

Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: una actualización.

Gerardo González Martínez¹ y José Núñez Troconis^{1, 2}

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital “Dr. Manuel Noriega Trigo”, IVSS.

² Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: virus del papiloma humano, historia natural, epidemiología.

Resumen. Durante los últimos años, se han sucedido grandes avances en nuestro entendimiento acerca de la biología e historia natural del Virus del Papiloma Humano (VPH). La mayoría de las infecciones por papiloma virus son transmitidas por un contacto cercano bien sea de piel a piel o mucosa a mucosa. La relación sexual con penetración no es un requerimiento para la transmisión del VPH. Las infecciones orales y digitales por VPH ocurren, y existe evidencia de que el contacto digital-genital y genital-oral puede resultar en la transmisión del VPH, aunque en un porcentaje relativamente bajo. La transmisión vertical de la madre al feto es una vía frecuente de infección, de hecho, se reconoce que más del 80% de los neonatos nacido de madres infectadas con VPH genital serán positivos a la determinación del ADN del VPH en la región naso-faríngea y mucosa oral. Mujeres con infecciones transitorias frecuentemente desarrollan anormalidades citológicas mientras ocurra una replicación activa del VPH. Esto ocurre debido a que las infecciones productivas de VPH resultan en anormalidades citológicas en las células epiteliales infectadas. La fuerte asociación entre el riesgo de infección por VPH y el incremento en la supresión inmune apoya un efecto biológico directo de la infección por VIH en la historia natural del VPH.

Natural history of the infection for human papillomavirus: an actualization.*Invest Clin 2014; 55(1): 82 - 91***Keywords:** human papilloma virus, natural history, epidemiology.

Abstract. In recent years, there have been major advances in our understanding of the biology and natural history of Human Papilloma Virus (HPV). Most papillomavirus infections are transmitted by close contact of either skin to skin or mucosa to mucosa. Sexual intercourse is not a requirement for genital HPV infection. Digital-oral infections occur and there is evidence that digital-genital and oral-genital contacts can result in the transmission of HPV, although in a relatively low percentage. Vertical transmission from mother to fetus is a common route of infection; in fact, it is recognized that more than 80% of infants born from mothers infected with genital HPV will be positive for HPV DNA determination in the nasal-pharyngeal region and oral mucosa. Women with transient infections often develop cytological abnormalities that take place while there is active HPV replication. This occurs because productive HPV infections result in cytological abnormalities in infected epithelial cells. The strong association between the risk of HPV infection and increased immune suppression, supports a direct biological effect of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection on the natural history of HPV.

*Recibido: 04-10-2013. Aceptado: 28-11-2013***INTRODUCCIÓN**

Durante los últimos años, se han sucedido grandes avances en nuestro entendimiento acerca de la biología e historia natural del Virus del Papiloma Humano (VPH). Una revisión de PubMed indica que durante los primeros 5 meses de 2009 se publicaron 1.300 trabajos de investigación sobre VPH de los cuales, más de 500 aproximadamente eran sobre vacuna contra el VPH. Dado este amplio interés, el enfoque primario de este artículo fue el de actualizar a los clínicos en los nuevos conocimientos en relación a la historia natural de las infecciones por VPH.

TRANSMISIÓN DEL VPH

La mayoría de las infecciones por el virus del papiloma son transmitidas por un

contacto cercano, bien sea de piel a piel o mucosa a mucosa. Estudios epidemiológicos claramente indican que la relación sexual es la ruta primaria para las infecciones por VPH ano genitales (1). La infección es relativamente infrecuente en mujeres que no han tenido contacto sexual, y existe una fuerte y consistente relación entre el número de parejas sexuales pasadas y actuales y la prevalencia de VPH en mujeres. También hay una fuerte relación entre haber tenido una nueva o nuevas parejas sexuales y una infección ano genital por VPH. El uso constante del condón reduce pero no elimina la transmisión del VPH (2). En un estudio prospectivo entre estudiantes universitarios, quienes iniciaron su actividad sexual después o inmediatamente de enrolarse en el estudio, se determinó que el porcentaje de infecciones ano genitales por VPH fue de

89%, al año de seguimiento en aquellas cuyas parejas que raramente utilizaban el condón durante el acto sexual, comparada con el 38% entre aquellas pacientes cuyas parejas siempre usaban el condón (3).

La relación sexual con penetración no es un requerimiento para la transmisión del VPH. Las infecciones orales y digitales por VPH ocurren, y existe evidencia de que el contacto digital-genital y genital-oral puede resultar en la transmisión del VPH, aunque en un porcentaje relativamente bajo. En un estudio entre estudiante universitarios en Seattle, USA, la incidencia acumulada de infecciones por VPH a los 2 años fue de 38,8% en aquellos que eran sexualmente activos al momento de enrolarse en el estudio (3). Entre aquellas estudiantes quienes permanecieron vírgenes, la incidencia acumulada de infección por VPH a los 2 años fue de 9,7% entre aquellas que reportaron relaciones sexuales no penetrativas, pero solo 1,3% entre aquellas que reportaron no haber tenido relaciones sexuales de cualquier otro tipo.

La infección por VPH también puede ser transmitida perinatalmente. En un estudio sobre infecciones por VPH orales y genitales en niños nacidos, tanto de mujeres VPH-negativas como de VPH-positivas, se detectó ADN (Ácido Desoxirribonucleico) del VPH en 6% de los niños al nacer, 13% a las 6 semanas después del nacimiento y 9% entre los 3 a 24 meses de edad (4). Aproximadamente la mitad de las infecciones por VPH en niños fueron orales y la otra mitad fueron genitales. Curiosamente, la persistencia de la infección fue infrecuente en los recién nacidos: solo 1,4% tenían el mismo genotipo viral detectado en 2 o más ocasiones. De cualquier forma, la mayoría de estas infecciones parecen ser muy transitorias, y es improbable que tengan alguna consecuencia clínica adversa (4). Sin embargo, otro estudio reconoce que la transmisión vertical de la madre al feto es una

vía frecuente de infección, de hecho, este estudio afirma que más del 80% de los neonatos nacidos de madres infectadas con VPH genital serán positivos a la determinación del ADN del VPH en la región nasofaríngea y mucosa oral (5). Otro estudio afirma que, a pesar de esta alta prevalencia de detección del ADN viral, la enfermedad clínica es poco frecuente. Por ejemplo, la transmisión perinatal del genotipo 6 y 11 del VPH puede conllevar a la aparición de papilomatosis respiratoria juvenil recurrente pero esta afección es rara, con una incidencia anual calculada de dos a cuatro casos por 100.000 niños (6).

INFECCIÓN INICIAL POR VPH Y PREVALENCIA DE VPH EN LA POBLACIÓN

La mayoría de las adolescentes y mujeres adultas se infectan por VPH varios años después de iniciar su actividad sexual. Un estudio prospectivo de estudiantes universitarias sexualmente activas encontró que dentro de los 12 meses de haber iniciado las relaciones sexuales, 30% se hizo VPH positiva; dentro de los 48 meses, 54% fueron VPH positivas (3). Otros estudios de seguimiento de adolescentes y mujeres jóvenes han encontrado que con pruebas repetidas y seguimiento a largo plazo, VPH es detectado en más de dos tercios en un periodo de varios años (7-9).

Mujeres con infecciones transitorias frecuentemente desarrollan anomalías citológicas mientras ocurra una replicación activa del VPH. Esto ocurre debido a que las infecciones productivas de VPH resultan en anomalías citológicas en las células epiteliales infectadas.

Células con esas características son encontradas en un tercio de las mujeres infectadas con VPH y resultan con el diagnóstico, bien sea, Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LIBG) o Células Escamosas Atípicas

de Significado Indeterminado (CESI) (10). Si las pacientes son seguidas, las anomalías citológicas continuarán siendo detectadas por aproximadamente 1 a 2 años, pero a los 4 años, el riesgo de tener una citología cervical anormal es similar a aquellas mujeres de la población general.

La mayoría de las infecciones por VPH son auto-limitadas y aclaran espontáneamente en un periodo de pocos años como resultado de una inmunidad mediada por células. En un estudio, dos tercios de adolescentes infectadas con genotipos de VPH de bajo riesgo aclararon su infección espontáneamente en un periodo de 12 meses, y más de la mitad de aquellas infectadas con genotipos de alto riesgo también presentaron aclaramiento de la infección (11). A los 23 meses, más del 80% habían aclarado su infección. En otro estudio de seguimiento de adolescentes y mujeres adultas jóvenes con LIBG, 91% de los individuos infectados por VPH aclararon sus infecciones después de un seguimiento de 36 meses (12). Sin embargo, muchas mujeres que aclaran espontáneamente un tipo específico de VPH vuelven a infectarse con otro genotipo de VPH. Esto es parte de la razón de que la infección con múltiples genotipos de VPH sea más frecuente en adolescentes y mujeres jóvenes.

La historia natural de la infección por VPH explica la prevalencia de la infección por VPH en mujeres en la población general. Debido a que la infección es transmitida por vía sexual y es usualmente transitoria, la prevalencia de estas infecciones es más frecuente y es mucho más alta entre aquellas mujeres sexualmente activas que se encuentran en su segunda década de la vida. Con el incremento de la edad, las mujeres tienden a tener menos nuevas parejas sexuales, y la prevalencia disminuye. Después de los 45 años de edad, las infecciones por VPH de alto riesgo tiende a estabilizarse, y menos del 5% de las mujeres en la po-

blación general son ADN-positivas para VPH de alto riesgo. La prevalencia de positividad cae a menos del 3% en mujeres con un resultado de citología cervical normal (13).

Es aún incierto como muchas mujeres infectadas por VPH, quienes se convierten en VPH-negativas, realmente tienen un aclaramiento viral completo y como muchas continúan conteniendo el genoma viral en las células basales del epitelio escamoso, de tal forma que un bajo número de copias no puedan ser detectadas usando pruebas de detección moleculares estándar. Un bajo número de copias virales son referidas como “infecciones latentes” y son similares a las infecciones latentes que se ven en las infecciones por el virus del herpes simplex y varicela zoster. El hallazgo de que casi todos los individuos infectados por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se convierten en VPH-positivos, así como aquellos profundamente inmunosuprimidos, sugieren que realmente la latencia del VPH ocurre (14).

La reactivación de una infección latente por VPH secundaria a la senescencia, dirigida por la inmunidad celular, podría fácilmente explicar muchas de las infecciones por VPH que son detectadas en mujeres ancianas con una historia de despistaje previamente negativa y sin nuevas parejas sexuales (10).

Actualmente, es imposible distinguir entre la reactivación de una infección por VPH latente y una recientemente adquirida. También debe ser resaltado que el riesgo para desarrollar subsecuentemente cualquiera de las neoplasias intraepiteliales (NIC 2,3) o cáncer cervical después de la reactivación de una infección latente, parece ser relativamente bajo en mujeres quienes tienen una historia de 3 o más citologías cervicales normales (15). Esta conclusión está basada en el hecho de que a pesar de que el 4% a 5% de las mujeres de 45 años y más están en riesgo para convertirse en

VPH positivas en cualquier momento, el riesgo de que esas mujeres desarrollen NIC 2,3 o cáncer cervical detectado en un pesquiasaje de rutina es mínimo (0,05%) (15). La exposición a nuevas parejas sexuales y la reactivación de una infección latente son explicaciones frecuentemente invocadas para explicar la prevalencia de un segundo pico de infección por VPH observada en mujeres de edad avanzada, particularmente en América Latina (Fig. 1) (16). Algunos estudios epidemiológicos reportan una fuerte asociación entre nuevas parejas sexuales y la incidencia de infección por VPH y concluyen que un comportamiento sexual arriesgado conduce a mayor número de infecciones por VPH, aun en mujeres de edad avanzada (17-19).

Infección persistente por VPH y el desarrollo de NIC 2,3

Solo cerca del 10% de las infecciones por VPH persisten por más de 3 años. La infección persistente de un tipo específico de VPH, disminuye la probabilidad de que una lesión sea aclarada espontáneamente y aumenta la probabilidad de que una lesión tipo NIC 2,3 o cáncer cervical se desarrolle (10). Infecciones por VPH detectadas al momento del pesquiasaje de cáncer cervical

tienden a persistir más tiempo en mujeres mayores si se les compara con mujeres jóvenes. Esto puede ser debido al hecho de que las infecciones identificadas sean más probable que representen infecciones que ya han sido persistentes por muchos años, mientras que la infección en mujeres más jóvenes probablemente represente infecciones recientemente adquiridas. Aún no está establecida la definición de lo que constituye la importancia clínica de la persistencia, pero la mayoría de los protocolos de manejo consideran que la persistencia por 12 meses sea clínicamente significativa y amerita un estudio colposcópico.

Debido a que el ADN de VPH de alto riesgo es detectado en casi todas las lesiones tipo NIC 2,3 y cáncer cervical invasivo, está claro que la persistencia de la infección con un VPH de alto riesgo es un requerimiento para el desarrollo de esas lesiones. Datos recientes demuestran que el tiempo requerido para que una infección inicial por VPH progrese a lesiones tipo NIC 2,3 puede ser realmente corto.

Maglennon y col. (20) han sugerido un modelo para tratar de explicar la latencia del VPH a nivel del cuello uterino (Fig. 2). En este modelo el VPH infecta las células basales en los sitios de micro trauma, pro-

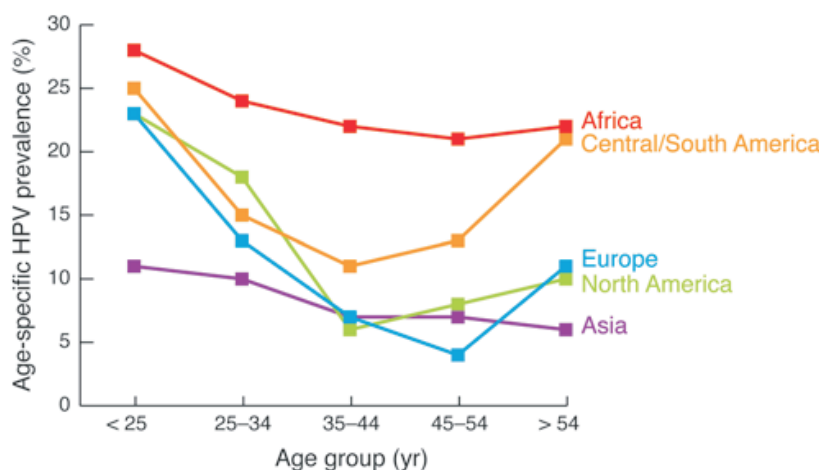


Fig. 1. Prevalencia del VPH especificada por edad en mujeres con citología normal provenientes de 5 diferentes regiones del mundo. Con autorizacion de Vaccine (16).

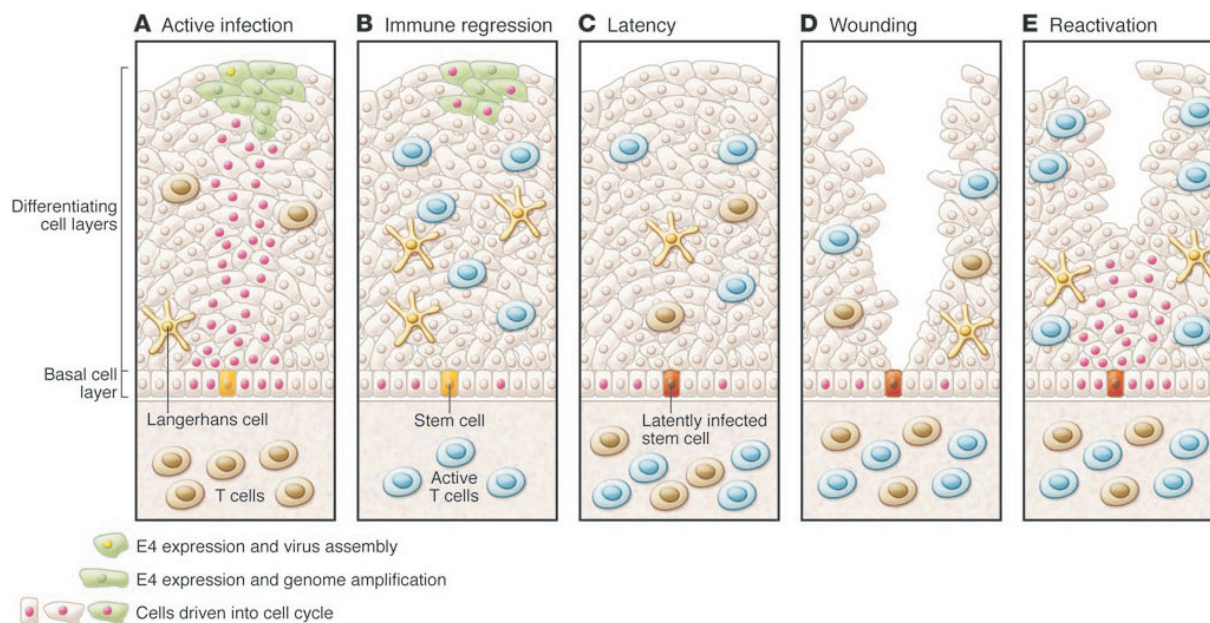


Fig. 2. Modelo de reactivación y latencia del VPH cervical. Con autorización de Virology (20).

bablemente como consecuencia normal de una relación sexual. Las células basales son inducidas a diferenciarse con el fin de rellenar la herida lo cual resulta en una infección activa del papilomavirus. Unas pocas células basales pluripotenciales mantendrán al VPH en forma episomal pero sin diferenciarse, y estas células infectadas muy probablemente no serán muestreadas utilizando las técnicas exfoliativas comunes utilizadas en la mayoría de los estudios epidemiológicos, las cuales solo muestrean las células del epitelio superficial. De tal forma, que el VPH en una célula basal pluripotencial puede permanecer indetectable hasta que algún estímulo la induzca a diferenciarse tal como la reparación de una lesión o por una regulación hormonal (20, 21).

En mujeres en edad universitaria, la incidencia de infección asociada con cualquier genotipo de VPH resulta en una incidencia acumulada del 11% de NIC 2,3 confirmado por biopsia, a los 36 meses (22). Para las infecciones por VPH 16 ó 18, la incidencia acumulada de NIC 2,3 a los 36 meses es de 27%. Similarmente, Mao y col.

(23) han seguido mujeres jóvenes en el brazo placebo de un ensayo sobre una vacuna contra VPH 16 y encontraron que todos, excepto uno de los casos de NIC 2,3 ocurrió de una infección por VPH 16 desarrollada durante los primeros 12 meses. Debe ser enfatizado, sin embargo, que se necesita casi una década para que una lesión tipo NIC 2,3 progrese a cáncer cervical invasivo; de tal forma, que es seguro extender el intervalo de pesquiasaje a 3 años o más en mujeres en quienes se ha encontrado que tanto la citología como el ADN de VPH de alto riesgo son negativos durante el pesquiasaje de rutina.

También ahora tenemos un mejor entendimiento del riesgo de haber diagnosticado con NIC 2,3 o cáncer cervical a una mujer mayor con ADN-positivo de VPH de alto riesgo. En un estudio danés de ligamiento, mujeres que inicialmente eran citológicamente negativas después de 3 años, NIC 2,3 o cáncer cervical había sido diagnosticado en el 6,3% de la mujeres que eran VPH de alto riesgo positivo (24). La detección acumulada de NIC 2,3 fue de 11,3% y

22,9% después de 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente. En comparación, NIC 2,3 fue diagnosticado solo en el 1,9% de las mujeres que eran VPH negativas después de 10 años de seguimiento.

Un estudio sueco que incluía todas las mujeres, independientemente del resultado de la citología, detectó NIC 2,3 en 37% de mujeres quienes eran VPH 16 positivas y 26% de aquellas quienes eran VPH 18 positivas, después de 4 años de seguimiento (25). Es de hacer notar que en este estudio sueco, las lesiones tipo NIC 2,3 fueron detectadas en un substancial número de mujeres infectadas con otros genotipos de VPH de alto riesgo, incluyendo VPH 31, 33, 52 y 58. Este hallazgo contrasta con los resultados de un estudio realizado por el National Cancer Institute (NCI) de los Estados Unidos de Norteamérica, el cual se llevó a cabo en el Hospital Kaiser Permanente, el cual se encuentra ubicado en la ciudad de Portland, Oregón (26). En el estudio Kaiser de seguimiento de 20.810 mujeres, la detección acumulada de NIC 3 después de 10 años de seguimiento fue de 20,7% en mujeres mayores de 30 años de edad, VPH 16 positivo y con citología negativa, 17,7% para aquellas con VPH 18, 1,5% para aquellas con otro tipo de VPH de Alto Riesgo; y 0,5% para las mujeres que eran VPH negativas.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA POBLACIÓN INMUNOSUPRIMIDA

Dos grandes estudios prospectivos de mujeres infectadas con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y mujeres no infectadas con VIH, el Women's Interagency HIV Study (WIHS) y el HIV Epidemiology Research Study (HERS), han aportado evidencia indirecta de que una proporción del incremento del ADN del VPH (ADN-VPH) en áreas genitales de mujeres infectadas con VIH son el resultado de la reactivación de una infección latente (27, 28). Strickler y

col (28), compararon el porcentaje de detección de ADN-VPH "nuevo" en mujeres que habían reportado 18 meses de abstinencia sexual, con el porcentaje de ADN-VPH "nuevo" en mujeres sexualmente activas. El ADN-VPH "nuevo" fue detectado tanto en pacientes infectadas y no infectadas con VIH quienes fueron sexualmente inactivas, sobre todo en aquellas pacientes con una inmunosupresión severa ($CD4 + T < 200/\mu L$).

La fuerte asociación entre el riesgo de infección por VPH y el incremento en la supresión inmune apoya un efecto biológico directo de la infección por VIH en la historia natural del VPH (27, 28). Otros estudios también han demostrado que el incremento en la prevalencia del VPH y detección de ADN-VPH "nuevo" ocurre más tempranamente en pacientes VIH positivas (29, 30).

Las observaciones clínicas de un incremento en lesiones asociadas al VPH después de un trasplante de órgano dan apoyo adicional al papel del control inmunológico en la persistencia de infecciones por VPH. El incremento en el riesgo de cáncer asociado a VPH en la población trasplantada es similar a la de la población infectada por el VIH (31).

Adicionalmente, la aparición súbita de verrugas ano-genitales en individuos inmunosuprimidos después de un largo periodo de latencia, sugiere que el virus puede permanecer en el cuerpo bajo una forma subclínica por largos periodos de tiempo, presumiblemente controlado por una respuesta de memoria inmune competente (32, 33).

CONCLUSIONES

1. Las infecciones por VPH son comunes, y aproximadamente la mitad de las mujeres jóvenes estarán infectadas en los primeros 4 años después de haber iniciado su actividad sexual.

2. El modo predominante de transmisión del VPH es por contacto sexual; el uso constante del condón reduce, pero no previene la transmisión.
 3. Más del 80% de las infecciones por VPH desaparecerán espontáneamente en un período de 3 años.
 4. Menos del 5% de las mujeres en la población general son VPH de Alto Riesgo positivas a la edad de 45 años.
 5. VPH 16 y 18 son oncogénicos, y 1 de cada 4 individuos infectados desarrollarán NIC 2,3 en un período de 3 años.
 6. La exposición a nuevas parejas sexuales y la reactivación de una infección latente son explicaciones frecuentemente invocadas para explicar la prevalencia de un segundo pico de infección por VPH observado en mujeres de edad avanzada.
 7. La fuerte asociación entre el riesgo de infección por VPH y el incremento en la supresión inmune apoya un efecto biológico directo de la infección por VIH en la historia natural del VPH.
 8. Las observaciones clínicas de un incremento en lesiones asociadas al VPH después de un trasplante de órgano dan apoyo adicional al papel del control inmunológico en la persistencia de infecciones por VPH.
- REFERENCIAS**
1. **Burchell AN, Winer RL, de Sanjose S.** Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 24 (suppl3):S52-S61.
 2. **Winer RL, Hughes JP, Feng Q.** Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354:2645-2654.
 3. **Winer RL, Lee SK, Hughes JP.** Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157:218-226.
 4. **Castellsague X, Drudis T, Canadas MP.** Human papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis* 2009; 9:74.
 5. **Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, Zimmermann E, Losquiavo KP.** Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virol J* 2009; 6: 83.
 6. **Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH.** Risk of Vertical Transmission of Human Papillomavirus throughout pregnancy: A Prospective Study. *PLoS One*. 2013; 8(6): e66368. doi:10.1371/journal.pone.0066368.
 7. **Brown DR, Shew ML, Qadadri B.** A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. *J Infect Dis* 2005; 191:182-192.
 8. **Richardson H, Kelsall G, Tellier P.** The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:485-490.
 9. **Ho GY, Bierman R, Beardsley L.** Natural history of cervico vaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423-428.
 10. **Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J.** Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890-907.
 11. **Castle PE, Wacholder S, Sherman ME.** Absolute risk of a subsequent abnormal Pap among oncogenic human papillomavirus DNA positive, cytologically negative women. *Cancer* 2002; 95:2145-2151.
 12. **Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK.** Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364:1678-1683.
 13. **Castle PE, Fetterman B, Poitras N.** Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol* 2009; 113:595-600.

14. **Wright TC, Kuhn L.** Immunosuppression and the cervix; human immunodeficiency virus (HIV). In: Jordan JA, Singer A. *The Cervix*. Malden, MA: Blackwell; 2006:450-517.
15. **Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL.** Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. *N Engl J Med* 2003; 349:1501-1509.
16. **Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Muñoz N.** Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; 26(suppl 10):K1-K16.
17. **de Sanjose S, Diaz M, Castellsague X, Clifford G, Bruni L, Munoz N, Bosch FX.** Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(7):453-459.
18. **Munoz N, Mendez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJ, Ronderos M, Meijer C, Munoz A.** Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. *J Infect Dis* 2004; 190(12):2077-2087.
19. **Trottier H, Silveide Ferreira, Patricia Thoman, Maria C. Costa, Joao S. Sobrinho, Jose Carlos M. Prado, Thomas E. Rohan, Luisa L. Villa, Eduardo L. Franco.** Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res* 2010; 70(21):8569-8577.
20. **Maglennon GA, McIntosh P, Doorbar J.** Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression. *Virology* 2011; 414(2):153-163.
21. **Chow LT, Broker TR, Steinberg BM.** The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS* 2010; 118 (6-7):422-449.
22. **Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, Koutsky LA.** Development and duration of Human Papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005; 191:731-738.
23. **Mao C, Koutsky LA, Ault KA.** Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 107:18-27.
24. **Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K.** The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006; 66:10630-10636.
25. **Naucler P, Ryd W, Tornberg S.** HPV type-specific risks of high-grade CIN during 4 years of follow-up: a population-based prospective study. *Br J Cancer* 2007; 97:129-132.
26. **Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT.** The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1072-1079.
27. **Theiler RN, Farr SL, Karon JM, Paramsothy R, Duerr A, Cu-Uvin S, Sobel J, Shah K, Klein RS, Jamieson DJ.** High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus infected women: risk factors for cervical viral shedding. *Obstet Gynecol* 2010; 115(6): 1150-1158.
28. **Strickler H, Burk RD, Fazzari M, Anastos K, Minkoff H, Massad LS, Hall C, Bacon M, Watts DH, Silverberg MJ, Xue X, Schlecht NF, Melnick S, Palefsky JM.** Natural history and possible reactivation of human papillomavirus in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(8):577-586.
29. **Wang C, Wright TC, Denny L, Kuhn L.** Rapid rise in detection of human papillomavirus (HPV) infection soon after incident HIV infection among South African women. *J Infect Dis* 2011; 203(4): 479-486.
30. **Nowak RG, Patty EG, Cahrlles SM, Stephen JG, Cynthia K, Amy EO, Roslyn H, Barbara DE, Robert AS, Nancy SP,**

- Tsungai C, Marshall M, David DC.** Increases in human papillomavirus detection during early HIV infection among women in Zimbabwe. *J Infect Dis* 2011; 203(8): 1182-1191.
31. **Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM.** Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9581): 59-67.
32. **Schmook T, Nindl I, Ulrich C, Meyer T, Sterry W, Stockfleth E.** Viral warts in organ transplant recipients: new aspects in therapy. *Br J Dermatol* 2003; 149 (suppl 66):20-24.
33. **Pietrzak B, Mazanowska N, Ekiel AM, Durlik M, Martirosian G, Wielgos M, Kaminski P.** Prevalence of high-risk human papillomavirus cervical infection in female kidney graft recipients: an observational study. *Virol J* 2012; Jun 18; 9:117. doi: 10.1186/1743-422X-9-117.