos de bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, MM4, MM7, MM8, CP8061, CP6108, CP 8304, 54, 55, 57, 61, 70, 72, 73

ORa: razón de disparidades ajustado por edad, educación, número de compañeros sexuales regulares, compañeros casuales, paridad, edad a la primera relación sexual, uso de anticonceptivos orales, condón y hábito de fumar.

Molano M. Chlamydia trachomatis infections in women from Colombia and its association with HPV. En: Genital human papillomavirus and Chlamydia trachomatis infections in Colombia. Technical and Clinical Aspects 2002; PrintPartners Ipskamp, Enschede, The Netherlands. (Reproducido con autorización)

De las 1.610 mujeres, 316 presentaron infecciones incidentes por uno o más tipos de VPH. La incidencia general de infección para cualquier tipo de VPH fue de 6,2 por 100 mujeres-año, 5,0 por 100 mujeres-año para tipos de alto riesgo y 2,0 por 100 mujeres-año para tipos de bajo riesgo; la incidencia por tipos de alto riesgo fue significativamente mayor que la de los tipos de bajo riesgo ( $p < 0,001$ ). Las mayores tasas de incidencia entre tipos de alto riesgo fueron para VPH 16 (15,8%), 58 (11,16%), 31 (10,9%) y 18 (10,6%) y para tipos de bajo riesgo para VPH 42 (17,7%) y 43 (12,9%).

La incidencia de infección por VPH según la edad muestra una curva bimodal para los tipos de alto riesgo, con un pico en mujeres de 15 a 19 años (17%) que disminuye paulatinamente hasta un mínimo valor entre 30 y 50 años (1,5%) y un aumento alrededor de los 55 años (5,5%) para, posteriormente, disminuir. Para tipos de bajo riesgo, la curva es diferente, con menores niveles de incidencia que disminuyen gradualmente desde 4% en las mujeres más jóvenes a 1% en las mujeres mayores de 50 años (10) (figura 3).



**Figura 3.** Incidencia de la infección por tipos de alto y bajo riesgo de acuerdo con la edad en las mujeres con citología normal

Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004;190:2077-87. (Reproducido con autorización).

La duración media de una infección nueva por VPH fue mayor para los tipos de alto riesgo (14,8

meses) que para los tipos de bajo riesgo (11,1 meses). La mayor duración de infección se observó para VPH 31, 58, 56, 16 y 33, mientras que para los tipos de bajo riesgo y VPH 52 el tiempo de duración fue más corto (10).

Los principales factores de riesgo asociados con la infección incidente por VPH fueron la edad, presentar un embarazo durante el seguimiento (OR=1,7; IC95%, 1,1 a 2,6) y nuevos compañeros sexuales durante el seguimiento (OR=2,3; IC95%, 1,4 a 3,8); sin embargo, no influyó el número de compañeros sexuales al comienzo del estudio. Una relación prolongada con el primer compañero sexual (OR=0,5; IC95%, 0,4 a 0,7) y el número de embarazos (OR=0,6; IC95%, 0,4 a 0,9) se asociaron con un menor riesgo de infección incidente, principalmente para VPH de alto riesgo (10).

### *Persistencia/eliminación de la infección por VPH*

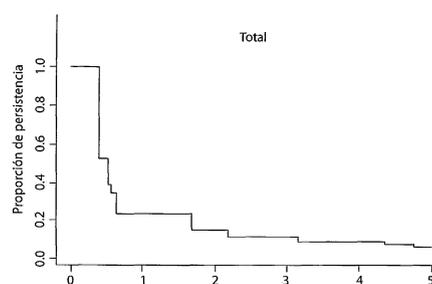
Para los análisis de persistencia/eliminación de la infección se incluyeron 227 mujeres que fueron positivas para VPH en la línea de base, con citología normal, y quienes fueron seguidas cada 7 meses por un periodo medio de 5,3 años. Se analizaron 1.373 especímenes cervicales durante el seguimiento y 77% de las mujeres tuvieron, al menos, 4 visitas (7).

Se detectaron 316 infecciones entre las 227 mujeres al comienzo del estudio. El VPH16 fue el tipo más frecuente (16%), seguido por el 58 (8%), el 18 (5%) y el 45 (5%). Entre los tipos de bajo riesgo, el que más se detectó fue el VPH 42 (5%), seguido del VPH 81 (4%). El 51% de las infecciones fueron simples y las infecciones múltiples fueron más comunes en mujeres jóvenes (<25 años) (7).

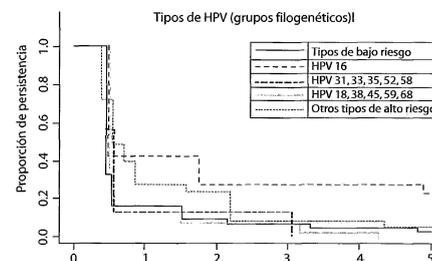
*Eliminación de la infección por VPH y factores de riesgo.* La tasa de eliminación de la infección por VPH no fue constante; ésta fue mayor en los primeros 6 meses de seguimiento. Globalmente, 23% de las infecciones por VPH estaban aún presentes al año de seguimiento y 7% a los 5 años de seguimiento (figura 4A). Las tasas de eliminación para VPH 16 fueron más lentas que para tipos de bajo riesgo (RR=0,47; IC95%, 0,32 a 0,72). Para tipos relacionados con VPH 16 (31, 33, 35, 52 y

58) se observó una tasa de eliminación intermedia (RR=0,62; IC95%, 0,47 a 0,94) y para los otros tipos de alto riesgo no se observaron diferencias en las tasas de eliminación comparados con los VPH de bajo riesgo (figura 4B). Así mismo, la comparación entre el tiempo de eliminación de la infección por un tipo viral o por múltiples tipos virales no mostró diferencias (7). Similarmente, el análisis de carga viral como un factor de riesgo para la eliminación de la infección no mostró relación dosis-respuesta.

#### A. Porcentaje total de la eliminación de la infección por el VPH



#### B. Eliminación de la infección de acuerdo con los tipos de VPH y grupos filogenéticos



**Figura 4.** Eliminación de la infección por el VPH después de cinco años de seguimiento en mujeres con citología normal en Bogotá, Colombia

Molano M, Van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2003;158:486-94. (Reproducido con autorización)

El principal factor del huésped asociado con una tasa de eliminación de la infección más rápida fue el uso de anticonceptivos orales (RR=1,38; IC95%, 1,07 a 1,77). Las mujeres con más de un embarazo tuvieron una tasa de eliminación más lenta que las nulíparas (RR=0,64; IC95%, 0,47 a 0,89). Ningún otro factor se relacionó claramente con la eliminación de la infección; sin embargo, hubo una asociación débil con la educación y la edad (7).

### Persistencia/eliminación de la infección por *C. trachomatis*

En el estudio del curso natural de la infección se incluyeron 82 mujeres positivas para *C. trachomatis* en la línea de base del estudio con citología normal, que se siguieron cada 7 meses por un periodo medio de 5,3 años (8).

De las mujeres estudiadas, 67% tuvo infección simple por *C. trachomatis*, 10% tuvo infecciones mixtas por más de dos variantes serológicas y 23% tuvo infecciones por variantes serológicas de *C. trachomatis* que no se pudieron identificar.

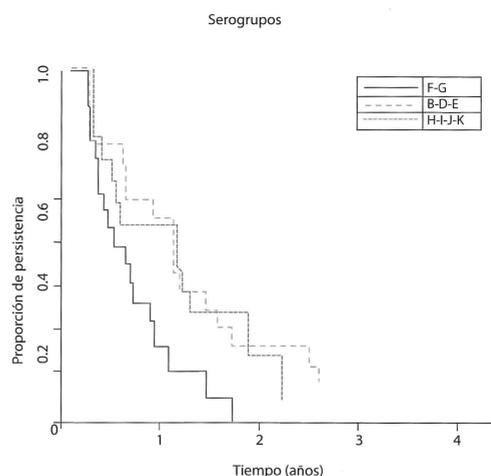
Después de un año de seguimiento, 53,8% de las infecciones por *C. trachomatis* se habían eliminado y tras cuatro años de seguimiento, el 94% de las mujeres había eliminado la infección (8). Aunque el tiempo medio de seguimiento fue por más de 5 años, el número de mujeres en riesgo de resolver la infección por *C. trachomatis* no permitió estimar con precisión la probabilidad de persistencia después de cuatro años.

Los principales factores de riesgo asociados con una mayor tasa de eliminación de la infección por *C. trachomatis* fueron el uso de anticonceptivo orales (RR=1,7; IC95%, 1,05 a 2,7) y el haber tenido la primera relación sexual a los 20 o más años de edad (RR=4,3; IC95%, 2,3 a 8,0). Las variantes serológicas del grupo B (B, D, E) y C (H, I, J, K) mostraron una tasa de eliminación de la infección más lenta (RR=0,4; IC95%, 0,1 a 0,) que las variantes serológicas del grupo intermedio (F, G) (8) (figura 5).

### Discusión

Hasta el momento no había una publicación en español sobre la prevalencia, la incidencia y la persistencia de la infección por VPH y *C. trachomatis* y sus factores de riesgo en mujeres pertenecientes a la cohorte de Bogotá. Aquí se discuten algunos de los principales resultados publicados en el desarrollo del estudio descrito.

La prevalencia de infección por VPH (14,9%) fue similar a la reportada en un estudio de casos y controles realizado en Cali (13% en el grupo control) (21) y similar a la de otras poblaciones de alto riesgo como México (14,5%) y Costa Rica (16%) (22, 23).



**Figura 5.** Eliminación de la infección por *C. trachomatis* de acuerdo con el grupo de serovariantes

Molano M, Meijer CJ, Weiderpass E, Arslan A, Posso H, Franceschi S et al. The natural course of *Chlamydia trachomatis* infection in asymptomatic Colombian women: a 5-year follow-up study. *J Infect Dis* 2005;191:907-16. (Reproducido con autorización)

Se había sugerido que la prevalencia de infección por VPH disminuía con la edad. Sin embargo, estudios recientes han mostrado un segundo pico de prevalencia en mujeres mayores de algunas poblaciones (22-24). En este estudio también se observó un aumento en la prevalencia de infección en mujeres mayores de 55 años, tanto para tipos virales de alto riesgo como para los de bajo riesgo, y en mujeres con infecciones múltiples. Este aumento de la prevalencia puede explicarse por la reactivación de infecciones latentes debido a una disminución de la respuesta inmune o a cambios hormonales en las mujeres mayores; en segundo lugar, por la presencia de nuevos compañeros sexuales o por tener un compañero sexual promiscuo y, en tercer lugar, puede ser un efecto de cohorte, en el cual las mujeres mayores fueron expuestas al virus tempranamente en su vida y pertenecen a generaciones más fuertemente expuestas al virus (6).

La incidencia de infección por VPH mostró una curva similar a la de la prevalencia de infecciones por tipos virales de alto riesgo; sin embargo, para las infecciones por tipos de bajo riesgo se observó una disminución de la incidencia de acuerdo con la edad. Las diferencias en las curvas según el tipo pueden sugerir diferencias en la respuesta inmune por parte del huésped (10). Así mismo, las diferencias observadas en las curvas de prevalencia e incidencia para tipos de bajo riesgo, principalmente en las mujeres

adultas, podrían sugerir que para estos tipos de virus la activación de infecciones pasadas está jugando un papel importante en el aumento de la prevalencia entre las mujeres adultas.

Esta revisión muestra que los tipos 16, 58, 56, 31, 18 (alto riesgo) y VPH 42 y 81 (bajo riesgo) fueron los más frecuentemente detectados tanto en la línea de base como durante el seguimiento. Aparte del VPH16, que es el tipo viral más frecuente en la mayoría de estudios, en nuestra investigación se observaron otros tipos virales de alto y bajo riesgo en un alto porcentaje, información que se debe tener en cuenta para el desarrollo de vacunas dirigidas a nuestra población (6).

La prevalencia de infecciones múltiples fue alta (29,7%) comparada con estudios de Brasil, Filipinas, Tailandia, Marruecos y Paraguay (25-29), menor que la de Costa Rica (23) y similar a la de Holanda (15). Estas diferencias pueden ser debidas a las técnicas de detección usadas, a diferencias en las características de las poblaciones estudiadas (edad) o a reales diferencias en la prevalencia (6).

Aparte de la edad, del número de compañeros sexuales y del uso de anticonceptivos orales, ningún otro factor de riesgo se relacionó con la infección. El uso de anticonceptivos orales fue un factor de riesgo tanto para tipos de alto riesgo como para los de bajo riesgo. Algunos estudios de laboratorio muestran que el genoma del VPH contiene un segmento de reconocimiento hormonal, el cual podría ser importante para la interacción entre los anticonceptivos orales y el virus (30).

El análisis de prevalencia muestra asociaciones interesantes entre la infección por VPH y algunos factores de riesgo de acuerdo con la edad; por ejemplo en las mujeres más jóvenes, además de los factores ya expuestos, el alto nivel educativo y los compañeros sexuales casuales fueron factores adicionales de infección por VPH. La mayor prevalencia de infección por VPH en mujeres con estas características podría reflejar cambios en los estilos de vida y en el comportamiento sexual en las nuevas generaciones (posiblemente menor influencia religiosa y mayor libertad) (6).

La edad y el número de compañeros sexuales recientes fueron los principales determinantes de la incidencia. Además, un embarazo reciente se asoció

con un mayor riesgo de infección incidente, mientras que la paridad fue un factor protector. Este resultado paradójico podría explicarse por la naturaleza momentánea de la infección por VPH y, en parte, porque estas variables son marcadores de actividad sexual (10). Algunos reportes han mostrado una mayor prevalencia y persistencia de tipos de alto riesgo durante el embarazo en comparación con el periodo posparto y en otros estudios se ha observado una disminución en la eliminación de la infección por VPH durante el primer trimestre de embarazo con una más rápida eliminación en el periodo posparto (31-34).

Durante el seguimiento se observó que 7% de las infecciones por VPH persistieron a los 5 años. A la fecha, la mayoría de estudios prospectivos tenían seguimientos no mayores a dos años o no estaban basados en la población. En este análisis, el tiempo de eliminación de la infección por VPH16 fue más lento que para otros tipos virales de alto y bajo riesgo. Franco *et al.* mostraron en 1999, en un estudio de un año de seguimiento, que la tasa de eliminación de la infección por VPH de bajo riesgo fue mayor que para los de alto riesgo (12,2%; IC95%, 9,6 a 15,4 Vs. 9,5%; IC95%, 7,5 a 11,9, respectivamente); sin embargo, en ese estudio no se observaron diferencias entre VPH16 y otros tipos de alto riesgo (8,9%; IC95%, 5,8 a 13,1) (3).

La mayor persistencia de las infecciones por VPH16 también se ha observado en otros estudios de seguimiento (35-38); sin embargo, las razones por las que se da este proceso aún no son claras. Algunos estudios que usan secuencia de ADN han mostrado una mayor variación dentro de cada tipo para VPH16 comparada con otros tipos de alto riesgo, lo cual puede ser crítico para entender la habilidad que tiene el VPH16 para escapar de la vigilancia inmunológica (39). Varios estudios han sugerido que las variantes no europeas del VPH16 podrían estar asociadas con una mayor persistencia que las variantes europeas (40, 41) y con un mayor riesgo de progresión de lesiones cervicales (42-45). Infortunadamente, aún no se tiene información sobre las variantes de VPH16 en la población estudiada, por lo que no se puede profundizar sobre su papel en la persistencia o la eliminación de la infección por VPH16.

No hubo diferencias estadísticas significativas entre el tiempo de eliminación de las infecciones

múltiples y el de las infecciones simples; resultados que coinciden con lo reportado en otros estudios en los que se sugiere que la eliminación de un tipo específico de VPH parece ser independiente de la coinfección con otros tipos virales, al menos, en mujeres inmunocompetentes (36, 46). Sin embargo, algunos reportes muestran asociación entre infecciones persistentes por VPH y presencia de múltiples tipos (35), y algunos de ellos han mostrado que las mujeres que tuvieron infecciones múltiples pueden tener ciertas características específicas como una respuesta inmune deficiente hacia VPH, que podría predisponerlas a tener infecciones persistentes (47, 48).

Otro factor asociado con una mayor tasa de eliminación de la infección por VPH en el seguimiento fue el uso de anticonceptivos orales. Es posible que estos tengan un papel dual en la infección por VPH; por una parte, aumentan el riesgo de infección pero, una vez establecida ésta, podrían ser importantes en el reconocimiento inmune ayudando a que la infección se elimine más rápidamente. Algunos estudios multicéntricos han mostrado que su uso por un periodo largo (>5 años) aumenta el riesgo de lesiones intraepiteliales cervicales y de cáncer cervical (49).

Además, la paridad disminuyó el riesgo de eliminación de la infección. Como se mencionó anteriormente, estos factores son marcadores de actividad sexual y pueden tener papeles duales en su asociación con la infección por VPH.

Un factor de riesgo que se ha asociado en algunos reportes con la infección por VPH y con el desarrollo de cáncer cervical es la infección por *C. trachomatis* (50, 51). En Colombia, no existen estudios previos sobre la prevalencia y la persistencia de infección por *C. trachomatis* ni sobre sus factores determinantes, y, a nivel mundial, son muy pocos los estudios de seguimiento sobre la historia natural de la infección por *C. trachomatis*. En este estudio se observó que la prevalencia de la infección por *C. trachomatis* (5,4% en población general y 5,5% en mujeres con citología normal), fue similar a la reportada en Ámsterdam, Colorado, Washington y Copenhague (4,5% a 9,0% en población general) (52-55).

Los resultados confirman la mayor prevalencia de infección por *C. trachomatis* en mujeres jóvenes,

como se ha reportado en otras poblaciones (55, 56). Factores asociados al comportamiento, como el inicio temprano de relaciones sexuales y el tener múltiples compañeros sexuales, podrían explicar el mayor riesgo de infección por *C. trachomatis* en este grupo de mujeres.

En este estudio no se observó una asociación clara entre la infección por *C. trachomatis* y el uso de anticonceptivos orales, la paridad, el número de compañeros sexuales, el número de embarazos y el hábito de fumar, como se ha descrito en algunos estudios (53, 55, 57, 58); sin embargo, entre estos estudios también se observaron resultados discrepantes. La diferencia en las asociaciones puede deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas (edad, patrones de comportamiento sexual o libertad de hablar sobre el comportamiento sexual) y a variaciones en la sensibilidad y la especificidad de los métodos de detección (9).

Además de la edad, la infección por VPH se asoció con la infección por *C. trachomatis*; estos resultados coinciden con hallazgos previos en los que se encontró una asociación entre estos agentes (59, 60). La asociación clara entre *C. trachomatis* e infecciones múltiples por VPH podría ser un indicativo de múltiples compañeros sexuales, por parte de las mujeres o de sus parejas. Sin embargo, en este estudio no hubo información de los compañeros sexuales, para discutir más a fondo su papel en la transmisión de *C. trachomatis*.

El seguimiento mostró que solamente 6% de las mujeres infectadas con *C. trachomatis* al inicio del estudio persistieron después de cuatro años de seguimiento. Se han observado infecciones persistentes por *C. trachomatis* en humanos, en modelos animales y en sistemas *in vitro* (61-65); sin embargo, los mecanismos usados por la bacteria para persistir aún no se conocen.

El porcentaje de eliminación de la infección del 53,7% a un año de seguimiento en este estudio concuerda con otros reportes que muestran porcentajes de eliminación cercanos al 50% durante el mismo tiempo de seguimiento (55, 66, 67).

El uso de anticonceptivos orales se asoció con una mayor probabilidad de eliminación de la infección

por *C. trachomatis*. Algunos estudios de prevalencia han mostrado un mayor riesgo de infección por *C. trachomatis* (57) en mujeres que usan anticonceptivos orales y otros estudios serológicos han mostrado relación entre la contracepción hormonal y la modificación de la respuesta inmune o la susceptibilidad a la infección por *C. trachomatis* (68-70).

Las mujeres que tuvieron su primera relación sexual después de los 20 años tuvieron una mayor probabilidad de eliminar la infección que las que lo hicieron más jóvenes. Los cambios hormonales de la pubertad probablemente afectan la respuesta inmune a *C. trachomatis* disminuyendo la probabilidad de eliminar la infección en el grupo de mujeres más jóvenes (8). Las asociaciones observadas entre la infección por *C. trachomatis* y el ciclo menstrual en mujeres también parece confirmar que el estado hormonal influye en la tasa de eliminación de la infección (69, 71).

Las serovariantes de *C. trachomatis* del grupo B y C tuvieron una tasa de eliminación más lenta que el grupo F-G. Estos resultados están de acuerdo con otros estudios que sugieren una asociación de las serovariantes del grupo C con persistencia de la infección por *C. trachomatis* (63, 66). Una explicación que se ha dado de la mayor persistencia de serovariantes de los grupos B y C es que posiblemente tienen una mayor capacidad de escapar a la respuesta inmune del huésped.

En resumen, la prevalencia de ambas infecciones fue alta, principalmente en mujeres jóvenes, y la gran mayoría de estas infecciones se eliminan a los 5 años. El conocimiento de la prevalencia y la incidencia de VPH por tipos específicos y por edad es información necesaria para plantear nuevas estrategias de prevención del cáncer de cuello uterino, basadas en la prevención de la infección mediante vacunas contra VPH que están actualmente en fase de evaluación en Colombia y en otros países.

En esa medida, el estudio de la historia natural de la infección por VPH y por *C. trachomatis* en una población de alto riesgo, como la colombiana, es un gran aporte para avanzar en el conocimiento biológico, clínico y epidemiológico de estos agentes.

## Agradecimientos

Se agradece a todas las participantes del estudio, ginecólogos, enfermeras y trabajadores sociales que realizaron el trabajo de campo. A Silvia Franceschi, Elisabete Weiderpass, Martín Plummer y Annie Arslan por su colaboración en las discusiones de los artículos

## Referencias

1. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosh FX, Kummer A, Shah KV et al. Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
2. Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000;19:1-5.
3. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Desy M et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180:1415-23.
4. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJR et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999;354:20-2.
5. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, Ho T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.
6. Molano M, Posso H, Weiderpass E, van den Brule AJC, Ronderos M, Franceschi S et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. *Br J Cancer* 2002;87:324-33.
7. Molano M, van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2003;158:486-94.
8. Molano M, Meijer CJ, Weiderpass E, Arslan A, Posso H, Franceschi S et al. The natural course of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic Colombian women: a 5-year follow-up study. *J Infect Dis* 2005;191:907-16.
9. Molano M, Weiderpass E, Posso H, Morre SA, Ronderos M, Franceschi S et al. Prevalence and determinants of Chlamydia trachomatis infections in women from Bogotá, Colombia. *Sex Transm Infect* 2003;79:474-8.
10. Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M et al. Incidence, duration, and

- determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004;190:2077-87.
11. Molano M, Weiderpass E, Posso H, Morre SA, Ronderos M, Franceschi S. Chlamydia trachomatis infections in women from Colombia and its association with HPV. In: *Genital human papillomavirus and Chlamydia trachomatis infections in Colombia. Technical and clinical aspects. The Netherlands PrintPartners Ipskamp, Enschede; 2002.*
  12. De Roda Husman AM, Walboomers JMM, Meijer CJLM, Risse EKJ, Schipper MEI, Helmerhorst TM et al. Analysis of cytomorphologically abnormal cervical scrapes for the presence of 27 mucosotropic human papillomavirus genotypes, using polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 1994;56:802-6.
  13. De Roda Husman AM, Walboomers JMM, van der Brule AJC, Meijer CJLM, Snijders PJF. The use general primers GP5 and GP6 elongated at their 3' ends with adjacent highly conserved sequences improves human papillomavirus detection by PCR. *J Gen Virol* 1995;76:1057-62.
  14. Jacobs MV, Snijders PJ, van den Brule AJC, Helmerhorst TJ, Meijer CJLM, Walboomers JMM. A general primer GP5+/6+ mediated PCR enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol* 1997;35:791-5.
  15. Jacobs MV, Walboomers JMM, Snijders PJF, Voorhorst FJ, Daalmeijer NF, Meijer CJLM. Age-related distribution patterns of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: decreased high risk/low risk ratio at older age. *Int J Cancer* 2000;87:221-7.
  16. van den Brule AJC, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJLM, Snijders PJF. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002;40:779-87.
  17. Morré SA, Sillekens PT, Jacobs MV, de Blok S, Ossewaarde JM, van Aarle P et al. Monitoring of Chlamydia trachomatis infections after antibiotic treatment using RNA detection by nucleic acid sequence based amplification. *Mol Pathol* 1998;51:149-54.
  18. Morré SA, Sillekens P, Jacobs MV, Van Aarle P, de Blok S, van Gemen B et al. RNA Amplification by nucleic acid sequence- based amplification with internal standard enables reliable detection of Chlamydia trachomatis in cervical scrapings and urine samples. *J Clin Microbiol* 1996;34:3108-14.
  19. Molano M, Meijer CJLM, Morre SA, Pol R, van den Brule AJ. Combination of PCR targeting the VD2 of omp1 and reverse line blot analysis for typing of urogenital Chlamydia trachomatis serovars in cervical scrape specimens. *J Clin Microbiol* 2004;42:2935-9.
  20. Kamerbeek J, Schouls L, Kolk A, Van Agterveld M, van Soolingen D, Kruijper S et al. Simultaneous detection and strain differentiation of Mycobacterium tuberculosis for diagnosis and epidemiology. *J Clin Microbiol* 1997;35:907-14.
  21. Muñoz N, Kato I, Bosh FX, Eluf-Neto J, De Sanjose S, Ascunce N et al. Risk factors for HPV DNA detection in middle-age women. *Sex Transm Dis* 1996;23:504-10.
  22. Lazcano E, Herrero R, Muñoz N, Cruz A, Shah KV, Alonso P et al. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. *Int J Cancer* 2001;91:412-20.
  23. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman M, Hutchinson M, Morales J et al. A population-based study of all grades of cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:464-73.
  24. Cuzick J, Berverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I et al. HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer* 1999;81:554-8.
  25. Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosh FX, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994;69:114-9.
  26. Ngelangel C, Muñoz N, Bosh FX, Limson GM, Festin MR, Deacon J et al. Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:43-9.
  27. Chichareon S, Herrero R, Muñoz N, Bosh FX, Jacobs MV, Deacon J et al. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:50-7.
  28. Chaoki N, Bosh FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Gueddari B, El Ghazi I. The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *Int J Cancer* 1998;75:546-54.
  29. Rolon PA, Smith J S, Muñoz N, Klug SJ, Herrero R, Bosh X et al. Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay. *Int J Cancer* 2000;85:486-91.
  30. Monsonego J, Magdalenat H, Catalan F, Coscas Y, Zerat L, Sastre X. Estrogen and progesterone receptors in cervical human papillomavirus related lesions. *Int J Cancer* 1991;48:533-9.
  31. Saito J, Sumiyoshi H, Nakatani H, Ikeda M, Hoshiai H, Noda K. Dysplasia and HPV infection initially detected

- ted by DNA analysis in cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Gynecol Obstet* 1995;51:43-8.
32. Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1110-4.
  33. Yost NP, Santoso JT, McIntere DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999;93:359-62.
  34. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Bezemer PD, Voorhorst FJ et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer* 2002;87:75-80.
  35. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-8.
  36. Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos M et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis* 2001;183:8-15.
  37. Elfgreen K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B and Dillner J. A population-based five-year follow up study of cervical human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:561-7.
  38. Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;357:1831-6.
  39. Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. *Nature Reviews* 2002;2:59-65.
  40. Xi LF, Demers W, Koutsky LA, Kiviat NB, Holmes KK, Galloway DA. Analysis of human papillomavirus type 16 variants indicates establishment of persistent infection. *J Infect Dis* 1995;172:747-55.
  41. Villa LL, Sichero L, Rahal P, Caballero O, Ferenczy A, Rohan T et al. Molecular variants of human papillomavirus types 16 and 18 preferentially associated with cervical neoplasia. *J Gen Virol* 2000;81:2959-68.
  42. Ellis JRM, Keating PJ, Baird J, Hounsell EF, Renouf DV, Rowe M et al. The association of an HPV16 oncogene variant with HLA-B7 has implications for vaccine design in cervical cancer. *Nat Med* 1995;1:464-70.
  43. Londesborough P, Ho L, Terry G, Cuzick J, Wheeler C, Singer A. Human papillomavirus genotype as a predictor of persistence and development of high-grade lesions in women with minor cervical abnormalities. *Int J Cancer* 1996;69:364-8.
  44. Xi LF, Koutsky LA, Galloway DA, Kuypers J, Hughes JP, Wheeler CM et al. Genomic variation of human papillomavirus type 16 and risk for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1997;81:2959-68.
  45. Berumen J, Ordóñez RM, Lazcano E, Salmeron J, Galvan SC, Estrada RA et al. Asian-American variants of human papillomavirus 16 and risk for cervical cancer: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1325-30.
  46. Rousseau MC, Pereira JS, Prado JCM, Villa LL, Rohan TH, Franco E. Cervical coinfection with human papillomavirus (HPV) as a predictor of acquisition and persistence of HPV infection. *J Infect Dis* 2001;184:1508-17.
  47. Vermund SH, Kelley KF, Klein RS, Feingold AR, Schreiber K, Munk G et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:392-400.
  48. Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol* 1995;85:680-6.
  49. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multi-centric case-control study. *Lancet* 2002;359:1085-92.
  50. Koskela P, Anttila T, Bjorge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 2000;85:35-9.
  51. Smith JS, Muñoz N, Franceschi S, Eluf-Neto J, Herrero R, Peeling RW. Chlamydia trachomatis and cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001;285:1704.
  52. Lan J, van den Brule AJC, Hemrika DJ, Risse EK, Walboomers JM, Schipper ME et al. Chlamydia trachomatis and ectopic pregnancy: retrospective analysis of salpingectomy specimens, endometrial biopsies and cervical smears. *J Clin Pathol* 1995;48:815-9.
  53. Gershmann KA, Barrow JC. A tale of two sexually transmitted diseases: prevalences and predictors of Chlamydia and gonorrhea in women attending Colorado family planning clinics. *Sex Transm Dis* 1996;23:481-8.

54. Marrazzo JM, Celum CL, Hillis SD, Fine D, De Lisle S, Handsfield HH et al. Performance and cost effectiveness of selective screening criteria for Chlamydia trachomatis infection in women. Implications for a national Chlamydia control strategy. *Sex Transm Dis* 1997;24:169-75.
55. Munk C, Morre SA, Kjaer S, Poll PA, Bock JE, Meijer CJ et al. PCR-detected Chlamydia trachomatis infections from the uterine cervix of young women from the general population. *Sex Transm Dis* 1999; 26:352-8.
56. Grun L, Tassano-Smith J, Carder C, Johnson AM, Robinson A, Murray E et al. Comparison of two methods of screening for genital chlamydial infection in women attending in general practice: cross sectional survey. *BMJ* 1997;315:226-30.
57. Cottingham J, Hunter D. Chlamydia trachomatis and oral contraceptive use: a quantitative review. *Genitourin Med* 1992;68:209-16.
58. van Duynhoven YT, Ossewaarde JM, Derksen-Nawrocki RP, van der Meijden WL, van der Laar MJ. Chlamydia trachomatis genotypes: correlation with clinical manifestations of infection and patients' characteristics. *Clin Infect Dis* 1998;26:314-22.
59. Krüger-Kjær S, van den Brule AJC, Bock JE, Poll PA, Engholm G, Sherman E et al. Determinants for genital human papillomavirus (HPV) infection in 1,000 randomly chosen young Danish women with normal Pap smear: are there different risk profiles for oncogenic and nononcogenic HPV types? *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1997;6:799-805.
60. Lehmann M, Groh A, Rodel J, Nindl I, Straube E. Detection of Chlamydia trachomatis DNA in cervical samples with regard to infection by human papillomavirus. *J Infect* 1999;38:12-7.
61. Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microb Rev* 1994;58:686-99.
62. Koehler L, Nettelbreker E, Hudson AP, Ott N, Gerard HC, Branigan PJ et al. Ultrastructural and molecular analysis of the persistence of Chlamydia trachomatis (serovar K) in human monocytes. *Microb Pathogen* 1997;22:133-42.
63. Patton DL, Sweeney YC, Bohannon NJ, Clark AM, Hughes JP, Cappuccio A et al. Effects of doxycycline and anti-inflammatory agents on experimentally induced chlamydial upper genital tract infection in female macaques. *J Infect Dis* 1997;175:648-54.
64. Dean D, Suchland RJ, Stamm WE. Evidence of long-term cervical persistence of Chlamydia trachomatis by omp1 genotyping. *J Infect Dis* 2000;182:909-16.
65. Joyner JL, Douglas JM, Foster M, Judson FN. Persistence of Chlamydia trachomatis infection detected by polymerase chain reaction in untreated patients. *Sex Transm Dis* 2002;29:196-200.
66. Mc Cormack, Alpert S, McComb DE, Nichols RL, Semine DZ, Zinner SH. Fifteen-month follow up study of women infected with Chlamydia trachomatis. *New Engl J Med* 1979;300:123-5.
67. Morré SA, van den Brule AJC, Rozendaal L, Boeke AJ, Voorhorst FJ, de Blok S et al. The natural course of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year follow-up. *Int J Std AIDS* 2002;13(suppl 2):12-8.
68. Spinillo A, Gorini G, Piazzini G, Baltaro F, Monaco A, Zara F. The impact of oral contraception on chlamydial infection among patients with pelvic inflammatory disease. *Contraception* 1996;54:163-8.
69. White HD, Crassi KM, Givan AL, Stern JE, González JL, Memoli VA et al. CD3+CD8+ CTL activity within the human female reproductive tract: influence of stage and menstrual cycle and menopause. *J Immunol* 1997;158:3017-27.
70. Kaushic C, Zhou F, Murdin AD, Wira C. Effects of estradiol and progesterone on susceptibility and early immune responses to Chlamydia trachomatis infection in the female reproductive tract. *Infect Immun* 2000;68:4207-16.
71. Sweet RL, Blankfort-Doyle M, Robbie O, Schachter J. The occurrence of chlamydial and gonococcal salpingitis during the menstrual cycle. *JAMA* 1986;255: 2246-50.