



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

Luisa Fernanda Del Río Ospina

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Genética Humana
Bogotá D.C., Colombia

2019

Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

Luisa Fernanda Del Río Ospina

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magíster en Genética Humana

Directora:

M.Sc., Sandra Milena Camargo Pinzón

Codirector:

Dr.Sc., Manuel Alfonso Patarroyo Gutiérrez

Línea de Investigación:

Biología Molecular del Virus del Papiloma Humano

Grupo de Investigación:

Biología Molecular e Inmunología

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Maestría en Genética Humana

Bogotá D.C., Colombia

2019

Agradecimientos

El presente trabajo no habría podido realizarse sin la colaboración de las personas que participaron en la recolección de las muestras y el diligenciamiento de los cuestionarios de información en cada una de las instituciones de salud que participaron en el desarrollo de los estudios realizados por la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC).

A la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia, a los doctores Manuel Elkin y Manuel Alfonso Patarroyo, mil gracias por brindarme la oportunidad de realizar este trabajo con ustedes.

Agradezco el esfuerzo y dedicación de Milena Camargo, quien dirigió este trabajo y el apoyo de Sara Cecilia Soto De León, quien además contribuyó al desarrollo del mismo con su colaboración, experiencia y conocimientos.

A los doctores Ricardo Sánchez y Juan José Yunis por su colaboración y asesoría a lo largo del desarrollo del trabajo.

Karen Robayo y Diego Garzón, gracias por la ayuda y los aportes realizados.

Con Dios y mi familia eternamente agradecida

Resumen

Este trabajo tuvo como objetivo identificar los alelos y haplotipos HLA-*DRB1* y *DQB1* relacionados con la persistencia, depuración y redetección de 6 tipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR) (-16, -18, -31, -33, -45 y -58) en una cohorte de mujeres colombianas.

A partir de muestras de cérvix de 276 mujeres, se realizó la tipificación de los *loci DRB1* y *DQB1* mediante el sistema MiSeq-Illumina. Se estimó la probabilidad de depuración y redetección en función del tiempo para cada uno de los 6 tipos de VPH-AR, con el método de Kaplan Meier. Se ajustaron modelos de supervivencia para identificar los alelos y haplotipos relacionados con la depuración y redetección teniendo en cuenta otras covariables.

Se encontraron, para *DRB1*, 47 asociaciones (20 alelos), para *DQB1*, 6 asociaciones (3 alelos) y para los haplotipos, 87 asociaciones (34 haplotipos) con la depuración/persistencia de VPH. Con respecto a la redetección, 45 asociaciones de alelos *DRB1* (23 alelos), 6 asociaciones para *DQB1* (3 alelos) y 64 asociaciones, de 36 haplotipos, fueron identificadas. Se encontraron asociaciones tanto a favor como en contra de los eventos analizados, siendo algunas consistentes entre los tipos de VPH infectantes y otras diferentes.

El efecto de los alelos y haplotipos de HLA sobre el curso clínico de las infecciones de VPH (depuración, persistencia y redetección viral) es dependiente del tipo de VPH responsable de la infección. El efecto independiente de algunos alelos fue consistente al configurar los haplotipos, mientras que para otros se observó una modificación del efecto.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano, depuración, redetección, *DRB1*, *DQB1*, Secuenciación de Nucleótidos de Alto Rendimiento

Abstract

The objective of this work was to identify HLA-*DRB1* and *DQB1* alleles and haplotypes related to the persistence, clearance and redetection of 6 high-risk HPV types (HR-HPV) (-16, -18, -31, -33, -45 and -58) in a cohort of Colombian women.

From cervical samples of 276 women, *DRB1* and *DQB1* typing was performed using the MiSeq-Illumina system. The likelihood of clearance and redetection was estimated as a function of time for each of the 6 HR-HPV types with the Kaplan Meier method. Survival models were adjusted to identify alleles and haplotypes related to clearance and redetection, taking into account other covariates.

We found, for *DRB1*, 47 associations (20 alleles), for *DQB1*, 6 associations (3 alleles) and for haplotypes, 87 associations (34 haplotypes) with clearance/persistence of HPV. With regard to redetection, 45 associations for *DRB1* (23 alleles), 6 associations for *DQB1* (3 alleles) and 64 associations for 36 haplotypes, were identified. Associations were found both in favor and against the events analyzed, with some being consistent between the infecting HPV types and others different.

The effect of HLA alleles and haplotypes on the clinical course of HPV infections (clearance, persistence and viral redetection) is dependent on the HPV type responsible for the infection. The independent effect of some alleles was consistent when configuring the haplotypes, while for others a modification of the effect was observed.

Keywords: Human Papillomavirus, clearance, redetection, *DRB1*, *DQB1*, Next Generation Sequencing

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Abstract	VIII
Lista de figuras	XII
Lista de tablas	XIII
Lista de siglas y abreviaturas	XIV
Introducción	1
1. Problema	5
2. Pregunta de investigación	7
3. Justificación	9
4. Marco teórico	11
4.1 Epidemiología cáncer de cérvix y VPH	11
4.2 Factores de riesgo para el desarrollo de CC	13
4.3 Virus del Papiloma Humano (VPH)	16
4.4 Respuesta inmune a la infección por Virus del Papiloma Humano	20
4.5 Antígeno Leucocitario Humano (HLA: <i>Human Leukocyte Antigen</i>)	23
4.5.1 Nomenclatura alelos HLA	25
4.5.2 Tipificación HLA.....	27
5. Estado del arte	33
6. Antecedentes	37
6.1 Extracción, detección y cuantificación del Virus del Papiloma Humano	39
7. Objetivos	40
7.1 Objetivo General.....	40
7.2 Objetivos Específicos.....	40
8. Metodología	41
8.1 Diseño	41
8.2 Hipótesis operativas	41
8.3 Muestra	41
8.4 Definición de sujetos de estudio	41
8.5 Criterios de Inclusión	42

8.6	Criterios de Exclusión.....	42
8.7	Fuentes de información y técnicas de recolección.....	42
8.7.1	Bases de datos	42
8.7.2	Extracción ADN.....	42
8.7.3	Tipificación HLA	43
8.8	Análisis Estadístico	43
8.9	Consideraciones Éticas.....	45
8.9.1	Impacto ambiental.....	47
9.	Resultados.....	49
10.	Discusión.....	85
11.	Conclusiones	102
12.	Productos	104
12.1	Generación de nuevo conocimiento.....	104
12.2	Formación de recurso humano	104
13.	Perspectivas.....	105
14.	Anexos.....	106
A.	Consentimiento informado estudio multicéntrico	107
B.	Cuestionario	109
C.	Aprobación Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.....	110
D.	Frecuencia de alelos HLA- <i>DRB1</i> incluidos dentro de los alelos primarios con código G y NMDP, en la población del estudio (n=274)	113
E.	Frecuencia de alelos HLA- <i>DQB1</i> incluidos dentro de los alelos primarios con código G y NMDP, en la población del estudio (n=274)	115
F.	Frecuencia de genotipos HLA- <i>DRB1</i> presentes en menos del 2 % de la población del estudio (n=274)	117
G.	Distribución de variables demográficas, factores de riesgo y hallazgos cervicales de acuerdo a la depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para VPH-16, -18 y -31	119
H.	Distribución de variables demográficas, factores de riesgo y hallazgos cervicales de acuerdo a la depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para VPH-33, -45 y -58	122
I.	Distribución de frecuencias alélicas de <i>DRB1</i> y <i>DQB1</i> de acuerdo a la depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para VPH-16, -18 y -31	125
J.	Distribución de frecuencias alélicas de <i>DRB1</i> y <i>DQB1</i> de acuerdo a la depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para VPH-33, -45 y -58	128
K.	Distribución de frecuencias haplotípicas <i>DRB1-DQB1</i> de acuerdo a la depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para VPH-16, -18 y -31	131
L.	Distribución de frecuencias haplotípicas <i>DRB1-DQB1</i> de acuerdo a la depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para VPH-33, -45 y -58	134

M. Modelos multivariados para evaluar la asociación de alelos <i>DRB1</i> y <i>DQB1</i> con la depuración de la infección por VPH-16, -18 y -31.....	137
N. Modelos multivariados para evaluar la asociación de alelos <i>DRB1</i> y <i>DQB1</i> con la depuración de la infección por VPH-33, -45 y -58.....	140
O. Modelos multivariados para evaluar la asociación de haplotipos <i>DRB1-DQB1</i> con la depuración de la infección por VPH-16, -18 y -31	143
P. Modelos multivariados para evaluar la asociación de haplotipos <i>DRB1-DQB1</i> con la depuración de la infección por VPH-33 -45 y -58.....	146
Q. Modelos multivariados para evaluar la asociación de alelos <i>DRB1</i> y <i>DQB1</i> con la redetección de VPH-AR	149
R. Modelos multivariados para evaluar la asociación de haplotipos <i>DRB1-DQB1</i> con la redetección de VPH-AR.....	152
Bibliografía	155

Lista de figuras

	Pág.
Figura 4-1: Distribución tipo-específica de VPH en 1.810 mujeres colombianas de diferentes regiones geográficas. 2011 (3).	12
Figura 4-2: Historia natural de la carcinogénesis cervical (38).	13
Figura 4-3: Organización del genoma de VPH (37).	18
Figura 4-4: Respuesta inmune en la infección por VPH (77).	23
Figura 4-5: Nomenclatura de alelos HLA (98).	26
Figura 9-1: Frecuencias de genotipos DRB1 presentes en más del 2 % de la población y de todos los genotipos encontrados para DQB1 en todas las mujeres del estudio.....	56
Figura 9-2: Distribución de la prevalencia tipo-específica de VPH y de coinfección según visita	63
Figura 9-3: Curvas de Kaplan Meier para la depuración de la infección por cada uno de los 6 tipos de VPH-AR	65
Figura 9-4: Curvas de Kaplan Meier para la redetección de la infección por cada uno de los 6 tipos de VPH-AR	66

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 5-1: Alelos y haplotipos HLA asociados con persistencia del VPH.....	36
Tabla 9-1: Características sociodemográficas en línea de base de la población de estudio	50
Tabla 9-2: Factores de riesgo y hallazgos cervicales en línea de base de la población de estudio	51
Tabla 9-3: Distribución de los grupos alélicos de HLA- <i>DRB1</i> y <i>DQB1</i> en la población general (n=274) y según lugar de origen.....	52
Tabla 9-4: Distribución de las frecuencias alélicas de HLA- <i>DRB1</i> en la población general (n=274) y según lugar de origen.....	53
Tabla 9-5: Distribución de las frecuencias alélicas de HLA- <i>DQB1</i> en la población general (n=274) y según lugar de origen.....	55
Tabla 9-6: Resultados de la prueba de Equilibrio de Hardy-Weinberg para los <i>loci</i> HLA <i>DRB1</i> y <i>DQB1</i> en la población general y cada subpoblación incluida.....	57
Tabla 9-7: Distribución de las frecuencias haplotípicas de los <i>loci</i> HLA <i>DRB1-DQB1</i> en la población general (n=274) y por lugar de origen	58
Tabla 9-8: Valores de desequilibrio de ligamiento entre los alelos de los haplotipos HLA <i>DRB1-DQB1</i> identificados en la población (n=274)	60
Tabla 9-9: Tasas de depuración y redetección para los 6 tipos de VPH-AR	64
Tabla 9-10: Alelos <i>DRB1</i> y <i>DQB1</i> asociados con la depuración de la infección por los 6 tipos de VPH-AR	70
Tabla 9-11: Haplotipos <i>DRB1-DQB1</i> asociados con la depuración de la infección por los 6 tipos de VPH-AR	73
Tabla 9-12: Alelos <i>DRB1</i> y <i>DQB1</i> asociados con la redetección de VPH-AR	79
Tabla 9-13: Haplotipos <i>DRB1-DQB1</i> asociados con la redetección de VPH-AR.....	81

Lista de siglas y abreviaturas

Sigla/Abreviatura	Término
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AFT	<i>Accelerated failure time</i>
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ASC-US	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i>
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
CC	Cáncer de cérvix
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CD	Células dendríticas
CL	Células de langerhans
Coef	Coeficiente de regresión
CPA	Células presentadoras de antígenos
D	Coeficiente de desequilibrio de ligamiento
D'	Coeficiente de desequilibrio de ligamiento normalizado
DE	Desviación estándar
DL	Desequilibrio de ligamiento
DQB1	DQ beta 1
DRB1	DR beta 1
EHW	Equilibrio de Hardy-Weinberg
FIDIC	Fundación Instituto de Inmunología de Colombia
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
HMBS	<i>Hydroxymethylbilane synthase</i>
HPV	<i>Human papillomavirus</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IARC	<i>The International Agency for Research on Cancer</i>
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
IFN- γ	Interferon gamma
IL	Interleucina
ITS	Infección de transmisión sexual
LCR	<i>Long control region</i>
LIE-AG	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado

LIE-BG	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
LT	Linfocitos T
Mb	Megabase
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
ng/ μ L	Nanogramo/microlitro
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
NK	<i>Natural killer</i>
nm	Nanómetro
NMDP	<i>National Marrow Donor Program</i>
NTC	<i>No template control</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odds ratio</i>
pc	p corregida mediante método de Bonferroni
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
POEs	Procedimientos operativos estandarizados
r ²	Coefficiente de correlación
RIC	Rangos intercuartiles
SCC	<i>Squamous cervical carcinoma</i>
SMMLV	Salario mínimo mensual legal vigente
SSO	<i>Sequence specific oligonucleotides</i>
SSOrev	<i>Sequence specific oligonucleotides reversa</i>
SSP	<i>Sequence specific primers</i>
TGF- β	<i>Transforming growth factor-beta</i>
TLR	<i>Toll-like receptor</i>
TR	<i>Time ratio</i>
VIH	Virus de inmunodeficiencia humano
VPH	Virus del papiloma humano
VPH-AR	Virus del papiloma humano de alto riesgo
VPH-BR	Virus del papiloma humano de bajo riesgo

Introducción

Cerca del 99,7 % de casos de Cáncer de cérvix (CC) se han asociado con la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), siendo la infección persistente por al menos un tipo de VPH de alto riesgo (VPH-AR) el factor necesario para el desarrollo de este tipo de cáncer (1). El CC es la cuarta neoplasia más frecuente en las mujeres a nivel mundial, con 570.000 casos y 311.000 muertes reportadas para el 2018. En Colombia, esta neoplasia es la cuarta en frecuencia entre mujeres (principalmente en edad fértil) con 3.853 casos nuevos y 1.775 muertes reportadas para el mismo año (2).

De los distintos tipos virales descritos, VPH-16 y -18 son los responsables del 70 % de los casos de CC (1). Para Colombia, VPH-16 es el tipo viral de mayor prevalencia (superior al 50 %); no obstante, otros tipos detectados con frecuencia en nuestra población son VPH-18, -31, -33, -45 y -58, cuyas prevalencias se reportan entre el 14,9 % y el 49,5 %, variando en prevalencia de acuerdo a la población analizada (3, 4). Aunque se reportan prevalencias altas, la mayoría de las infecciones son transitorias y sólo un porcentaje pequeño de mujeres (entre el 5 % y el 10 %) desarrollan lesiones de alto grado y CC (5).

Sin embargo, la infección por el VPH no es suficiente para el desarrollo de CC, lo que indica una interacción compleja entre factores que influyen en el potencial oncogénico del virus y factores del hospedero que se relacionan con la adquisición y predisposición para infecciones persistentes y que conllevan a la progresión de las lesiones cervicales (6). Entre estos se han descrito el inicio temprano de la actividad sexual, múltiples compañeros sexuales, exposición a otras enfermedades de transmisión sexual, consumo de cigarrillo, multiparidad, inmunosupresión, consumo prolongado de anticonceptivos hormonales, infecciones por múltiples tipos de VPH-AR, variantes virales, carga viral, entre otros (7). De manera adicional, factores genéticos del hospedero tienen un impacto sustancial para el desarrollo de CC (8).

La hipótesis de susceptibilidad genética al CC se refuerza con los hallazgos de una mayor correlación entre gemelos y además, una agregación familiar entre miembros en primer grado de parentesco, similar a la observada en otros cánceres, con un riesgo 2 veces mayor en parientes de mujeres con CC y con una heredabilidad del 27 %. Es así como se reporta que estos factores genéticos explicarían cerca del 37 % de la varianza en el riesgo de CC (9-11).

Diferentes estudios de asociación se han realizado incluyendo estudios del genoma completo (GWAS) y estudios de rutas (pathway-based studies), en los cuales se ha descrito la relación de genes y/o rutas de procesos como ciclo celular, inducción de la apoptosis, reparación del ADN, metabolismo y respuesta inmune con la historia natural del CC (12-14). Dentro de éstos, se reportan alelos y haplotipos del sistema del Antígeno Leucocitario Humano (*Human Leukocyte Antigen*, HLA), responsables de la presentación antigénica e importantes para el reconocimiento y eliminación del VPH y de células infectadas (15).

Previos estudios han descrito asociaciones significativas de alelos y haplotipos HLA con CC, siendo algunas consistentes entre poblaciones, como: *B*07:02*, *B*15:01*, *DRB1*13:01*, *DRB1*15:01*, *DQA1*01:03*, *DQB1*06:02*, *DQB1*06:03* (14, 16). Sin embargo, existen también inconsistencias en relación a las asociaciones, siendo secundarias a diferentes factores como variabilidad en la población estudiada (estadio de la enfermedad, etnia), técnicas empleadas, variación entre tipos VPH-AR, entre otras (8).

Algunos estudios han evaluado la asociación de estos alelos con la infección por el VPH, sugiriendo que dicha asociación con HLA sería dependiente del tipo de VPH infectante (17). Teniendo en cuenta que la persistencia viral constituye el factor esencial para el desarrollo de CC, y que la capacidad del hospedero para responder ante ésta es fundamental, la asociación entre HLA y la temporalidad de la infección (persistente vs transitoria), constituye un factor relevante en el conocimiento de la historia natural de la infección y el desarrollo de CC (17-21).

Lo anteriormente expuesto resalta el rol esencial de los factores genéticos (como el HLA) en la modulación de la susceptibilidad genética del hospedero ante la persistencia de la infección tipo-específica por VPH y el desarrollo de lesiones preneoplásicas y CC. Es así

como la comprensión de estos factores genéticos del hospedero son cruciales en el entendimiento de la etiopatogénesis del CC, además, aporta nueva información que contribuye al desarrollo de medidas de promoción, prevención, diagnósticas y terapéuticas apropiadas a cada población.

1. Problema

Cerca del 85 % del impacto en la morbilidad asociada a CC ocurre en regiones en vía de desarrollo, siendo el segundo en incidencia y mortalidad en países con índices de desarrollo humano bajo/medio (2). En Colombia, el CC es el cuarto cáncer más frecuente entre mujeres, mostrando una incidencia de 12,7 casos por 100.000 mujeres/año y una mortalidad de 5,7 casos por 100.000 mujeres/año (2). Pese a las estrategias de prevención instauradas, los programas de tamización establecidos en la mayoría de países en América Latina y el Caribe no han tenido el efecto esperado en la reducción de las tasas de incidencia y mortalidad del CC (22). De igual manera, aunque en Colombia se ha reportado una cobertura de la citología de 76,3 %, cercana a la de los países desarrollados (Estados Unidos, de 83 %), persisten dificultades para la reducción de la morbilidad del CC, al igual que en la mayoría de países en vía de desarrollo (2, 23). Por lo anterior, esta neoplasia se considera un grave problema de salud pública, ya que a pesar de ser una enfermedad prevenible y curable, causa una gran pérdida de años de vida potencial principalmente de mujeres en edad reproductiva (24).

Cerca del 90 % de las mujeres se infectan con VPH en algún momento de su vida, sin embargo, menos del 1 % desarrolla CC, reflejando que es necesaria una interacción sinérgica entre la infección persistente por VPH y otros factores (7, 25). Dentro de estos factores, se describen la carga viral, las infecciones por múltiples tipos, un comportamiento sexual de riesgo, la respuesta inmune del hospedero ante la infección, entre otros (5, 6, 26). Entre los factores del hospedero, se han descrito polimorfismos en los genes HLA clase I (HLA-A, -B y -C) y clase II (HLA-DR y -DQ), los cuales se asocian con lesiones neoplásicas e infección por VPH, explicado por el vínculo entre una respuesta inmune ineficiente, y la susceptibilidad a la infección persistente por VPH (18, 27-29).

Estudios previos que han incluido poblaciones heterogéneas y grupos étnicos diferentes, han obtenido resultados discordantes en relación con los alelos y haplotipos de las moléculas del HLA asociados con la susceptibilidad al CC e infección viral (18, 27-29). De acuerdo a lo reportado, estas asociaciones parecen depender de la población en estudio, la temporalidad de la infección por VPH y el tipo viral infectante (27, 30), por lo cual, estudios de cohorte que evalúen la asociación entre esta molécula con los desenlaces de la infección por diferentes tipos de VPH son necesarios y contribuirían en la comprensión de la cronología y el curso clínico de las lesiones a nivel del cuello uterino.

Teniendo en cuenta el grave problema de salud pública que constituye el CC y las tasas de incidencia y mortalidad en Colombia, el presente estudio contribuye y aporta conocimiento de la relación entre factores genéticos del hospedero (alelos HLA-DRB1 y DQB1) y la historia natural de las infecciones por los seis tipos VPH-AR (VPH-16, -18, -31, -33, -45, y -58) más prevalentes en nuestro país.

2. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los alelos y haplotipos HLA-*DRB1* y *DQB1* relacionados con la persistencia, depuración y redetección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo en una población colombiana?

3. Justificación

El principal factor de riesgo para el desarrollo de CC es la infección persistente con tipos de VPH-AR (4, 25, 26). Sin embargo, el VPH no es suficiente para el desarrollo de esta neoplasia; factores tanto del virus, como del hospedero, están implicados en la carcinogénesis cervical (5). Debido a que la progresión desde lesiones preneoplásicas a CC puede tardar hasta 20 años, la mayor parte de los casos pueden prevenirse mediante detección oportuna (en estadios tempranos) y tratamiento oportuno de las lesiones a nivel del cérvix (6, 31). La identificación temprana de las mujeres en riesgo (sin cambios morfológicos evidentes), susceptibles a desarrollar CC permitiría a futuro disminuir la carga de la enfermedad.

Con miras a lograr la disminución de las altas tasas de incidencia y mortalidad de CC a nivel mundial, se han desarrollado estudios transversales y longitudinales que han permitido la caracterización de factores que modulan la historia natural de la infección por VPH y el desarrollo de CC, incluyendo entre éstos, los análisis de la variabilidad genética del hospedero (12, 32, 33). La evidencia experimental y clínica indica que factores inmunológicos y genéticos del hospedero juegan un rol esencial en el desenlace de la infección por VPH y de la existencia de un componente genético en el desarrollo de CC (9-11).

Factores relacionados con la respuesta inmune (fundamental en el curso clínico de la infección viral) han sido objeto de estudio. Investigaciones previas han encontrado alelos y haplotipos de las moléculas del HLA asociados con la infección por VPH y el desarrollo de CC (16, 18, 28, 30), sin embargo, estas asociaciones son variables dependiendo de la población estudiada y probablemente específicas del tipo viral infectante (16, 18). Hasta el momento en Colombia no se cuenta con información relacionada con la asociación de

estos factores genéticos (genes HLA) de las mujeres y su contribución en la persistencia de la infección viral y el desarrollo de lesiones cervicales.

Considerando que los factores genéticos están involucrados en la historia natural del CC, los hallazgos del presente estudio, tienen implicaciones importantes en el conocimiento de los alelos HLA clase II relacionados con la persistencia, redetección y depuración de los tipos más prevalentes en Colombia, permitiendo identificar mujeres susceptibles a desarrollar CC, derivada de las infecciones persistentes. De manera adicional, la comprensión de los factores involucrados en el desarrollo de CC genera las bases que en el futuro permitirán la implementación de estrategias de prevención, diagnóstico y control, así como el desarrollo de vacunas apropiadas e inmunoterapias, de tal manera que se logre disminuir la carga de esta enfermedad. Los resultados de este estudio constituyen una base de información para futuros análisis relacionados con las asociaciones del sistema HLA con enfermedades específicas, así como también para estudios en el campo de la antropología.

4. Marco teórico

4.1 Epidemiología cáncer de cérvix y VPH

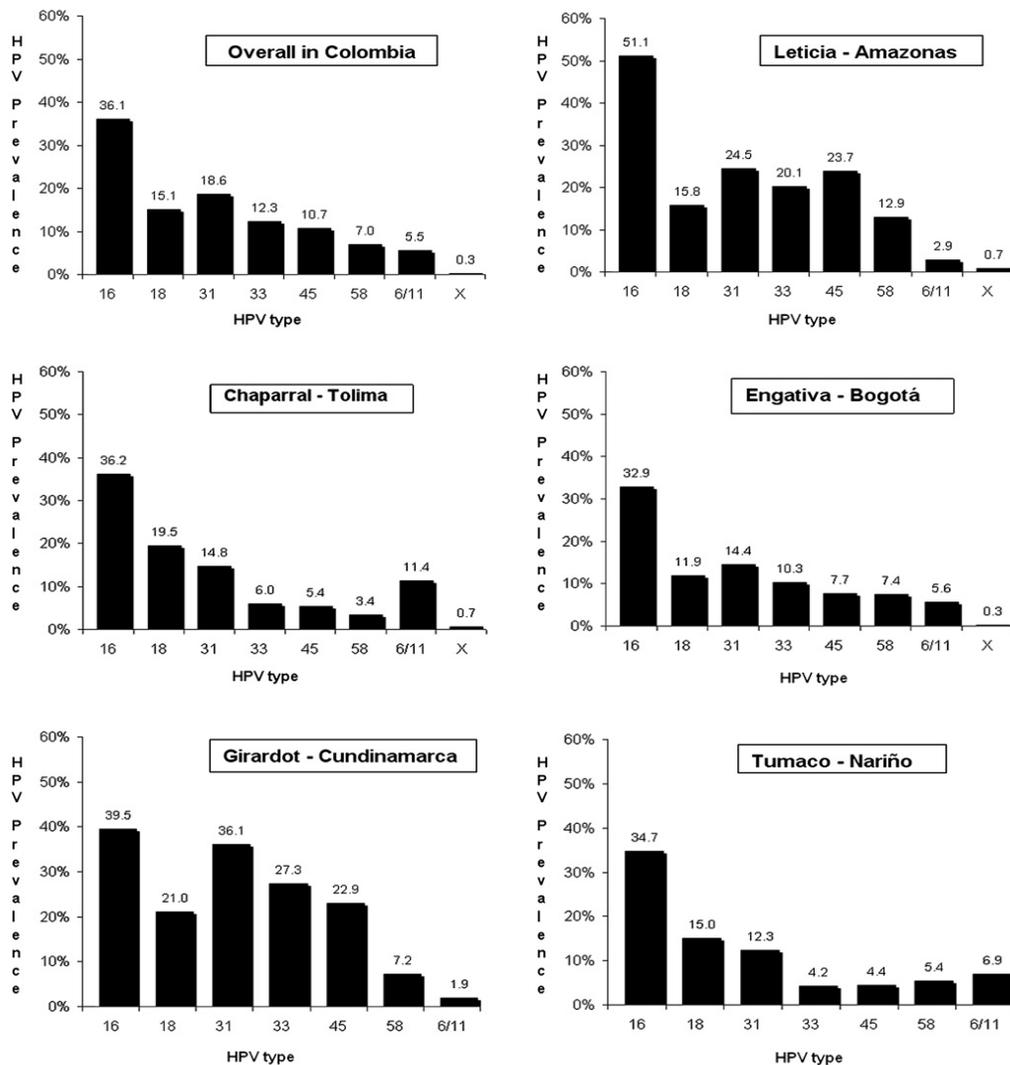
El CC es el cuarto cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial, después del cáncer de seno, colorectal y de pulmón. 570.000 casos nuevos para el 2018 fueron reportados de acuerdo a *The International Agency for Research on Cancer (IARC)*, representando una tasa ajustada de incidencia de 13,1 casos por 100.000 mujeres. El 85 % del impacto a nivel mundial ocurre en países en vías de desarrollo, principalmente de África, sur y centro de Asia, y Suramérica. Durante el 2018, 311.000 muertes ocurrieron a nivel mundial (tasa ajustada de mortalidad de 6,9 casos por 100.000 mujeres), siendo la principal causa de mortalidad en 42 países de África Sub-Sahariana y Asia Sur-Oriental. Estas tasas son de 7 a 10 veces más bajas en países de Norte América, Australia y Asia occidental (2).

En América Latina, se reporta una incidencia ajustada de CC de 14,9 por 100.000 mujeres/año, siendo el cuarto cáncer más frecuente en mujeres, con una mortalidad ajustada de 5,9 por 100.000 mujeres/año (24). En Colombia, también ocupa el cuarto lugar en frecuencia, con una incidencia ajustada de 12,7 por cada 100.000 mujeres/año, y una mortalidad ajustada de 5,7 por cada 100.000 mujeres/año, siendo la primera causa de muerte relacionada con salud sexual y reproductiva (23, 24).

El VPH está asociado a un 99,7 % de casos de CC, principalmente los genotipos de alto riesgo (VPH-AR) (34). La prevalencia de la infección incrementa de un 12 % en mujeres con citología normal, a un 89 % en mujeres con CC. Los tipos virales más frecuentes son VPH-16, -18, -31, -33, -35, -45, -52 y -58, aunque VPH-16 y -18 son responsables de cerca del 50 % al 70 % y del 20 % al 30 % de los casos de cáncer de cérvix invasivo, respectivamente (34, 35).

VPH-16 se encuentra con mayor frecuencia en carcinomas escamocelulares, mientras que, VPH-18 se identifica en adenocarcinomas (5). En Colombia, la prevalencia de VPH se ha reportado entre un 14,9 % a 49,5 % (3, 4). Diferencias de prevalencias tipo-específicas dependiendo de la población son encontradas a nivel mundial, lo cual también ha sido reportado para Colombia (3, 4, 36). Estudios han reportado que la distribución tipo-específica varía de la población analizada (Figura 4-1); VPH-16 es más frecuente en todas las regiones analizadas, mientras que la frecuencia de infección de los otros tipos virales analizados es variable (3).

Figura 4-1: Distribución tipo-específica de VPH en 1.810 mujeres colombianas de diferentes regiones geográficas. 2011 (3).



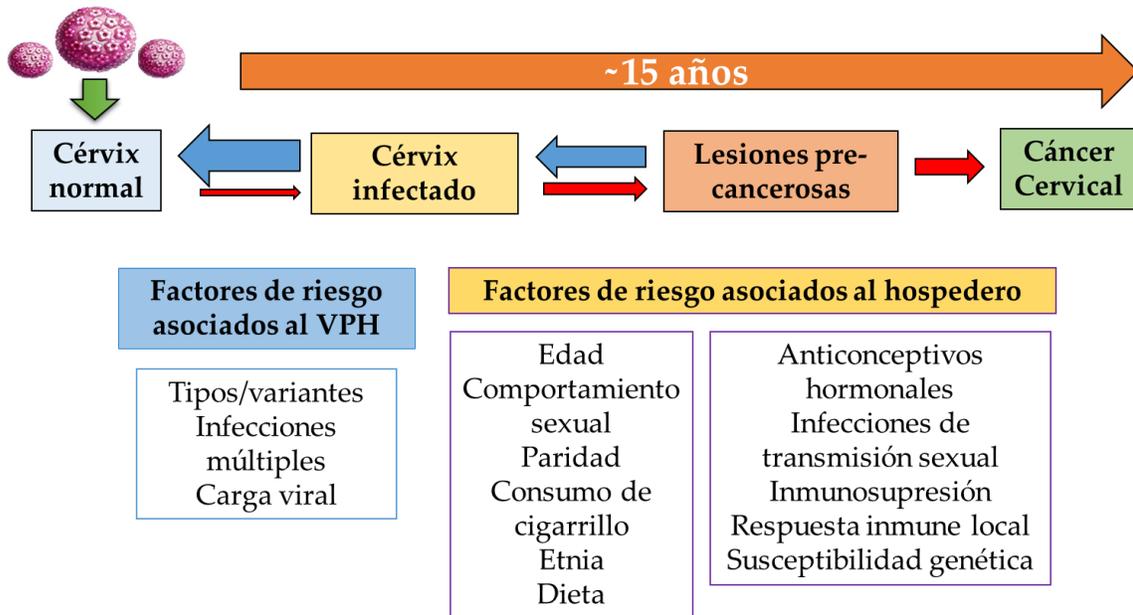
HPV: human papillomavirus

4.2 Factores de riesgo para el desarrollo de CC

El factor central para el desarrollo de CC es la infección persistente por tipos de alto riesgo del VPH. Sin embargo, otros co-factores virales y del hospedero modulan la adquisición, persistencia de la infección y la regresión o progresión de las lesiones cervicales (37).

Entre los factores virales, se incluyen el tipo viral infectante, la carga viral y las variantes virales; como factores del hospedero, se ha descrito la capacidad de resolver las infecciones por parte del sistema inmune y, entre los cofactores comportamentales, se incluyen el consumo de tabaco, la multiparidad y el uso a largo plazo de anticonceptivos orales (38) (Figura 4-2).

Figura 4-2: Historia natural de la carcinogénesis cervical (38).



Cerca del 90 % de las mujeres sexualmente activas adquieren la infección por VPH en algún momento de la vida, no obstante, la mayoría de éstas son transitorias y se eliminan entre 1 a 2 años luego de la exposición inicial. Cambios a nivel del cérvix se encuentran en aquellas mujeres con persistencia viral, aproximadamente el 25 % progresan a lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE-BG), de éstas, entre el 20 % y el 40 % progresan a LIE-AG, con lo cual, del total de mujeres infectadas, entre el 5 y el 10 % desarrollarán una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE-AG), y menos del 1 % tendrá CC invasivo. En cerca del 90 % no habrá evidencia alguna del tipo viral adquirido después de 2 años (39). De manera adicional, el riesgo de persistencia de la infección y progresión a

CC aumenta en mujeres con alguna deficiencia inmune, heredada o inducida farmacológicamente (37).

Estudios previos han demostrado un pico de infección viral antes de los 25 años, luego la prevalencia de infección disminuye, encontrándose un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de edad, donde el riesgo de CC aumenta, conociéndose como una distribución bimodal, con variaciones hacia la derecha o izquierda de acuerdo a la edad de inicio de las relaciones sexuales (37).

Tradicionalmente una lesión es atribuida a la infección por un único tipo de VPH (40). No obstante, estudios han demostrado una alta prevalencia de coinfección (infecciones simultáneas por más de un tipo de VPH) en lesiones cervicales (LIE-BG o peor), en las cuales, atribuir la relación causal a un único genotipo viral, se dificulta (40). De manera adicional, estudios *in vitro* de la biología de las infecciones múltiples han demostrado la capacidad de una misma célula para albergar más de un tipo de VPH, sin embargo, al evaluar esto en mujeres con lesiones, los resultados son poco concluyentes (41, 42). No obstante, estudios han sugerido que la infección simultánea se ha asociado a una mayor severidad de las lesiones, dado que estos tipos virales podrían actuar sinérgicamente y favorecer su persistencia en el hospedero (43).

Además de esto, la carga viral se ha relacionado con el desarrollo de lesiones de alto grado, y se ha sugerido que podría predecir la severidad de las lesiones cervicales y la presencia de lesiones ocultas. Sin embargo, la asociación de la carga viral con la progresión de las lesiones, depende de la duración de la infección por VPH (4, 43). No obstante, para los tipos VPH-16 y -18, los estudios sugieren una relación entre el aumento en el número de copias virales y el grado lesión (44, 45). Se ha sugerido que en lesiones cervicales donde se identifica VPH-16, gran cantidad de copias del virus son encontradas, principalmente integrado al genoma del hospedero (46); no obstante, en otro estudio se reportó que mujeres con menores cargas virales presentaban mayor persistencia viral y el empeoramiento de los hallazgos citológicos (43).

Las variantes moleculares intra-típicas exhiben distintas capacidades de oncogenicidad, integración y persistencia, como lo sugerido para variantes de VPH-16 (47, 48). Análisis evolutivos y filogenéticos han mostrado la estrecha relación en la evolución que se

presenta entre el virus y el hospedero, las cuales dieron origen a variaciones genómicas determinadas según las etnias, no obstante, esto sigue siendo de amplio debate (47, 48). La implicaciones médicas en la adquisición de variantes sugieren la posible descripción de desenlaces clínicos dependiente del grupo étnico afectado, siendo un factor de riesgo de importancia a nivel clínico, ya que pueden generar patologías diferentes según las poblaciones que se infecten (49).

El detectar un tipo específico de VPH después de ser depurado por el hospedero (redetección), puede representar una reinfección o una reactivación de una infección latente (50, 51). Para diferenciar entre estas dos situaciones, diferentes estudios han sugerido que la asociación entre el haber tenido un nuevo compañero sexual previo a la redetección indicaría una nueva exposición y por lo tanto una infección nueva (50, 52-55). De manera adicional, se ha descrito que diferencias en los niveles de carga viral en estos dos eventos podrían dar indicios de si se tratan de infecciones latentes o por el contrario son nuevas (53, 56). Una baja carga viral en la redetección sugiere que se trata de una infección latente que ha estado controlada por el sistema inmune o que ha ocurrido la integración del genoma viral al hospedero, mostrando bajas copias virales en el organismo, mientras que cargas virales altas podrían indicar infecciones nuevas (52).

A favor de las infecciones latentes se ha reportado que son probables en mujeres con periodos prolongados sin actividad sexual (53), así como también, cuando no se han reportado nuevos compañeros sexuales antes de la infección (52). Estas infecciones latentes no son fácilmente detectadas debido a que presentan un curso clínico silencioso que involucra bajas copias virales y localización de la infección en las capas basales del epitelio cervical (56).

Algunos factores de riesgo no solo se asocian con los eventos de persistencia viral, sino también, con la redetección viral luego de una no detección, dentro de éstos, se han descrito: la coexistencia de otros agentes de transmisión sexual como *Chlamydia trachomatis* (50, 57), el no uso de condón, el uso de anticonceptivos orales (50) y cambios biológicos por influencia hormonal o cambios en la inmunidad. Se ha sugerido que la detección episódica de VPH puede representar una reactivación de un virus persistente (50), mediada por el estado del sistema inmune del hospedero que puede alterarse ante nuevos antígenos relacionados con un nuevo compañero sexual, etc., todos estos factores

facilitarían la inflamación crónica, la integración viral, el aumento del número de copias virales y la persistencia de la infección (50, 55).

Factores del hospedero relacionados con el comportamiento sexual, tanto de la mujer como de su pareja (inicio temprano de la actividad sexual, múltiples compañeros sexuales, exposición a otras enfermedades de transmisión sexual), con la paridad (más de 4 partos, menor edad al primer parto), con el estado inmune (infección por VIH y tratamiento inmunosupresor) y la exposición a mutágenos y factores hormonales (tabaquismo, y uso de anticonceptivos orales), se han asociado al riesgo de infección viral, a la susceptibilidad al desarrollo de lesiones preneoplásicas y progresión a CC (7, 38).

Adicional a estos factores, otros estudios han reportado la existencia de susceptibilidad genética al desarrollo de lesiones cervicales en mujeres que presentan algunos alelos y haplotipos de las moléculas del HLA, como *B*07* y *B*03:02*, y un menor riesgo entre quienes tienen *DRB1*13:01* (34, 58).

Finalmente, se ha descrito que factores sociales tales como estrato socioeconómico, así como el nivel cultural y educativo bajos, están relacionados con una mayor exposición al virus o dificultades para acceder de manera oportuna a los servicios de salud y programas de promoción y prevención (34). Estudios indican que las poblaciones más afectadas por esta neoplasia continúan siendo las demográficamente más dispersas y socioeconómicamente marginadas y, por lo tanto, las más desatendidas en cuanto al acceso a los servicios de salud y a la atención ginecológica (59).

4.3 Virus del Papiloma Humano (VPH)

El Virus del Papiloma Humano pertenece a la familia *Papillomaviridae*, su origen es de ~350 millones de años, los miembros de esta familia infectan el epitelio escamoso de más de 20 especies diferentes, entre los que se encuentran mamíferos, aves y reptiles (60). Los VPH son virus no envueltos, de aproximadamente 50 nm, su genoma está compuesto por una doble cadena de ADN de 8.000 pares de bases, contenido dentro de una cápside icosaédrica (61).

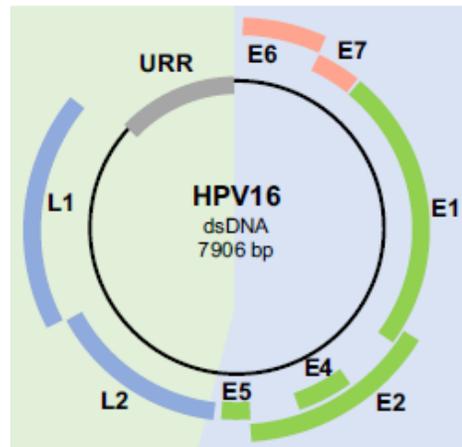
Los virus han evolucionado lentamente junto con sus hospederos, generalmente causando infecciones asintomáticas. De los que infectan humanos, se han secuenciado más de 100 y se agruparon en 5 géneros denominados por letras griegas y exhibiendo asociaciones diferenciales con enfermedades (60). Basados en la secuencia de L1 de su genoma, el *International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)* ha clasificado los VPH en géneros (60 % de similitud en secuencia de L1), especies (similitud de 70 %), tipos virales (90 % similitud), variantes moleculares (entre el 98 % y el 99 % de similitud) y sublinajes (similitud > 99 %) (62, 63).

En el género *Alpha-Papillomavirus* se encuentran aproximadamente 30 tipos que infectan la mucosa del tracto genital y oral. Se han clasificado por la IARC de acuerdo a su potencial oncogénico. Los tipos con tropismo cutáneo asociados al desarrollo de verrugas en la piel, se conocen como de bajo riesgo (VPH-BR) ya que se han asociado al 90 % de verrugas genitales, en este grupo se encuentran VPH-6, -11, -40, -42, -43, -44, -54, -61, -70, -72 y -81 (5, 6, 64). 15 tipos han sido denominados de alto riesgo debido a su potencial oncogénico, estos son VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -68, -73 y -82. Finalmente, tres tipos clasificados como de riesgo intermedio VPH-26, -53 y -66. (63, 64). Estudios epidemiológicos soportan la evidencia que VPH-AR-16 y -18 son los virus de mayor potencial oncogénico, lo que se refleja en su alta frecuencia en LIE-AG (35).

El genoma del VPH se divide en tres regiones: la región *Long Control Region (LCR)* sin marco de lectura alguno; la región de proteínas tempranas (*E1* a *E7*) y la región de proteínas tardías (*L1* y *L2*) (Figura 4-3) (61).

La región larga de control LCR, compone el 15 % del genoma viral; ésta no codifica para alguna proteína, pero contiene los promotores y los sitios donde inicia la replicación del genoma del virus (60). Participa en la regulación de la replicación y transcripción viral (61).

Figura 4-3: Organización del genoma de VPH (37).



La región temprana (*E*, de la palabra del inglés *Early*) que compone el 45 % del genoma del virus, codifica proteínas no estructurales (E1, E2, E4, E5, E6, E7), las cuales regulan la fase vegetativa y productiva del ciclo viral. E1 y E2 están encargadas de regular la replicación, transcripción y cito-transformación (61, 65). E5, E6 y E7 codifican proteínas con alto poder oncogénico encargadas de la proliferación celular (39). La denominada E5 actúa como proteína transformante, interactuando con los factores de crecimiento celular. Las proteínas codificadas por E6 y E7 contribuyen a la carcinogénesis, principalmente a través de su capacidad para inactivar las vías supresoras de tumores p53 y proteína del retinoblastoma (pRb), responsables del control del ciclo celular (6, 39, 66).

Finalmente, se encuentra la región de proteínas tardías (*L*, de la palabra en inglés *Late*) o de envoltura. En esta región se codifican las proteínas estructurales L1 y L2. La L1 es la proteína mayor de la cápside, comprende más del 90 % de las proteínas del virión y es el principal componente de la superficie del virus; esta proteína está implicada en la invasión del virus a las células epiteliales y es blanco especial para su detección molecular (66-68). La proteína L2 codifica para las proteínas menores de la cápside, interactúa con L1 a través de un dominio hidrofóbico cercano al carboxi-terminal de L2 (66-68).

El VPH tiene tropismo celular para el epitelio escamoso estratificado, infecta las células epiteliales basales de la unión escamoso-columnar del cuello uterino, aunque ha sido aislado de otros sistemas como el respiratorio, intestinal y sanguíneo; esta adaptación evolutiva está asociada a la necesidad de tener una amplia gama de repartición corporal que le permita proliferar de manera eficiente (66-68).

El VPH es un patógeno intracelular cuyo crecimiento depende de la diferenciación de los queratinocitos. A través de micro-heridas o microabrasiones, infecta y lesiona las células basales del epitelio, donde la proteína L1, de la cápside viral, se une a receptores celulares de heparin sulfato en la membrana basal o en las células epiteliales. Tras un cambio conformacional en la cápside viral, el extremo N-terminal de L2 queda expuesto, que tras ser clivado se une a un segundo receptor en la membrana de las células diana (sindecan-1, integrinas, lamininas, vimentina, entre otros). Este receptor podría depender del tipo de VPH y de la célula diana. El virus ingresa a la célula por micropinocitosis y se transporta a través del citoplasma por componentes de unión a la membrana y por el aparato de Golgi. Mediante una vía mediada por tubulina, el episoma viral es transportado al núcleo, donde entra por poros o durante la mitosis. Esta localización es usada para dar inicio a la transcripción viral (67).

Tras la infección, la replicación viral es dependiente del ciclo celular del epitelio, llegando hasta 100 copias aproximadamente. Posteriormente, se da la fase de mantenimiento episomal con un número de copias constante y expresión génica mínima. Finalmente, en el compartimento de diferenciación, se aumenta la expresión génica y la replicación viral, obteniendo cientos de copias virales y la posterior generación de partículas virales con la expresión de los genes tardíos responsables de la formación de la cápside viral (69).

El virus se replica dentro del epitelio, por lo cual no se evidencia viremia que permita realizar la identificación del virus en estadios preclínicos, ya que el virus evade la activación del sistema inmune; esta característica debe tenerse en consideración al momento de establecer estrategias de tamización donde el principal objetivo sea detectar mujeres en riesgo de desarrollar la enfermedad (5).

Inicialmente, el VPH puede permanecer en estado episomal (no integrado) o puede tomar la vía de integrarse al ADN del hospedero (46, 65). La persistencia de la infección conlleva a la integración del genoma viral al genoma del hospedero, siendo un evento frecuente durante la infección persistente del VPH y ocurre en sitios aleatorios únicos para cada cáncer, siendo de una preferencia por los sitios frágiles cromosómicos (46, 70). La integración del genoma viral aumenta y estabiliza la transcripción de los oncogenes virales *E6* y *E7* (65), por lo tanto, se produce la transformación tumoral como consecuencia de las

alteraciones en el crecimiento y diferenciación normales del epitelio cervical, sumado a la acumulación de alteraciones genéticas (clastogénesis) (6, 71).

La transmisión del virus se produce mediante contacto piel-piel o mucosa-mucosa, con lo cual, no ocurre exclusivamente por penetración sexual. Usualmente se transmiten varios tipos de VPH juntos produciendo infecciones múltiples en un 20 % a 30 % (6), sin embargo, en Colombia el porcentaje de coinfecciones es más alto, ascendiendo a un 60,2% (3).

4.4 Respuesta inmune a la infección por Virus del Papiloma Humano

Los mecanismos que gobiernan la persistencia viral y la progresión al cáncer aún no están claros, pareciendo tener un rol esencial el tipo de VPH, las variantes moleculares y la carga viral (4, 37). De manera adicional, en la infección por VPH, no se ha encontrado un receptor celular específico que permita bloquear la infección, por lo cual el reconocimiento de la infección por la célula hospedera y el tropismo por el epitelio cervical son claves en la producción de los efectos citopáticos (72). Dado que el VPH es intraepitelial, viriones listos para su liberación se producen exclusivamente en las capas celulares superficiales, por lo que procesos líticos no se llevan a cabo, limitando la exposición viral a la respuesta inmune a nivel sistémico (73).

Solo un reducido porcentaje de la población que tiene infecciones por VPH, tiene el potencial de progresar hacia lesiones cervicales de mal pronóstico, lo que indica que los mecanismos de defensa del hospedero son en gran medida eficaces para eliminar la infección viral (68). Las barreras físicas (piel, fluido cervical, péptidos antimicrobianos, etc.) constituyen el primer mecanismo de defensa del hospedero (68, 74).

Dado el estricto tropismo celular, el VPH requiere atravesar piel y mucosas para tener acceso a los queratinocitos basales del cérvix; si el virus tiene éxito en su colonización y logra acceder a las células blanco, se llevan a cabo cambios conformacionales a nivel de cápside viral que permiten la internalización del virus, el cual emplea el transporte vesicular para llegar a la red trans-Golgi y posteriormente al núcleo (68, 73, 74). Durante este proceso, mecanismos de defensa del hospedero se activan y gran parte de las partículas virales son eliminadas por autofagia; no obstante, una porción logra exitosamente llegar al

núcleo e internalizarse, y posteriormente, durante la prometafase y derivado de la ruptura de la membrana nuclear, ocurre el establecimiento exitoso de la infección viral. α -defensinas humanas han sido recientemente descritas como un mecanismo clave en la respuesta innata, que exhiben una potente actividad antiviral contra el VPH (66, 68, 73).

Una vez que el VPH ingresa a una célula blanco, el ADN del VPH puede ser reconocido por sensores innatos de patógenos (como la proteína-16 inducible por IFN- γ , entre otros), estas moléculas permiten, dependiendo de su ubicación, detectar ADN extraño tanto en citosol como en núcleo (75, 76). La respuesta inmune ante el VPH resulta de la interacción entre la inmunidad innata y la adaptativa, de tal manera que se produce una respuesta que perdura en el tiempo y protege ante infecciones futuras (77). Tras la primera infección por VPH, se desencadenan respuestas específicas como una primera barrera, junto con procesos inflamatorios, de quimio-atracción, con activación de neutrófilos, macrófagos, células *Natural Killer* (NK), anticuerpos e incluso el complemento (72, 78). Estudios sugieren que la respuesta inflamatoria temprana presenta un rol crítico en la respuesta inicial del hospedero ante la infección viral; en individuos con deficiencias en células proinflamatorias, se observa mayor prevalencia viral y aparición de lesiones de mal pronóstico a nivel de cérvix (73, 79).

En el epitelio cervical, algunos queratinocitos actúan como células presentadoras de antígenos (CPA), como ocurre con las células de Langerhans (CL). Estas células fagocitan las partículas virales, las cuales son procesadas en endosomas, para ser posteriormente presentadas por medio de las moléculas del HLA clase II, estas moléculas con algunas coestimuladoras CD80, CD86 y CD40 y citocinas, participan en la activación de Linfocitos T vírgenes, los cuales se diferencian a células efectoras. Las CL migran a los nódulos linfáticos, donde realizan la presentación del antígeno viral iniciando una respuesta inmune antígeno específica (77, 80).

Las células dendríticas (CD) dirigen la respuesta mediada por Linfocitos T colaboradores o citotóxicos. Lo anterior por medio de receptores tipo *toll-like* (TLR), activando respuestas innatas con la producción de citocinas y quimoquinas que van a influir en la inmunidad adaptativa y regulación de LTh1 (80). Por otro lado, las células NK activan la apoptosis de células infectadas y tumorales por medio de los receptores KIR. Mediante la unión de estos receptores con las moléculas del HLA clase I, se regula la inmunidad mediada por las NK,

esto puesto que las células infectadas regulan a la baja la expresión de HLA clase I, con lo cual se produce la activación de las NK llevando a la apoptosis (25, 81).

Ante una alteración en el tejido, por la respuesta innata se liberan moléculas como estructuras ricas en manosa y proteínas de choque térmico que, junto a las CD, activan células efectoras para la protección del tejido (73). Esto a su vez, induce la producción de moléculas coestimuladoras como defensinas, interleucinas, interferones, factores de crecimiento y factor de necrosis tumoral que actuarán sobre las células infectadas (77). Todos estos mecanismos de defensa buscan limitar la entrada del VPH a la célula blanco, así como la eliminación de las infecciones virales persistentes (73).

Los LT *CD4+* activados se diferencian en LTh debido a la expresión local de interleucinas. Ante IL-12, se promueve la diferenciación a Th1 activando y estimulando la proliferación de LT *CD8+* con la producción de IL-2 e IFN- γ . Sin la expresión de IL-12, se diferenciarán a Th2, con la activación y expansión de linfocitos B y estos a su vez se diferenciarán en células plasmáticas productoras de anticuerpos, con la producción de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 (Figura 4-4) (77).

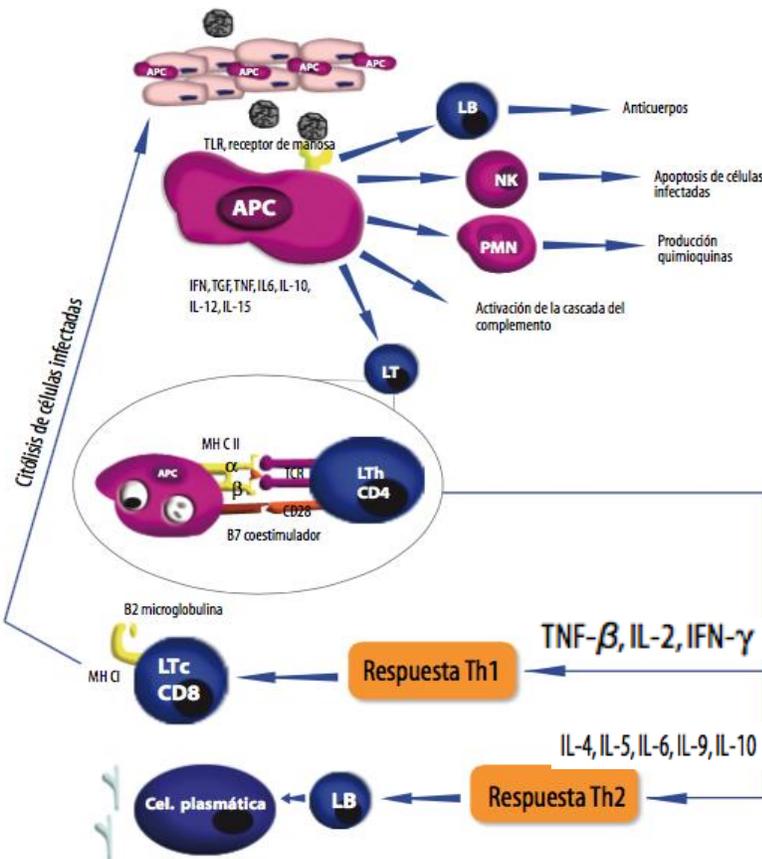
Por su parte, las células epiteliales liberan TGF- β , TNF e IFN tipo I, los cuales inhiben la proliferación de queratinocitos normales e infectados y la expresión de los genes *E6* y *E7* (77). Además, debido a las citocinas liberadas por el proceso inflamatorio, se presenta una regulación a la alta de HLA, por lo que esta molécula, puede relacionarse con la susceptibilidad a la infección o capacidad de eliminación del virus (71).

Las CPA son reconocidas por los LT *CD4+*, que se activan con el reconocimiento de HLA clase II por el CD4, el polipéptido viral por el TCR, *CD40* por *CD40* ligando y B7 por *CD28*. Los Linfocitos *CD8+* activados reconocerán las células infectadas en contexto HLA clase I y, adicionalmente, las células plasmáticas producirán anticuerpos y se expandirán clonalmente (Figura 4-4) (77, 80).

Una respuesta LT *CD4+* podría relacionarse con la protección contra la progresión de la infección viral y el desarrollo de lesiones, mientras que el predominio de *CD8* favorecería la persistencia y la progresión de la infección. Inicialmente los LT controlan la infección

pero luego mueren, con la subsecuente diferenciación de células de memoria (respuesta inmune tardía) (72, 82).

Figura 4-4: Respuesta inmune en la infección por VPH (77).



4.5 Antígeno Leucocitario Humano (HLA: *Human Leukocyte Antigen*)

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC: *mayor histocompatibility complex*) es un sistema complejo, localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en una región densa en genes (140 genes), ocupando una zona extensa de cerca de 3.6 Mb, altamente polimórfica. En esta región se encuentran genes que codifican para el Antígeno Leucocitario Humano de superficie (HLA: *Human Leukocyte Antigen*) clase I, clase II y clase III, que controlan la respuesta inmune a través del reconocimiento de lo propio y lo extraño con un papel importante en la presentación antigénica (15, 83, 84).

Este pequeño segmento de 3,6 Mb ocupa solamente un 0.13% del genoma humano, pero

se encuentra asociado con más de 100 enfermedades (85). Ha sido relevante en numerosas investigaciones, puesto que se ha logrado identificar la asociación de diferentes polimorfismos con un amplio rango de fenotipos, incluyendo enfermedades autoinmunes (86, 87), infecciosas (88, 89), neuropsiquiátricas (90, 91) y oncológicas (92, 93). De manera adicional, se ha resaltado el gran impacto que tienen estas moléculas en los desenlaces relacionados con los trasplantes, debido a que permiten definir la compatibilidad entre donante y receptor (94, 95), consolidando importantes avances en la investigación en inmunogenética, inmunodiagnóstico e inmunoterapia (96).

Las moléculas del HLA clase I son expresadas por todas las células excepto glóbulos rojos, células germinales, embrión y sincitotrofoblasto; son glicoproteínas polimórficas, codificadas por los genes clase I, que se encuentran unidas de manera no covalente a la microglobulina *B2*, no polimórfica, que sirve para el sostenimiento de la cadena pesada (97). Realizan la presentación de partículas virales sin recubrimiento, donde el ADN o ARN viral es transportado al núcleo donde se replica y el ARNm se traduce en el citosol. Algunas de las proteínas virales se degradan en proteosomas y los péptidos son derivados al retículo endoplasmático donde son cargados a las moléculas del HLA clase I para exportarse a la superficie celular, para la presentación de antígenos intracelulares a LT CD8+ por medio de moléculas clásicas (HLA-A, HLA-B y HLA-C). Las moléculas no clásicas, participan en la unión a receptores inhibitorios de células *NK* (HLA-E, HLA-F y HLA-G) (15, 83, 84).

Respecto a las moléculas del HLA clase II, éstas se encuentran en las CPA dendríticas y fagocíticas, linfocitos T activados y linfocitos B. Son las responsables del procesamiento y presentación de proteínas extracelulares propias o extrañas a los LT CD4+. Las proteínas son tomadas por endocitosis o fagocitosis y secuestradas en endosomas (15, 83, 84).

Las moléculas del HLA clase II son sintetizadas en el retículo endoplasmático, pasan al aparato de Golgi y luego a lisosomas primarios que se fusionan con los endosomas tempranos. De esta manera, se forma el compartimento del complejo mayor de histocompatibilidad II. Las enzimas del lisosoma degradan las proteínas, con lo cual los HLA cargan los péptidos y son exportados a la superficie celular. Igualmente, las moléculas clásicas participan en la presentación antigénica, mientras que las no clásicas cumplen con funciones intracelulares en lisosomas, en cargar los péptidos antigénicos (15, 83, 84).

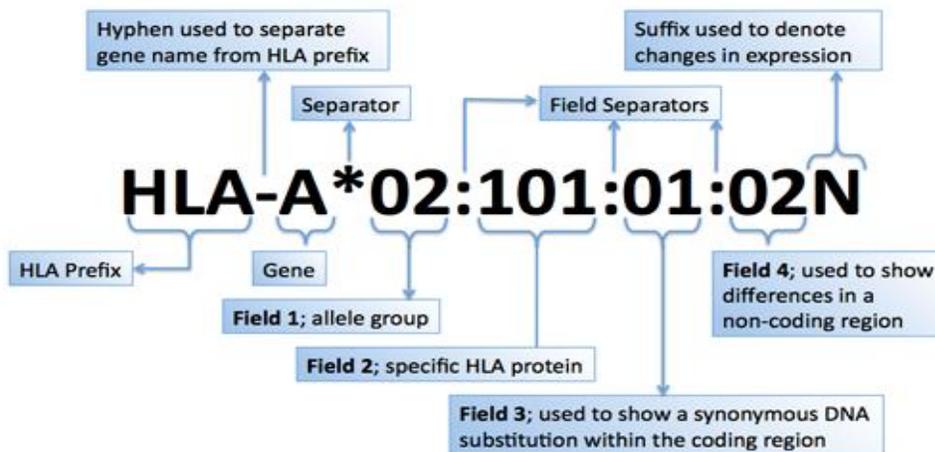
Finalmente, los genes de clase III, codifican para proteínas secretadas con funciones inmunitarias como complemento, citocinas, proteínas de choque térmico, involucradas en la respuesta inmune. Estos genes son polimórficos, por lo cual existen muchos alelos diferentes en una población (15, 83, 84).

Una respuesta inmune efectiva contra el VPH requerirá la presentación antigénica óptima por medio de moléculas de clase I y clase II. Cambios en la respuesta o daños en ésta, podrían ser responsables del escape a la respuesta inmune o a la vigilancia, con una activación de anergia inmune o tolerancia a los péptidos del papiloma (30).

4.5.1 Nomenclatura alelos HLA

Cada alelo contiene 4 conjuntos (parejas) de dígitos separados por dos puntos. Todos los alelos tienen al menos cuatro dígitos agrupados en dos y su longitud dependerá de la secuencia del alelo. En cuanto a la nomenclatura, los primeros dos dígitos corresponden a la familia alélica, que equivale al antígeno serológico. Los siguientes dígitos son asignados en el orden en que la secuencia ha sido determinada. Diferencias en los primeros cuatro dígitos significan que existen sustituciones nucleotídicas que cambian la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada. Aquellos alelos que difieren por la presencia de sustituciones sinónimas dentro de la secuencia codificante, se distinguen con el uso del tercer conjunto de dígitos y si difieren sólo por polimorfismos de secuencia en intrones o regiones 5', 3' no transcritas, se distinguen con el uso del cuarto conjunto de dígitos (Figura 4-5) (98, 99).

Figura 4-5: Nomenclatura de alelos HLA (98).



Desde el 2010, el comité de nomenclatura de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para factores del sistema HLA, determinó que el carácter dos puntos (:) sería empleado para separar partes importantes del nombre de los alelos, entre la familia alélica y el código. Cambio adoptado por The *National Marrow Donor Program*® (NMDP). Por ejemplo, *DRB1*01AB* cambia a *DRB1*01:AB*. De manera adicional, los códigos genéricos empleados tendrán que aceptar más de dos dígitos, algunos de los códigos empleados para alelos específicos cambiaron, fueron removidos o simplemente contienen ahora (:) luego del segundo dígito de cada miembro. La “w” fue removida de la nomenclatura de alelos HLA-C para evitar la confusión con los factores del sistema del complemento y epítopes de la molécula HLA-C (99).

Se creó un sistema de códigos para reportar alelos ambiguos. Aquellos alelos que tienen secuencias nucleotídicas idénticas en los exones que codifican para los dominios de unión al péptido (exón 2 y 3 para HLA clase I y exón 2 para HLA clase II), son acompañados del sufijo G que sigue la nomenclatura del alelo menor en el grupo. Por ejemplo se encontró secuencias idénticas en el exón 2 para *DRB1*10:01:01:01/DRB1*10:01:01:02*, este resultado se reduce a *DRB1*10:01:01G* (99).

Para alelos con secuencias nucleotídicas que codifican para la misma secuencia proteica de los dominios de unión a péptidos, se designan con una P que sigue la nomenclatura del alelo menor del grupo. Los siguientes alelos, comparten la secuencia de los dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ codificados por los exones 2 y 3:

A*02:01:01:01/A*02:01:01:02L/A*02:01:01:03/A*02:01:02/A*02:01:03/A*02:01:04/A*02:01:05/A*02:01:06/A*02:01:07/A*02:01:08/A*02:01:09/A*02:01:10/A*02:01:11/A*02:01:12/A*02:01:13/A*02:01:14/A*02:01:15/A*02:01:17/A*02:01:18/A*02:01:19/A*02:01:21/A*02:01:22/A*02:01:23/A*02:01:24/A*02:01:25/A*02:01:26/A*02:01:27/A*02:01:28/A*02:01:29/A*02:01:30/A*02:01:31/A*02:01:32/A*02:01:33/A*02:01:34/A*02:01:35/A*02:01:36/A*02:01:37/A*02:01:38/A*02:01:39/A*02:01:40/A*02:01:41/A*02:01:42/A*02:09/A*02:66/A*02:75/A*02:89/A*02:97:01/A*02:97:02/A*02:132/A*02:134/A*02:140. Este resultado se reduce a A*02:01P (99).

Por otro lado, se recomendó el uso de la nomenclatura genética estándar para denominar genes y proteínas, logrando así la distinción entre estos (gen A*03:01, proteína A*03:01). Al reportar los alelos ambiguos, se debe emplear un slash (/) como separador o indicador de “o”. Y para reportar genotipos se recomienda usar una coma (,) para indicar “y” (A*02:01/02:09, 03:01; B*07:02, 15:02/15:73; C*03:03, 07:02) (99).

Las secuencias oficialmente reconocidas por el comité de nomenclatura de la OMS para factores del sistema HLA se encuentran en la base de datos IMGT/HLA, que también provee herramientas en línea como reportes de alelos, herramientas para alineamiento y facilita los análisis. Cada tres meses se realizan actualizaciones de la base de datos (99).

4.5.2 Tipificación HLA

La tipificación basada en ADN presenta ciertas ventajas sobre técnicas de serología, entre las que se encuentran una mayor especificidad, mayor robustez, flexibilidad en relación al uso de reactivos utilizados para la identificación de nuevos alelos con diferencias en la resolución de la tipificación (97).

La alta diversidad de alelos HLA dificulta la tipificación en alta resolución, siendo los resultados ambiguos producto de la complejidad de tipificar estas moléculas, por lo que resulta un reto para la generación e interpretación de datos de tipificación, puesto que en la medida en que más alelos se identifican, aumenta este problema de ambigüedad, siendo cada vez mayor el número de alelos y genotipos posibles (100). Se considera una tipificación de baja resolución cuando se obtiene como resultado dos dígitos para cada alelo, equivalente a la serología; de resolución intermedia, si se obtienen dos dígitos

además de caracteres suplementarios para definir el grupo de alelos; y de alta resolución, cuando la técnica permite determinar todos los alelos (a nivel de cuatro dígitos o de proteína) (97, 101). La inclusión de exones adicionales y/o la adición de métodos alternativos de tipificación a la secuenciación (*SSO*, *SSP*), se han convertido en el método más usado para una tipificación de resolución intermedia (97, 100).

Los métodos de tipificación más empleados son aquellos que están basados en la técnica de *PCR*, encontrándose dos categorías: *SSO*, donde se generan productos que contienen los polimorfismos que son detectados mediante una segunda técnica; y basado en secuencia, donde se identifica el polimorfismo directamente empleando cebadores específicos de secuencia (97, 100).

- *PCR-SSP (sequence specific primers)*

Esta técnica se basa en la especificidad de los cebadores, donde la extensión ocurre solamente ante un match exacto, los cebadores se seleccionan de tal manera que permitan una amplificación específica de una región polimórfica. Se encuentran kits disponibles que contienen múltiples parejas de cebadores. Los amplicones son detectados por medio de electroforesis, por lo cual se considera útil para el análisis de muestras únicas, esta técnica se considera de baja resolución (97).

- *PCR-SSO (sequence specific oligonucleotides)*

Su metodología consiste en la amplificación de una región conservada en un exón de un locus en particular. Se tienen oligonucleótidos de aproximadamente 20 pares de bases de longitud, que reconocen muchos alelos con secuencia igual. Teniendo en cuenta un patrón típico de unión de oligonucleótidos al ADN, se logra definir el alelo o el grupo de alelos (97).

Estas sondas son complementarias a secuencias específicas. Mediante un sistema de quimioluminiscencia y la unión de las sondas a enzimas, se logra la identificación de alelos. Es una técnica útil cuando se maneja un gran número de muestras, sin embargo, requiere más tiempo y un alto número de sondas al requerir una mayor especificidad (97).

- *PCR-SSOrev*

Es una alternativa a la PCR-SSO, emplea el mismo procedimiento de amplificación con un panel de sondas inmovilizadas en un soporte sólido y el producto amplificado se marca e hibridiza al soporte. Diferentes variantes de la técnica han sido descritas. Una de ellas incluye una cola poli-T para unir la sonda a la membrana, cada sonda específica hibrida con el producto de PCR biotinilado. Se agrega un conjugado de estreptavidina-peroxidasa que permite la detección de reacciones positivas. Otro método emplea cebadores biotinilados en posición 3' permitiendo la unión del producto con avidina y las sondas son conjugadas con fosfatasa alcalina, detectando la unión de las sondas por un ensayo colorimétrico (97).

La tecnología Luminex, reemplaza la membrana con microperlas, con la ventaja de analizar múltiples analitos de manera simultánea en una sola reacción. Combina un procesamiento rápido en placas de 96 celdas, con baja complejidad técnica, permitiendo mayor beneficio costo-eficiencia (101). Las reacciones ocurren en la superficie de las microperlas que están codificadas por color usando diferentes intensidades de fluorescencia de dos fluorocromos. La tipificación se basa en la hibridación con sondas al ADN monocatenario marcado, obtenido por PCR asimétrica donde las cantidades de un cebador son mayores (101).

Las técnicas SSO y SSP enfocadas en secuencias polimórficas, proveen un método de tipificación rápido y robusto, sin embargo, el nivel de resolución está determinado por el número de secuencias diana de los cebadores y sondas empleadas (102).

- Tipificación basada en secuenciación

Esta técnica permite la identificación de secuencias nucleotídicas de los alelos, brindando una asignación exacta, es decir una tipificación de alta resolución de los alelos *HLA* (100). La secuenciación Sanger ha sido el método estándar para tipificación de alta resolución por años, donde cuatro fluorocromos diferentes son empleados para identificar la reacción de extensión de A, C, G y T con emisión de fluorescencia a diferente longitud de onda (103). La incorporación es aleatoria y detiene la elongación de la cadena, por lo que se generan muchos fragmentos de diferentes tamaños de ADN; estos fragmentos son separados posterior a la reacción de *PCR* mediante electroforesis capilar, donde cada una de las bases es identificada y diferenciada por la fluorescencia emitida (97, 103). El software de análisis genera una secuencia de nucleótidos que se compara con la base de datos que contiene las secuencias de todos los alelos reconocidos (97).

Esta secuenciación se restringe a regiones con sitios polimórficos: exones 2 y 3 para HLA clase I y exón 2 para HLA clase II. Es una excelente técnica para definir alelos e identificar aquellos no reconocidos, sin embargo, es limitada por ambigüedad en la tipificación, resultante de la asignación cis/trans de las bases en muestras heterocigotas, producto de la amplificación y secuenciación de los dos alelos juntos, con lo cual no se identifica la fase de las secuencias polimórficas, resultando en dos o más combinaciones de alelos, ya que múltiples alelos pueden compartir estas secuencias (97). Para resolver estas ambigüedades, se ha implementado en este método una tipificación preliminar con SSO o SSP, seguida por la amplificación de los dos alelos de un heterocigoto y la secuenciación Sanger de los alelos por separado. En algunos casos cuando persiste la ambigüedad, se realizan reacciones SSP adicionales para resolver el genotipo (97, 100).

La tecnología de secuenciación de última generación (*next generation sequencing*), caracterizada por secuenciación paralela clonal, ofrece una alternativa para solucionar el problema de resultados ambiguos (100). Permite la asignación de fase de los polimorfismos ligados dentro del amplicón, y además facilita la tipificación de un gran número de secuencias en una corrida (diferentes regiones genómicas, diferentes muestras). Dos estrategias básicas se emplean, la secuenciación de un amplicón dirigida a regiones altamente polimórficas de muchas muestras y la realización de una long-range PCR de la región completa, fragmentación, secuenciación shotgun y ensamblaje para pocas muestras. Diferentes métodos de tipificación de alta resolución con tecnología NGS han sido diseñadas, entre ellas, se encuentran el sistema 454 de Roche, Illumina, Ion torrent y sistema PacBio (85, 100, 102).

En resumen, la tipificación de los genes HLA ha evolucionado desde la detección de variación en las moléculas del HLA expresadas (grupo serológico, primer set de dígitos, baja resolución), hasta la tipificación alélica de alta resolución basada en secuenciación (designación alélica con cuatro sets de dígitos). En comparación con los otros métodos, la reciente introducción de NGS en el contexto de la tipificación de HLA ha permitido una asignación de mayor resolución y rendimiento a menor costo, sin ambigüedades asociadas a los métodos tradicionales (102, 104), enriqueciendo de esta manera, la información ya disponible, con datos más precisos y detallados, aportando mayor solidez a los resultados.

Dentro de los métodos de tipificación basados en secuenciación de alto rendimiento, aquellos que emplean la plataforma Illumina, presentan mayor precisión en la determinación del genotipo y resolución de alelos, debido a la cobertura del número de exones tipificados (siete exones para HLA clase I y exones 2 al 5 para HLA clase II), de manera adicional, los datos obtenidos con esta plataforma presentan una concordancia del 99% comparada con métodos tradicionales como la secuenciación de Sanger (102, 104). Hasta el momento, 18.955 alelos HLA han sido identificados, de los cuales 2.268 corresponden a *DRB1* (el más polimórfico en clase II) y 1.257 alelos del locus *DQB1* (105), los nombres y las secuencias de estos alelos reposa en la bases de datos IMGT/HLA (<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/index.html>), la cual es curada y especializada en genes polimórficos del sistema inmune (100, 105, 106).

5. Estado del arte

Estudios previos han descrito algunos polimorfismos involucrados en la patogénesis de CC que podrían estar involucrados en el control de la infección por VPH. Un metanálisis que evaluó reportes de asociación entre alelos HLA y carcinoma cervical, reportó 7 alelos de *DRB1* asociados con carcinoma de células escamosas (SCC, siglas en inglés de *Squamous Cervical Carcinoma*) (*04:03, *04:05, *04:07, *07:01, *15:01, *15:02, *15:03) y 4 alelos asociados de manera negativa (*09:01, *13:01, *13:02 y *16:02) (107).

El haplotipo *DRB1*15:01-DQB1*06:02* ha sido descrito como protectoro contra el desarrollo de Neoplasia Intraepitelial Cervical de alto grado (NIC 2-3), especialmente en infecciones por tipos oncogénicos (108). *HLA-DQB1*03:02* y *HLA-B*07* han mostrado una asociación positiva con CC en población costarricense, mientras que *HLA-DRB1*13:01* se asoció con un menor riesgo de CC y LIE-AG (109).

En un estudio de casos (n=544) y controles (n=542) realizado en mujeres procedentes de Seattle, en el que se evaluó mediante un análisis de alelos concurrentes el riesgo de carcinoma de células escamosas (SCC) asociado a moléculas del HLA clase I: *A*, *B* y *C*, y moléculas del HLA clase II: *DRB1* y *DQB1*, se encontró que por lo menos un alelo de cada locus se asociaba a un mayor riesgo de SCC: *A*03:01*, *A*02:01*, *B*44:02*, *C*05:01*, *DRB1*11:01*, *DQB1*03:01*, como también los haplotipos: *A*02:01-B*44:02-C*05:01-DRB1*04:01-DQB1*03:01*, *B*44:02-DRB1*11:01-DQB1*03:01* y *B*07:01-C*07:01-DQB1*03:01* (30).

En este mismo estudio, asociados a un menor riesgo se encontraron: *B*15:01*, *DRB1*13:02*, *DQB1*02*, *A*02:01-B*15:01*, *B*08:01-C*07:01-DRB1*03:01-DQB1*02:01* y *DRB1*13:02-DQB1*06*. Estos resultados sugieren que *DRB1*13* es importante para la presentación de péptidos a LTh y para promover una respuesta inmune efectiva. El alelo

*DQB1*0301* se presentó en todas las combinaciones de riesgo, sin embargo, cuando no está, se presenta un mayor riesgo, sugiriendo que el riesgo es debido principalmente a *B*44:02*, con lo cual se propone que el riesgo depende del efecto conjunto de los alelos (30).

Finalmente, fue analizada la asociación de HLA con la infección por VPH-16, los resultados asociados a riesgo fueron consistentes a los encontrados en CC, pero se observa cómo este riesgo es de menor magnitud (30). Debido a los hallazgos, se concluye que alelos concurrentes de clase I y II pueden tener un efecto significativo en el desarrollo de CC, sin embargo, los hallazgos en otros estudios no son consistentes, lo cual puede deberse principalmente a diferencias específicas de población, como también a que estas asociaciones sean posiblemente específicas del tipo de VPH infectante (30).

Pocos estudios han evaluado la asociación de la molécula del HLA con la historia natural de la infección viral; dentro de estos, un estudio realizado en el 2007, por Mahmud *et al.* (21) determinó el rol de 5 alelos HLA-*B*07*, *DQB1*03*, *DQB1*06:02*, *DRB1*13* y *DRB1*15:01* en la adquisición y persistencia de la infección por VPH en una población de estudiantes de Montreal. Se encontró que el alelo *DRB1*13* se asoció con un mayor riesgo para infecciones acumuladas por VPH (OR= 1,7; IC95%= 1,0–2,8), con la presencia de infecciones con tipos de alto riesgo (OR= 1,6; IC95%= 0,9–2,8), y con la infección por VPH-16 (OR=2,0; IC95%= 0,9–4,4). Sin embargo, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

En población mexicana, se identificaron alelos de HLA clase II que conferían susceptibilidad para la persistencia de la infección por VPH. Se realizó la detección de 37 tipos de VPH por hibridación reversa, sin embargo, en los análisis de asociación no se discriminó por tipo viral específico. *DQB1*05:01* se encontró asociado con la reinfección (OR= 4,9; IC95%= 1,3 -18,7), *DRB1*07* se asoció con la depuración de la infección (OR= 2,8; IC95%= 1,03 -8,3) y *DRB1*04* con la persistencia de la infección (OR= 8,8; IC95%= 1-196) (Tabla 5-1) (18).

Teniendo en cuenta los estudios previos, se ha discutido que la asociación de los antígenos HLA con la infección por VPH podría ser tipo-específica, así como también depender de la heterogeneidad de la población. Hasta el momento, en la mayoría de los estudios no se

ha determinado esta asociación, al discriminar por cada tipo viral de alto riesgo. Se cuenta con un estudio realizado por Chuang LC *et al.* (19), en donde 125 mujeres con citología normal, VPH-18 positivas, fueron seguidas durante dos años para identificar la asociación de HLA con la infección por VPH-18 (Tabla 5-1). Se encontró una asociación entre HLA-*DRB1*04:03* y una alta carga de VPH-18 a la entrada del estudio (OR= 7,2; IC95%= 2,0-25,2). Además, el haplotipo HLA-*DRB1*04:05-DQA1*03:01-DQB1*03:02* se asoció con la infección persistente por VPH-18 (OR= 13,3; IC95%= 1,7-105,9) y el alelo HLA-*DRB1*04:03* se asoció con una mayor probabilidad de desarrollar LIE-AG (HR= 18,1; IC95%= 2,6-128).

En otro estudio longitudinal (que incluía 604 mujeres de la cohorte Ludwig-McGill de Sao Paulo, Brasil), donde se analizaron polimorfismos de genes HLA-*DRB1* y *DQB1* y su asociación con la historia natural de la infección por VPH, se reporta que las frecuencias de los alelos varían según la población analizada, además que el riesgo de persistencia viral es atribuible al promedio del efecto de alelos en cada locus, más el efecto general por interacción entre alelos de diferentes genes (Tabla 5-1) (27).

Tabla 5-1: Alelos y haplotipos HLA asociados con persistencia del VPH

Estudio	Año	Población	n	Tipo VPH	Alelo/Haplotipo	OR	IC95%	p
Bernal-Silva S <i>et al.</i> (18)	2013	México	172	37 VPH*	DQB1*05:01	4,9	1,3-18,7	0,01
					DRB1*07	2,8	1,03-8,3	0,04
					DRB1*04	8,8	1-196	<0,05
Chuang LC <i>et al.</i> (19)	2012	Taiwan	125	18	DRB1*04:03	3,6	1,2-11,8	0,04
					DRB1*04:05	3,7	1,1-12,8	0,04
					DQB1*03:02	3,2	1,2-8,8	0,02
					DRB1*04:03-DQA1*03:01-DQB1*03:02	3,6	1,2-11,8	0,04
					DRB1*04:05-DQA1*03:01-DQB1*03:02	12,8	2,1-76	0,004
Maciag PC <i>et al.</i> (27)	2002	Brasil	604	37 VPH*	DQB1*05:02	2,63	1,2-5,8	<0,05
					DQB1*02:01	0,62	0,4-0,9	<0,05
					DRB1*03:01	0,45	0,2-0,8	<0,05
					DRB1*04:04	2,57	1-6,9	<0,05
					DRB1*08:07	3,15	1,1-9,5	<0,05
					DRB1*11:02	0,1	0-0,8	<0,05
					DRB1*16:01	5,93	1,8-20,1	<0,05
					DRB1*08:07-DQB1*04:02	3,19	1,1-9,6	<0,05
					DRB1*16:01-DQB1*05:02	7,79	2-29,8	<0,05
DRB1*11:02-DQB1*03:01	0,11	0-0,8	<0,05					
DRB1*04:04-DQB1*03:02	2,87	1-8	<0,05					

VPH: Virus del papiloma humano, OR: Odds Ratio, IC95%: intervalo de confianza al 95%

*Se toma como desenlace la persistencia de la infección por VPH, sin discriminar por tipo viral

6. Antecedentes

En la FIDIC, se ha desarrollado un proyecto multicéntrico titulado “*Comparación de la prueba serológica de ELISA de anticuerpos anti-VPH con la citología y con la detección del ADN viral, al ser utilizadas como prueba de tamización para la detección de infección persistente por el Virus del Papiloma Humano*”. Hasta el momento, cuenta con el reclutamiento de 48.116 mujeres procedentes de 15 departamentos alrededor del país (Amazonas, Antioquia, Atlántico, Bolívar, Cauca, Chocó, Cundinamarca, Guajira, Magdalena, Meta, Nariño, Putumayo, Santander, Tolima y Valle del Cauca) y de Bogotá Distrito Capital. Se incluyeron mujeres entre 18 y 62 años de edad, que asistieron voluntariamente a los programas de promoción y prevención de CC ofrecidos por las Empresas Sociales del Estado en cada departamento a partir del año 2007.

Anidado a este proyecto, se llevó a cabo un estudio de cohorte dinámica, con seguimientos activos aproximadamente cada 6 meses (± 3 meses) desde enero de 2007 a marzo de 2010. Este estudio tenía como objetivo evaluar la persistencia, depuración y reinfección por 6 tipos de VPH-AR en mujeres colombianas infectadas por VPH en línea de base (43). Para el estudio longitudinal fueron seleccionadas mujeres que acudieron a los programas de PyP en el marco del proyecto multicéntrico de tres ciudades de Colombia: Chaparral, Girardot y Bogotá, y que cumplían con los tiempos de seguimiento descritos. Todas las mujeres incluidas accedieron a participar en los estudios de manera voluntaria y dejaron como constancia la firma del consentimiento informado (Anexo A). La información sociodemográfica y aquella relacionada con factores de riesgo fue recopilada mediante el diligenciamiento de un cuestionario (Anexo B) previamente validado, construido a partir de la revisión de la literatura. Dicho cuestionario se realizó previa toma de muestra de cérvix. Las preguntas realizadas fueron iguales para todas las mujeres y este cuestionario fue aplicado por personal de la salud capacitado para tal fin, personal que no tenía conocimiento de los objetivos de dicho estudio.

Todos los estudios previamente mencionados contaron con la aprobación de los comités de ética de cada institución participante.

Posterior a la firma del consentimiento, se realizó el examen ginecológico durante el cual se tomó la muestra de cérvix para realizar el extendido de la citología, para la detección de ADN de VPH mediante la técnica de PCR y la cuantificación de la carga viral tipo-específica para 6 tipos de VPH-AR. El diagnóstico y tratamiento continuó de acuerdo a los resultados, con la toma de colposcopia siguiendo el algoritmo diagnóstico para CC en Colombia (3, 43).

El cálculo de tamaño de muestra para la cohorte se realizó empleando el modelo de regresión multivariado de Cox. Se consideró un *hazard ratio* de al menos 2, con un nivel de significancia del 5 %, 80 % de poder, 0,55 de desviación estándar de las covariables, 0,1 de correlación entre las covariables y una probabilidad de depuración de 0,7 teniendo en cuenta reportes previos (110, 111). Se requería de al menos 86 mujeres para el análisis.

Se incluyeron en los análisis de la cohorte aquellas mujeres que cumplieron los criterios de inclusión: no cambio de residencia en al menos dos años posterior al inicio del estudio, que contaran con resultado de citología de todos los seguimientos, detección de infección por VPH y aquellas con al menos 3 seguimientos. Se excluyeron de la cohorte aquellas mujeres embarazadas, negativas para la infección por VPH (en línea de base), mujeres con muestras con bajo contenido de ADN, sin amplificación del gen *B-globina* y *HMBS*, con menos de 3 meses o más de 9 meses entre los seguimientos.

La realización del estudio de cohorte, obtuvo como resultados las tasas de persistencia, depuración y redetección de 6 tipos de VPH-AR más frecuentes en Colombia (VPH-16, -18, -31, -33, -45 y -58) en 219 mujeres colombianas provenientes de 3 regiones del país (43). Resulta relevante en esta población, la evaluación de factores relacionados con el hospedero que estén modulando las infecciones virales. En el presente estudio, se correlacionan los alelos de las moléculas *HLA-DRB1* y *DQB1* con los datos previamente obtenidos en esta cohorte relacionados con persistencia, depuración y redetección de 6 tipos de VPH-AR.

6.1 Extracción, detección y cuantificación del Virus del Papiloma Humano

Esta metodología ha sido descrita previamente (3, 33, 43), a continuación se describen brevemente dichos procedimientos.

A partir de muestras de epitelio cervical colectadas con *citobrush* y almacenadas en etanol al 95 %, se realizó la extracción de ADN genómico. Se empleó buffer de lisis (10 mM Tris-HCl, pH 7,9; 0,45 % Nonidet P-40; 0,45 % Tween 20 y 60 mg/mL de Proteinasa K; Invitrogen, Camarillo, CA) inicialmente a 60°C por 1 hora y luego a 95°C por 10 minutos (3, 33).

Se realizó la amplificación del gen de la *B-globina* humana mediante PCR para evaluar la integridad del ADN, empleando los cebadores GH20/PC04. Posteriormente, dos sets de cebadores genéricos dirigidos una región del gen *L1*, fueron empleados para la detección de VPH (GP5+/GP6+ y MY09/MY11) (3, 33).

A aquellas muestras positivas para un set o ambos sets de cebadores, se les realizó tipificación viral utilizando cebadores dirigidos a regiones de los genes *E5*, *E6* y *E7*, específicos para seis tipos de alto riesgo: VPH-16, -18, -31, -33, -45 y -58. Todos los productos de amplificación fueron visualizados en geles de agarosa al 2 %. Como controles positivos para cada reacción, se emplearon genes sintéticos de regiones tempranas de VPH-18, -31, -45 y -58 y muestras positivas para VPH-6/-11, -16 y -33. Como control negativo, se empleó agua libre de ADN (3, 33).

Para la cuantificación, se empleó la técnica de PCR en tiempo real con el sistema de detección de CFX96 Touch. Se obtuvieron diluciones seriadas 1:10 (10^{11} - 10^6), a partir de plasmídicos de cada tipo viral y del gen *HMBS*, con concentración inicial conocida. El gen *HMBS* humano se amplificó en todas las muestras para verificar la integridad del ADN y determinar el número de copias virales por célula. Las muestras fueron analizadas para VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-45 y VPH-58, realizándose la cuantificación absoluta y relativa ($\text{Copias VPH/célula} = \text{Copias VPH} / (\text{Copias HMBS}/2)$) de la carga viral de cada tipo. Se incluyeron seis diluciones de plasmídico para cada tipo y para *HMBS* como controles en cada corrida de 96 muestras, y también un control negativo NTC (*no template control*) (32, 43).

7. Objetivos

7.1 Objetivo General

Determinar los alelos y haplotipos de las moléculas HLA-*DRB1* y *DQB1* relacionados con la persistencia, depuración y redetección de la infección por tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo (VPH-AR) en una cohorte de mujeres colombianas.

7.2 Objetivos Específicos

1. Describir las características sociodemográficas, clínicas y los factores de riesgo de la población de estudio.
2. Establecer las frecuencias alélicas y haplotípicas de las moléculas HLA-*DRB1* y *DQB1* encontradas en la población de estudio.
3. Determinar las prevalencias tipo-específicas para seis tipos de VPH-AR en el grupo de mujeres participantes en el estudio.
4. Estimar las tasas de depuración y redetección para cada uno de los 6 tipos de VPH-AR.
5. Determinar las diferencias en la distribución de las variables sociodemográficas, los factores de riesgo y de los hallazgos cervicales, teniendo en cuenta el tipo de infección para los 6 tipos VPH-AR.
6. Identificar las diferencias en la distribución de frecuencias de alelos HLA-*DRB1* y *DQB1* en infección persistente, depurada y eventos de no detección-redetección para los 6 tipos VPH-AR.

8. Metodología

8.1 Diseño

Se diseñó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva.

Se contó con una base de datos que comprendía información completa relacionada con datos sociodemográficos, características de comportamiento sexual, factores de riesgo, hallazgos colposcópicos y tipificación de VPH por PCR convencional y en tiempo real. Alícuotas de las muestras de cérvix de estas mujeres bajo custodia de la FIDIC fueron empleadas en el presente estudio para la tipificación de *HLA-DRB1* y *DQB1*.

8.2 Hipótesis operativas

Los alelos y haplotipos *HLA-DRB1* y *DQB1* tienen diferentes efectos sobre la probabilidad de persistencia, depuración y redetección de la infección por tipos VPH-AR.

8.3 Muestra

Como población elegible se tuvo a las mujeres que participaron en el estudio de cohorte previamente descrito, aquellas que cumplieron los criterios de selección constituyeron la muestra del presente trabajo.

8.4 Definición de sujetos de estudio

Mujeres que asistieron a los programas de promoción y prevención de CC de tres ciudades de Colombia (Bogotá D.C., Girardot y Chaparral), entre enero de 2007 y abril de 2010, que participaron en el estudio longitudinal previamente descrito.

8.5 Criterios de Inclusión

- Mujeres con al menos 3 seguimientos, y con intervalos entre visitas de 3 meses a 9 meses.

8.6 Criterios de Exclusión

- Mujeres con muestras con bajo contenido de ADN
- Mujeres con muestra insuficiente
- Mujeres sin muestras de cérvix

8.7 Fuentes de información y técnicas de recolección

8.7.1 Bases de datos

Se contó con una base de datos “Software Validación de registros para el estudio del VPH”, que se encuentra bajo custodia de la FIDIC, que contiene información acerca de las características sociodemográficas, factores de riesgo, hallazgos de citología cervical y de colposcopia, y resultados de detección de infección por VPH (por PCR convencional y PCR en tiempo real) de las mujeres que aceptaron participar en los estudios realizados por la FIDIC.

Tomando como referencia el número de historia clínica de las mujeres que participaron en el estudio longitudinal previamente descrito, se extrajo la información necesaria de las mujeres incluidas en este estudio, velando por la confidencialidad de la información.

8.7.2 Extracción ADN

A partir de alícuotas de las muestras de cérvix de las mujeres incluidas en el estudio, se realizó la extracción del ADN genómico empleando el kit QIAamp 96 DNA Blood Kit (Qiagen, Hilden, Alemania), siguiendo las recomendaciones y especificaciones de la casa comercial.

Se cuantificó el ADN obtenido, empleándose aquellas muestras con concentración mayor a 10 ng/ μ L, con un cociente entre la absorbancia de la muestra de ADN a 260 nm y a 280 nm entre 1,65 y 2,0.

8.7.3 Tipificación HLA

El ADN obtenido de las muestras de cérvix, fue empleado para la tipificación de las moléculas HLA-*DRB1* y *DQB1*. La tipificación (3x high resolution level) se realizó a partir de los exones 2 y 3 de los *loci* HLA-*DRB1* y *DQB1* con la plataforma Illumina MiSeq (112) (San Diego, CA, EE. UU; Histogenetics - Ossining, NY USA) (85, 102, 112).

Las versiones de las bases de datos IPD-IMGT/HLA (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>) empleadas para la asignación de los alelos fueron publicadas entre abril de 2015 y enero de 2018 (desde la 3.20.0 a la 3.31.0). Se reportaron los alelos teniendo en cuenta los lineamientos de *the WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System*, usando los códigos desarrollados por *the National Marrow Donor Program* (NMDP) y los códigos G para los alelos ambiguos (aquellos con secuencia nucleotídica idéntica en el sitio de reconocimiento al antígeno en el exón 2) (99).

8.8 Análisis Estadístico

La descripción de las variables se realizó teniendo en cuenta la naturaleza de éstas. Frecuencias y proporciones se emplearon para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Se usaron medianas y sus correspondientes rangos intercuartiles (RIC) para las variables con una distribución no normal, y para aquellas con distribución normal, se emplearon la media y la desviación estándar (DE) para su descripción.

Las frecuencias alélicas se calcularon mediante conteo directo; en los casos de mujeres homocigotas, cada alelo fue contado dos veces en los análisis. Las frecuencias haplotípicas se determinaron por conteo directo de individuos no relacionados teniendo en cuenta asociaciones haplotípicas previamente reportadas entre los alelos *DRB1* y *DQB1* (113, 114). De manera adicional, se estimaron las desviaciones del equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) para la población general (los tres sitios de muestreo como un solo set de datos) y para cada una de las subpoblaciones (cada uno de los sitios de muestreo (Bogotá, Girardot y Chaparral). Se empleó la versión modificada de *Markov-chain random walk algorithm* (115). Así mismo, se estimó el desequilibrio de ligamiento (DL) entre los *loci*. Para ambos análisis, se empleó el software Arlequin, versión 3.5.2.2 (116).

Para los análisis de las infecciones por cada uno de los 6 tipos de VPH (-16, -18, -31, -33, -45 y -58), se consideró persistencia de la infección como la detección del mismo tipo de VPH en al menos dos visitas consecutivas (43, 117, 118). La depuración/eliminación de la infección se determinó como la ausencia de detección de cada tipo en dos muestras consecutivas, tomadas con intervalos de 3 a 9 meses posterior a una muestra positiva. Se tomó como redetección de la infección, la positividad para el mismo tipo viral luego de la no detección de éste (fuera o no una depuración de la infección) (43, 117, 118). Debido a que algunas mujeres presentaron una o más infecciones durante el seguimiento, las infecciones por tipos de VPH-AR específicas fueron tomadas como unidad de análisis y no las mujeres.

Se empleó el método de Kaplan Meier para estimar la probabilidad de depuración y redetección en función del tiempo de seguimiento.

Para evaluar diferencias entre la distribución de la frecuencia de las variables (sociodemográficas, los factores de riesgo, los resultados de citología y colposcopia), y de los alelos y haplotipos de acuerdo al estatus de infección viral (depuración, persistencia y redetección), se empleó con la prueba de Ji al cuadrado o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del número de observaciones.

La identificación de los alelos HLA-*DRB1* y *DQB1*, así como también de los haplotipos relacionados con la probabilidad de depuración de la infección y de redetección por cada uno de los 6 tipos de VPH-AR fue realizada mediante modelos multivariados de supervivencia. Las variables independientes empleadas para ajustar los modelos fueron el origen de las mujeres, la edad, el número de compañeros sexuales, el antecedente de abortos, la presencia o no de coinfección (infección por 2 o más tipos de VPH-AR) y la carga viral absoluta (categorizada en baja: menor a $9,99E+5$, media: entre $1,00E+6$ y $9,99E+9$ y alta: mayor de $1,00E+10$). La selección de las variables de ajuste se realizó considerando aquellas con valores $p < 0,200$ en el análisis univariado y el cambio producido sobre el estimador crudo al ser añadidas a los modelos.

Inicialmente, se construyó un modelo de riesgos proporcionales de Cox y se evaluó el supuesto de proporcionalidad con la prueba de proporcionalidad de riesgos basada en los residuos de Schoenfeld (ponderados) (119). En aquellos casos donde al menos una

variable no cumplió con este supuesto de proporcionalidad, se construyeron diferentes modelos de supervivencia paramétricos de tiempo de evento acelerado (*accelerated failure time*, AFT) y se evaluó la bondad de ajuste de cada uno de los modelos teniendo en cuenta el criterio de información Akaike (AIC) y el criterio de información bayesiano (BIC), seleccionando el modelo con el menor valor AIC y BIC, ya que esto indicaba un mejor ajuste del modelo.

El modelo de regresión multivariado log-normal mostró un mejor ajuste al compararse con los demás modelos paramétricos. Se reportaron razones de riesgos (*Hazard ratio*, HR) para los modelos de Cox, y razones de tiempo (*Time Ratios*, TR) para los modelos paramétricos log-normal (120, 121). La interpretación de estos coeficientes se basó en que valores HR menores a 1 representan una asociación negativa con la probabilidad de ocurrencia del evento (depuración) y valores mayores a 1 denotan una asociación positiva con la probabilidad de depuración, y que los valores TR menores a 1 significan que la ocurrencia del evento es más temprana, mientras que valores mayores a 1 indican una ocurrencia de depuración más tardía (120, 121). Considerando los múltiples alelos y haplotipos identificados y que no se contaban con hipótesis *a priori* acerca de los alelos/haplotipos asociados en esta población, los valores p crudos obtenidos de cada uno de los modelos fueron corregidos con el método de Bonferroni, multiplicando los valores p individuales por el número de pruebas realizadas (número de alelos/haplotipos) (20, 122).

Todos los análisis se realizaron a dos colas con una significación de 0,05. El Software STATA14® fue empleado para los análisis descritos.

8.9 Consideraciones Éticas

Las mujeres que aceptaron participar en los estudios realizados por la FIDIC firmaron un consentimiento informado (Anexo A) posterior a la explicación del objeto del estudio, procedimientos, riesgos, beneficios, confidencialidad, etc. Esto fue realizado por personal previamente capacitado para este fin. Se verificó la capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica de las menores de edad con la evaluación psicológica, y quienes aceptaron participar en los estudios proporcionaron su asentimiento o consentimiento de manera escrita, bajo la supervisión de su respectivo tutor (en aquellas menores de edad) o testigo respectivamente, previo a la toma de la muestra de cérvix y toma de datos.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, mediante acta N°. 022-292-16 del 12 de diciembre de 2016, concepto que fue renovado mediante acta N°. 004-067-18 del 27 de febrero de 2018 (Anexo C).

El desarrollo este proyecto estuvo basado en los principios básicos de la ética: el *respeto por las personas, justicia y beneficencia*.

Se incluyeron en el estudio previo mujeres que asistían de manera voluntaria a las consultas de prevención del CC, que aceptaron de manera voluntaria participar y accedieron a la toma de la muestra de cérvix y su utilización con fines investigativos en estudios previos y futuros, manifestándolo en el consentimiento informado (Anexo A).

La información producto de la investigación previa y de este proyecto se manejaron de manera anónima y confidencial por el grupo de investigadores, fue almacenada en una base de datos. Cada mujer fue identificada con un código único, sin el uso de datos personales. A esta información solo tenían acceso los investigadores. Los datos obtenidos del presente estudio se manejaron con carácter confidencial y se encuentran bajo la ley de protección de datos personales (Ley 1581 de 2012).

De acuerdo a la resolución número 008430 de 1993 de la República de Colombia expedida por el Ministerio de Salud y tal como dicta en el Título II, capítulo 1, artículo 11, ésta fue una investigación sin riesgo ya que se realizó un registro de muestras previamente tomadas, conservadas sin ningún otro tipo de intervención (123). Además, se utilizó información de una base de datos previamente codificada en su totalidad, cuya calidad fue verificada en un proceso de administración de datos de investigación y que se encuentra bajo custodia de la FIDIC.

Se espera que los resultados de este estudio, sean empleados en beneficio de las participantes, de la comunidad general y científica. Se presentarán en medios científicos (publicaciones científicas) con el fin de que su conocimiento sea útil para las intervenciones necesarias en todo el país.

Los investigadores declararon no presentar ningún conflicto de interés con el desarrollo de este proyecto.

8.9.1 Impacto ambiental

La ejecución del presente proyecto no generó ningún impacto ambiental directo o indirecto. El manejo de las muestras de cérvix que fueron manipuladas en este proyecto, se llevó a cabo teniendo en cuenta las normas internacionales de seguridad personal. En los laboratorios de la FIDIC se encuentran los Procedimientos Operativos Estandarizados (POEs) actualizados, en los cuales se realizó la verificación y seguimiento de los procedimientos realizados y normas básicas de bioseguridad. La eliminación de los desechos, se realizó conforme a las normas de bioseguridad en los correspondientes recipientes.

9. Resultados

Doscientas setenta y seis mujeres se consideraron elegibles para este estudio, sin embargo, en 10 mujeres no se contó con información sociodemográfica, factores de riesgo y resultados de tipificación de VPH, por lo que se excluyeron de los respectivos análisis. En 2 mujeres no se contó con ADN óptimo para la tipificación de HLA por lo que fueron excluidas de los análisis correspondientes. El tiempo total de seguimiento de la cohorte fue de 32,3 meses, durante los cuales se realizaron 4 visitas a 206 mujeres y una quinta visita a 59 mujeres.

La mediana de la edad en las 266 mujeres con esta información, fue de 43 años (RIC: 34 años -50 años). La mayoría de las mujeres eran oriundas de la ciudad de Girardot (66,54 %; n=177), se autoreconocieron como mestizas (97,37 %, n=259) y pertenecían a un estrato socioeconómico bajo, dado por la información obtenida en las encuestas, donde se encontró que la mayoría tenía ingresos por debajo o igual al salario mínimo mensual legal vigente (SMMLV) para el año 2017, completaron estudios de primaria, y se encontraban afiliadas al régimen subsidiado de salud (Tabla 9-1).

Respecto a los factores de riesgo evaluados, se encontró que menos del 20 % de la población empleaba como método de planificación métodos de barrera, incluyendo entre estos el condón, la mayoría no empleaba ningún método y eran múltiparas. La media de edad de inicio de relaciones sexuales en la cohorte de mujeres fue de 18,65 años (DE: 3,84) (Tabla 9-2).

De manera adicional, menos del 10 % de las mujeres presentaron alteraciones en el reporte de la citología de cérvix (n=23). Sólo 208 mujeres tenían reporte del resultado de colposcopia, de las cuales, menos del 50 % presentaron LIE-BG (Tabla 9-2).

Tabla 9-1: Características sociodemográficas en línea de base de la población de estudio

Característica	n	%	IC 95 %	
			Inferior	Superior
Edad, años (Mediana, RIC) 43 (34-50)				
Origen (n=266)				
Chaparral	7	2,63	0,70	4,57
Bogotá	82	30,83	25,24	36,41
Girardot	187	66,54	60,83	72,25
Etnia (n=266)				
Afrodescendiente	5	1,88	0,24	3,52
Mestiza	259	97,37	95,43	99,30
Indígena	2	0,75	-0,29	1,80
Ingresos mensuales (n=263)¹				
≤ mínimo	236	89,73	86,04	93,43
> mínimo	27	10,27	6,57	13,96
Escolaridad (n=259)				
Analfabeta	7	2,70	0,71	4,69
Primaria	116	44,79	38,69	50,88
Secundaria	115	44,40	38,31	50,49
Técnica	14	5,41	2,63	8,18
Profesional	7	2,70	0,71	4,69
Estado civil (n=266)				
Casada	18	6,77	3,73	9,80
Unión libre	217	81,58	76,89	86,27
Separada	11	4,14	1,73	6,54
Viuda	3	1,13	-0,15	2,41
Soltera	17	6,39	3,43	9,35
Régimen de afiliación (n=218)				
Particular	12	5,50	2,45	8,56
Contributivo	5	2,29	0,29	4,30
Subsidiado	142	65,14	58,76	71,51
Vinculado	59	27,06	21,12	33,01

IC95 %: intervalo de confianza 95 %

¹El SMMLV (salario mínimo mensual legal vigente) de Colombia para el año 2017 fue de 737.717 pesos.

Tabla 9-2: Factores de riesgo y hallazgos cervicales en línea de base de la población de estudio

Característica	n	%	IC 95 %	
			Inferior	Superior
Fuma (n=266)				
No	200	75,19	69,61	80,04
Sí	66	24,81	19,96	30,39
Edad primera relación sexual, años (n=266)				
≤18	154	57,89	51,84	63,72
>18	112	42,11	36,28	48,16
Número de compañeros sexuales (n=260)				
1	116	44,62	38,47	50,88
2	88	33,85	28,12	39,95
≥3	56	21,54	16,70	27,04
Método planificación (n=248)				
Sin método	96	38,71	32,61	44,81
Barrera	42	16,94	12,24	21,64
Cirugía	81	32,66	26,78	38,54
Hormonal	29	11,69	7,67	15,72
Partos (n=257)				
Ninguno	10	3,89	1,51	6,27
1-2	127	49,42	43,26	55,57
3-4	104	40,47	34,43	46,51
>4	16	6,23	3,25	9,20
Abortos (n=200)				
Ninguno	104	52,00	45,02	58,98
1	72	36,00	29,29	42,71
≥2	24	12,00	7,46	16,54
ITS (n=256)				
No	205	80,08	75,15	85,00
Sí	51	19,92	15,00	24,85
Hallazgo citológico (n=264)				
Negativa	241	91,29	87,86	94,71
ASC-US	10	3,79	1,47	6,11
LIE-BG	13	4,92	2,30	7,55
Hallazgo colposcopia (n=208)				
Negativa	165	79,33	73,78	84,88
LIE-BG	43	20,67	15,12	26,22

IC95%: intervalo de confianza al 95%, ITS: infección de transmisión sexual, ASC-US: *atypical squamous cells of undetermined significance* (células escamosas atípicas de significado indeterminado), LIE-BG: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LIE-AG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado.

En relación al locus *DRB1*, de los 13 grupos alélicos detectados, dos se encontraron en más del 10 % de las mujeres, siendo estos *DRB1*04* y *DRB1*13*. Para *DQB1*, 5 grupos alélicos se identificaron, todos con frecuencias superiores al 10 % (Tabla 9-3).

Tabla 9-3: Distribución de los grupos alélicos de HLA-*DRB1* y *DQB1* en la población general (n=274) y según lugar de origen

Locus	Grupo alélico	No. observado	%	Bogotá (n=82) ¹		Chaparral (n=7) ¹		Girardot (n=175) ¹	
				No. observado	%	No. observado	%	No. observado	%
<i>DRB1</i>	01	47	8,58	18	10,98	3	21,43	25	7,14
	03	36	6,57	14	8,54	1	7,14	19	5,43
	04	145	26,46	36	21,95	6	42,86	98	28
	07	45	8,21	15	9,15	2	14,29	27	7,71
	08	45	8,21	13	7,93	0	0	28	8
	09	5	0,91	2	1,22	0	0	3	0,86
	10	10	1,82	1	0,61	0	0	9	2,57
	11	35	6,39	10	6,10	0	0	24	6,86
	12	5	0,91	0	0	0	0	5	1,43
	13	63	11,50	15	9,15	0	0	46	13,14
	14	31	5,66	13	7,93	1	7,14	16	4,57
	15	46	8,39	16	9,76	1	7,14	27	7,71
	16	35	6,39	11	6,71	0	0	23	6,57
	Total	548	100	164	100	14	100	350	100
<i>DQB1</i>	02	74	13,50	26	15,85	3	21,43	42	12
	03	243	44,34	70	42,68	6	42,86	162	46,29
	04	56	10,22	16	9,76	1	7,14	33	9,43
	05	81	14,78	25	15,24	3	21,43	51	14,57
	06	94	17,15	27	16,46	1	7,14	62	17,71
	Total	548	100	164	100	14	100	350	100

HLA: *Human Leukocyte Antigen*, *DRB1*: *DR beta 1*, *DQB1*: *DQ beta 1*

¹10 mujeres de las 274 incluidas en el estudio no contaban con datos de origen, por lo que las frecuencias según sitio de origen se tienen para 264 mujeres.

Cincuenta y cuatro alelos se identificaron para el locus *DRB1*, de los cuales un alelo se encontró con una frecuencia superior al 10 % (*DRB1*04:07:01G*), 6 alelos adicionales se identificaron en más del 5 %: *DRB1*07:01:01G*, *DRB1*15:01:01G*, *DRB1*03:01:01G*, *DRB1*13:01:01G*, *DRB1*16:02:01G* y *DRB1*08:02:01G*. El 90 % de la frecuencia alélica en esta población estuvo explicada por 30 alelos, mientras que 10 alelos se encontraron

sólo una vez en la población y explicaron el 1,28 % de la frecuencia acumulada (Tabla 9-4).

Cinco alelos de los 14 identificados para *DQB1* (*DQB1*03:02:01G*, *DQB1*03:01:01G*, *DQB1*02:01:01G*, *DQB1*05:01:01G* y *DQB1*04:02:01G*) se observaron con frecuencias mayores al 10 %. Tan sólo 8 alelos conformaron el 90 % de la frecuencia acumulada de los alelos *DQB1* y solamente se encontró un alelo con una frecuencia de 0,18 % (n=1) (*DQB1*03:02:03*) (Tabla 9-5).

Tabla 9-4: Distribución de las frecuencias alélicas de HLA-*DRB1* en la población general (n=274) y según lugar de origen

Alelo	No. observado	%	Bogotá (n=82) ¹		Chaparral (n=7) ¹		Girardot (n=175) ¹	
			No. observado	%	No. observado	%	No. observado	%
01:01:01G	19	3,47	7	4,27	1	7,14	11	3,14
01:02:01	15	2,74	5	3,05	2	14,29	7	2
01:02:01G	5	0,91	2	1,22	0	0	3	0,86
01:03	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
01:03:01	7	1,28	4	2,44	0	0	3	0,86
03:01:01G	30	5,47	10	6,10	1	7,14	17	4,86
03:02:01	2	0,36	0	0	0	0	2	0,57
03:02:02	4	0,73	4	2,44	0	0	0	0
04:01:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
04:02:01	9	1,64	0	0	2	14,29	7	2
04:03:01	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
04:03:01G	8	1,46	4	2,44	0	0	4	1,14
04:04:01	20	3,65	5	3,05	1	7,14	13	3,71
04:05:01	9	1,64	4	2,44	0	0	4	1,14
04:05:04	10	1,82	3	1,83	1	7,14	6	1,71
04:06:01G	1	0,18	0	0	0	0	0	0
04:07:01G	72	13,14	18	10,98	2	14,29	51	14,57
04:08:01	2	0,36	1	0,61	0	0	1	0,29
04:10:01G	2	0,36	1	0,61	0	0	1	0,29
04:11:01	10	1,82	0	0	0	0	9	2,57
07:01:01G	43	7,85	14	8,54	2	14,29	26	7,43
07:11	2	0,36	1	0,61	0	0	1	0,29
08:01:01G	5	0,91	1	0,61	0	0	2	0,57
08:02:01	21	3,83	4	2,44	0	0	16	4,57
08:02:01G	7	1,28	3	1,83	0	0	4	1,14

Alelo	No. observado	%	Bogotá (n=82) ¹		Chaparral (n=7) ¹		Girardot (n=175) ¹	
			No. observado	%	No. observado	%	No. observado	%
08:03:02	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
08:04:01	6	1,09	3	1,83	0	0	3	0,86
08:06	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
08:07	4	0,73	2	1,22	0	0	1	0,29
09:01:02G	5	0,91	2	1,22	0	0	3	0,86
10:01:01G	10	1,82	1	0,61	0	0	9	2,57
11:01:01G	12	2,19	5	3,05	0	0	6	1,71
11:01:02	2	0,36	0	0	0	0	2	0,57
11:02:01	6	1,09	1	0,61	0	0	5	1,43
11:04:01	1	0,18	1	0,61	0	0	0	0
11:04:01G	13	2,37	3	1,83	0	0	10	2,86
11:14:01	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
12:01:01G	5	0,91	0	0	0	0	5	1,43
13:01:01G	29	5,29	8	4,88	0	0	20	5,71
13:02:01G	23	4,20	3	1,83	0	0	19	5,43
13:03:01	2	0,36	0	0	0	0	2	0,57
13:03:01G	3	0,55	3	1,83	0	0	0	0
13:04	2	0,36	0	0	0	0	2	0,57
13:05:01	4	0,73	1	0,61	0	0	3	0,86
14:01:01G	8	1,46	5	3,05	0	0	2	0,57
14:02:01	13	2,37	3	1,83	1	7,14	9	2,57
14:02:01G	8	1,46	5	3,05	0	0	3	0,86
14:04:01	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
14:06:01	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
15:01:01G	38	6,93	13	7,93	1	7,14	22	6,29
15:02:01G	5	0,91	1	0,61	0	0	4	1,14
15:03:01G	3	0,55	2	1,22	0	0	1	0,29
16:01:01	6	1,09	1	0,61	0	0	5	1,43
16:02:01G	29	5,29	10	6,10	0	0	18	5,14
Total	548	100	164	100	14	100	350	100

HLA: *Human Leukocyte Antigen, DRB1: DR beta 1*

¹10 mujeres de las 274 incluidas en el estudio no contaban con datos de origen, por lo que las frecuencias según sitio de origen se tienen para 264 mujeres, razón por la cual algunas frecuencias alélicas dentro de las tres poblaciones no coinciden con aquellas en la población total.

Tabla 9-5: Distribución de las frecuencias alélicas de HLA-*DQB1* en la población general (n=274) y según lugar de origen

Alelo	No. observado	%	Bogotá (n=82) ¹		Chaparral (n=7) ¹		Girardot (n=175) ¹	
			No. observado	%	No. observado	%	No. observado	%
02:01:01G	74	13,50	26	15,85	3	21,43	42	12
03:01:01G	110	20,07	39	23,78	1	7,14	68	19,43
03:02:01G	124	22,63	28	17,07	5	35,71	88	25,14
03:02:03	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
03:03:02G	8	1,46	3	1,83	0	0	5	1,43
04:02:01G	56	10,22	16	9,76	1	7,14	33	9,43
05:01:01G	62	11,31	19	11,59	3	21,43	39	11,14
05:02:01G	10	1,82	1	0,61	0	0	9	2,57
05:03:01G	9	1,64	5	3,05	0	0	3	0,86
06:01:01G	5	0,91	1	0,61	0	0	4	1,14
06:02:01G	37	6,75	15	9,15	1	7,14	19	5,43
06:03:01G	30	5,47	8	4,88	0	0	21	6
06:04:01G	8	1,46	2	1,22	0	0	6	1,71
06:09:01G	14	2,55	1	0,61	0	0	12	3,43
Total	548	100	164	100	14	100	350	100

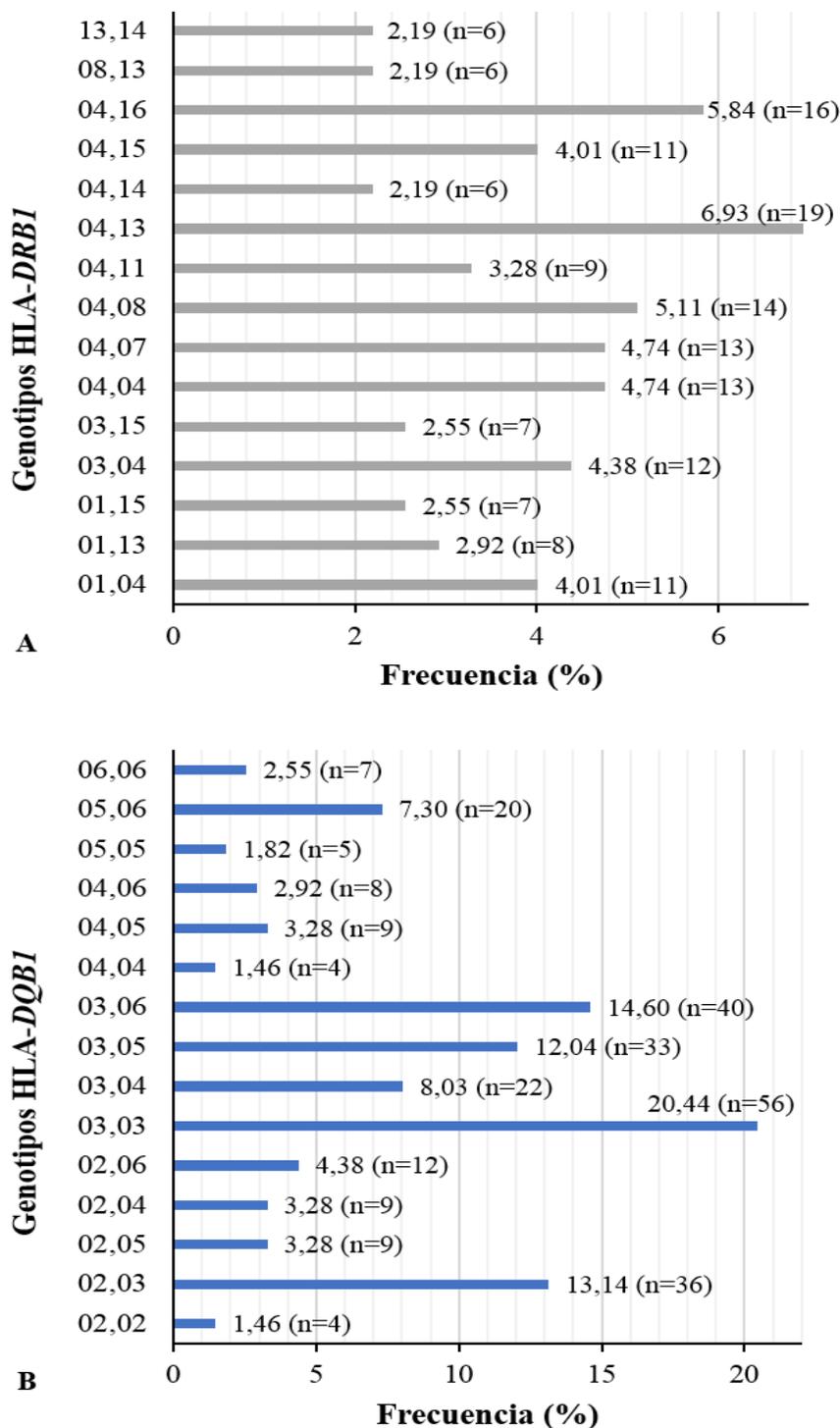
HLA: *Human Leukocyte Antigen*, *DQB1*: *DQ beta 1*

¹10 mujeres de las 274 incluidas en el estudio no contaban con datos de origen, por lo que las frecuencias según sitio de origen se tienen para 264 mujeres, razón por la cual algunas frecuencias alélicas dentro de las tres poblaciones no coinciden con aquellas en la población total.

Las frecuencias de los alelos con sufijo G se muestran en los anexos D y E junto a los códigos NMDP y los alelos incluidos en cada grupo. Para *DRB1*, 04:07:01G fue el grupo más frecuente (13,14 %), incluyendo los alelos 04:07:01:01/04:07:01:02/04:92. *DQB1** 03:02:01G fue el más frecuente para el locus *DQB1* (19,71 %) incluyendo 13 alelos posibles.

Para los loci *DRB1* y *DQB1*, se observaron 64 y 15 genotipos, respectivamente. En la Figura 9-1, se muestran los genotipos de *DRB1* con frecuencias superiores al 2 % (A) y todos los genotipos identificados para *DQB1* (B). De manera adicional, para *DRB1*, 18 genotipos fueron encontrados solo una vez (Anexo F).

Figura 9-1: Frecuencias de genotipos *DRB1* presentes en más del 2 % de la población y de todos los genotipos encontrados para *DQB1* en todas las mujeres del estudio



A. Frecuencias de genotipos *DRB1* presentes en más del 2 % de la población. **B.** Frecuencias de genotipos *DQB1*. HLA: *Human Leukocyte Antigen*, *DRB1*: *DR beta 1*, *DQB1*: *DQ beta 1*.

No se observaron diferencias entre la heterocigosidad observada y la esperada para los alelos *DRB1* y *DQB1*, ni en la población de estudio (los tres sitios de muestreo) ni en cada subpoblación (cada sitio de muestreo), por lo tanto, los alelos se encuentran en equilibrio (Tabla 9-6).

Tabla 9-6: Resultados de la prueba de Equilibrio de Hardy-Weinberg para los *loci* HLA *DRB1* y *DQB1* en la población general y cada subpoblación incluida

Población	Locí	n	No. alelos observados	Heterocigosidad observada	Heterocigosidad estimada	Valor p
Bogotá	<i>DRB1</i>	82	40	0,96341	0,95863	0,22773
	<i>DQB1</i>	82	13	0,87805	0,85919	0,99826
Chaparral	<i>DRB1</i>	7	10	0,85714	0,95604	0,29360
	<i>DQB1</i>	7	6	0,85714	0,82418	0,78258
Girardot	<i>DRB1</i>	175	50	0,96000	0,95027	0,43907
	<i>DQB1</i>	175	14	0,86857	0,85668	0,09775
Total	<i>DRB1</i>	274	54	0,95255	0,95317	0,17208
	<i>DQB1</i>	274	14	0,87226	0,85927	0,46968

HLA: *Human Leukocyte Antigen*, *DRB1*: *DR beta 1*, *DQB1*: *DQ beta 1*

De acuerdo a las asociaciones haplotípicas ya reconocidas (113, 114), se identificaron 70 haplotipos. El número de haplotipos encontrados fue de 44, 10 y 62 para Bogotá, Chaparral y Girardot, respectivamente. Solo *DRB1*04:07:01G-DQB1*03:02:01G* se encontró con frecuencia superior al 10 % tanto a nivel general como dentro de cada población y otros 5 haplotipos adicionales presentaron frecuencias mayores al 5 % (Tabla 9-7). El 90 % de la frecuencia acumulada en toda la población fue explicada por 36 haplotipos.

Tabla 9-7: Distribución de las frecuencias haplotípicas de los *loci* HLA *DRB1-DQB1* en la población general (n=274) y por lugar de origen

<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	No. observado	%	Bogotá (n=82) ¹		Chaparral (n=7) ¹		Girardot (n=175) ¹	
				No. observado	%	No. observado	%	No. observado	%
01:01:01G	05:01:01G	19	3,47	7	4,27	1	7,14	11	3,14
01:02:01	05:01:01G	15	2,74	5	3,05	2	14,29	7	2
01:02:01G	05:01:01G	5	0,91	2	1,22	0	0	3	0,86
01:03	05:01:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
01:03:01	05:01:01G	7	1,28	4	2,44	0	0	3	0,86
03:01:01G	02:01:01G	30	5,47	10	6,10	1	7,14	17	4,86
03:02:01	04:02:01G	2	0,36	0	0	0	0	2	0,57
03:02:02	03:01:01G	4	0,73	4	2,44	0	0	0	0
04:01:01G	03:02:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
04:02:01	03:02:01G	9	1,64	0	0	2	14,29	7	2,00
04:03:01	03:02:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
04:03:01G	03:02:01G	7	1,28	3	1,83	0	0	4	1,14
04:03:01G	04:02:01G	1	0,18	1	0,61	0	0	0	0
04:04:01	03:01:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
04:04:01	03:02:01G	18	3,28	4	2,44	1	7,14	12	3,43
04:04:01	04:02:01G	1	0,18	1	0,61	0	0	0	0
04:05:01	02:01:01G	2	0,36	1	0,61	0	0	1	0,29
04:05:01	03:02:01G	7	1,28	3	1,83	0	0	3	0,86
04:05:04	04:02:01G	10	1,82	3	1,83	1	7,14	6	1,71
04:06:01G	04:02:01G	1	0,18	0	0	0	0	0	0
04:07:01G	03:02:01G	71	12,96	18	10,98	2	14,29	50	14,29
04:07:01G	03:02:03	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
04:08:010	03:01:01G	2	0,36	1	0,61	0	0	1	0,29
04:10:01G	04:02:01G	2	0,36	1	0,61	0	0	1	0,29
04:11:01	03:02:01G	9	1,64	0	0	0	0	9	2,57
04:11:01	04:02:01G	1	0,18	0	0	0	0	0	0
07:01:01G	02:01:01G	39	7,12	13	7,93	2	14,29	23	6,57
07:01:01G	03:03:02G	4	0,73	1	0,61	0	0	3	0,86
07:11	02:01:01G	2	0,36	1	0,61	0	0	1	0,29
08:01:01G	04:02:01G	5	0,91	1	0,61	0	0	2	0,57
08:02:01	04:02:01G	21	3,83	4	2,44	0	0	16	4,57
08:02:01G	04:02:01G	7	1,28	3	1,83	0	0	4	1,14
08:03:02	04:02:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
08:04:01	03:01:01G	6	1,09	3	1,83	0	0	3	0,86
08:06	06:02:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
08:07	04:02:01G	4	0,73	2	1,22	0	0	1	0,29
09:01:02G	03:02:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29

DRB1	DQB1	No. observado	%	Bogotá (n=82) ¹		Chaparral (n=7) ¹		Girardot (n=175) ¹	
				No. observado	%	No. observado	%	No. observado	%
09:01:02G	03:03:02G	4	0,73	2	1,22	0	0	2	0,57
10:01:01G	05:01:01G	10	1,82	1	0,61	0	0	9	2,57
11:01:01G	03:01:01G	12	2,19	5	3,05	0	0	6	1,71
11:01:02	05:01:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
11:01:02	05:02:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
11:02:01	03:01:01G	6	1,09	1	0,61	0	0	5	1,43
11:04:01	03:01:01G	1	0,18	1	0,61	0	0	0	0
11:04:01G	02:01:01G	1	0,18	1	0,61	0	0	0	0
11:04:01G	03:01:01G	11	2,01	2	1,22	0	0	9	2,57
11:04:01G	06:03:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
11:14:01	03:01:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
12:01:01G	03:01:01G	5	0,91	0	0	0	0	5	1,43
13:01:01G	06:03:01G	29	5,29	8	4,88	0	0	20	5,71
13:02:01G	05:01:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
13:02:01G	06:04:01G	8	1,46	2	1,22	0	0	6	1,71
13:02:01G	06:09:01G	14	2,55	1	0,61	0	0	12	3,43
13:03:01	03:01:01G	2	0,36	0	0	0	0	2	0,57
13:03:01G	03:01:01G	3	0,55	3	1,83	0	0	0	0
13:04	03:01:01G	2	0,36	0	0	0	0	2	0,57
13:05:01	03:01:01G	4	0,73	1	0,61	0	0	3	0,86
14:01:01G	05:03:01G	8	1,46	5	3,05	0	0	2	0,57
14:02:01	03:01:01G	13	2,37	3	1,83	1	7,14	9	2,57
14:02:01G	03:01:01G	8	1,46	5	3,05	0	0	3	0,86
14:04:01	05:03:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
14:06:01	03:01:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
15:01:01G	05:01:01G	3	0,55	0	0	0	0	3	0,86
15:01:01G	05:02:01G	2	0,36	0	0	0	0	2	0,57
15:01:01G	06:02:01G	33	6,02	13	7,93	1	7,14	17	4,86
15:02:01G	06:01:01G	5	0,91	1	0,61	0	0	4	1,14
15:03:01G	06:02:01G	3	0,55	2	1,22	0	0	1	0,29
16:01:01	05:02:01G	6	1,09	1	0,61	0	0	5	1,43
16:02:01G	03:01:01G	28	5,11	10	6,10	0	0	17	4,86
16:02:01G	05:02:01G	1	0,18	0	0	0	0	1	0,29
Total		548	100	164	100	14	100	350	100

HLA: *Human Leukocyte Antigen*, DRB1: DR beta 1, DQB1: DQ beta 1

¹10 mujeres de las 274 incluidas en el estudio no contaban con datos de procedencia, por lo que las frecuencias según sitio de origen se tienen para 264 mujeres, razón por la cual algunas frecuencias alélicas dentro de las tres poblaciones no coinciden con aquellas en la población total.

De los haplotipos identificados, 8 presentaron valores de DL altos ($D' > 0,80$; $p = 0,000$), 4 de ellos, presentes en más del 2 % de la población: *DRB1*15:01:01G-DQB1*06:02:01G*, *DRB1*03:01:01G-DQB1*02:01:01G*, *DRB1*08:02:01-DQB1*04:02:01G* y *DRB1*13:02:01G-DQB1*06:09:01G*. Los 4 restantes con DL completo ($D' = 1,00$; $p = 0,000$) con frecuencias entre 0,55 % y 1,82 % (Tabla 9-8), dentro de éstos, *DRB1*15:02:01G-DQB1*06:01:01G* tuvo una correlación (r^2) de 1,000.

Tabla 9-8: Valores de desequilibrio de ligamiento entre los alelos de los haplotipos HLA *DRB1-DQB1* identificados en la población (n=274)

<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	No. observado	%	D	D'	r^2	Valor p
01:01:01G	05:01:01G	19	3,47	0,01433	0,46589	0,06111	0,00000
01:02:01	05:01:01G	15	2,74	0,00603	0,24829	0,01360	0,00634
01:02:01G	05:01:01G	5	0,91	0,00444	0,54897	0,02175	0,00056
01:03	05:01:01G	1	0,18	-0,00021	-1,00000	0,00023	0,72072
01:03:01	05:01:01G	7	1,28	0,00220	0,19459	0,00384	0,14685
03:01:01G	02:01:01G	30	5,47	0,04553	0,96146	0,34293	0,00000
03:02:01	04:02:01G	2	0,36	0,00145	0,44309	0,00632	0,06278
03:02:02	03:01:01G	4	0,73	0,00401	0,68721	0,01383	0,00591
04:01:01G	03:02:01G	1	0,18	0,00141	1,00000	0,00625	0,06419
04:02:01	03:02:01G	9	1,64	0,00358	0,28197	0,00454	0,11474
04:03:01	03:02:01G	1	0,18	0,00141	1,00000	0,00625	0,06419
04:03:01G	03:02:01G	7	1,28	0,00582	0,51533	0,01345	0,00662
04:03:01G	04:02:01G	1	0,18	-0,00149	-1,00000	0,00169	0,33641
04:04:01	03:01:01G	1	0,18	0,00545	0,18676	0,00526	0,08953
04:04:01	03:02:01G	18	3,28	0,01181	0,41840	0,02267	0,00042
04:04:01	04:02:01G	1	0,18	-0,00373	-1,00000	0,00431	0,12427
04:05:01	02:01:01G	2	0,36	0,00143	0,10080	0,00109	0,44030
04:05:01	03:02:01G	7	1,28	0,00541	0,42558	0,01034	0,01729
04:05:04	04:02:01G	10	1,82	0,00361	0,22033	0,00793	0,03714
04:06:01G	04:02:01G	1	0,18	0,00164	1,00000	0,01606	0,00301
04:07:01G	03:02:01G	71	12,96	0,03596	0,35377	0,06473	0,00000
04:07:01G	03:02:03	1	0,18	0,00159	1,00000	0,01209	0,01007
04:08:01	03:01:01G	2	0,36	0,00109	0,37443	0,00204	0,28980
04:10:01G	04:02:01G	2	0,36	0,00145	0,44309	0,00632	0,06278
04:11:01	03:02:01G	9	1,64	0,01047	0,74151	0,03495	0,00001
04:11:01	04:02:01G	1	0,18	-0,00004	-0,02143	0,00000	0,98159
07:01:01G	02:01:01G	39	7,12	0,03320	0,48916	0,13050	0,00000

<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	No. observado	%	D	D'	r ²	Valor p
07:01:01G	03:03:02G	4	0,73	0,00250	0,18614	0,00603	0,06913
07:11	02:01:01G	2	0,36	-0,00049	-1,00000	0,00057	0,57561
08:01:01G	04:02:01G	5	0,91	0,00454	0,55447	0,02487	0,00022
08:02:01	04:02:01G	21	3,83	0,02893	0,84088	0,24755	0,00000
08:02:01G	04:02:01G	7	1,28	0,00234	0,20441	0,00475	0,10666
08:03:02	04:02:01G	1	0,18	0,00164	1,00000	0,01606	0,00301
08:04:01	03:01:01G	6	1,09	-0,00037	-0,16970	0,00008	0,83409
08:06	06:02:01G	1	0,18	0,00170	1,00000	0,02525	0,00020
08:07	04:02:01G	4	0,73	0,00655	1,00000	0,06460	0,00000
09:01:02G	03:02:01G	1	0,18	-0,00206	-1,00000	0,00269	0,22444
09:01:02G	03:03:02G	4	0,73	0,00534	0,59407	0,21936	0,00000
10:01:01G	05:01:01G	10	1,82	0,01618	1,00000	0,14570	0,00000
11:01:01G	03:01:01G	12	2,19	0,00838	0,47869	0,02043	0,00082
11:01:02	05:01:01G	1	0,18	0,00324	1,00000	0,02871	0,00007
11:01:02	05:02:01G	1	0,18	-0,00007	-1,00000	0,00007	0,84683
11:02:01	03:01:01G	6	1,09	0,00328	0,37443	0,00618	0,06573
11:04:01	03:01:01G	1	0,18	0,00146	1,00000	0,00728	0,04580
11:04:01G	02:01:01G	1	0,18	-0,00138	-0,43035	0,00070	0,53493
11:04:01G	03:01:01G	11	2,01	0,00619	0,32631	0,01030	0,01750
11:04:01G	06:03:01G	1	0,18	0,00053	0,02346	0,00023	0,72201
11:14:01	03:01:01G	1	0,18	-0,00037	-1,00000	0,00046	0,61595
12:01:01G	03:01:01G	5	0,91	-0,00183	-1,00000	0,00231	0,26028
13:01:01G	06:03:01G	29	5,29	0,03725	0,74464	0,53497	0,00000
13:02:01G	05:01:01G	1	0,18	-0,00292	-0,61571	0,00212	0,28125
13:02:01G	06:04:01G	8	1,46	0,00851	0,60857	0,12524	0,00000
13:02:01G	06:09:01G	14	2,55	0,02083	0,85088	0,43327	0,00000
13:03:01	03:01:01G	2	0,36	0,00109	0,37443	0,00204	0,28980
13:03:01G	03:01:01G	3	0,55	0,00073	0,16591	0,00060	0,56530
13:04	03:01:01G	2	0,36	0,00109	0,37443	0,00204	0,28980
13:05:01	03:01:01G	4	0,73	0,00218	0,37443	0,00410	0,13367
14:01:01G	05:03:01G	8	1,46	0,01071	0,74583	0,49353	0,00000
14:02:01	03:01:01G	13	2,37	0,00619	0,32631	0,01030	0,01750
14:02:01G	03:01:01G	8	1,46	0,00802	0,68721	0,02786	0,00009
14:04:01	05:03:01G	1	0,18	-0,00003	-1,00000	0,00003	0,89709
14:06:01	03:01:01G	1	0,18	-0,00037	-1,00000	0,00046	0,61595
15:01:01G	05:01:01G	3	0,55	-0,00237	-0,30221	0,00087	0,49036
15:01:01G	05:02:01G	2	0,36	0,00238	0,14039	0,00492	0,10070
15:01:01G	06:02:01G	33	6,02	0,05189	0,82576	0,66263	0,00000

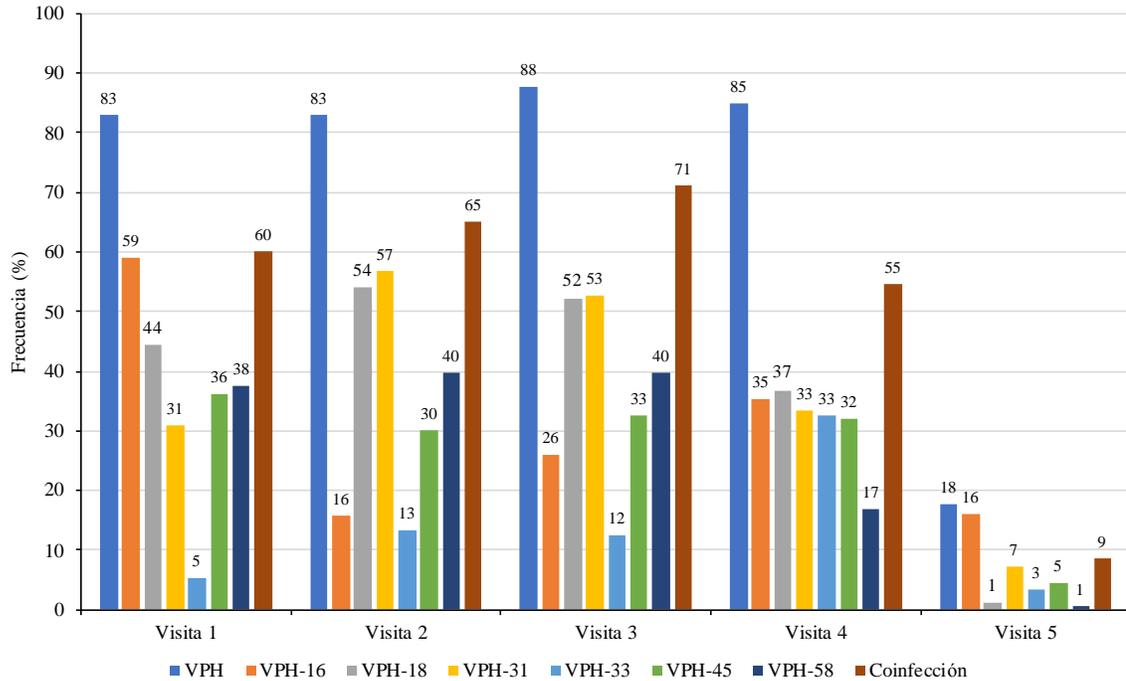
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	No. observado	%	D	D'	r ²	Valor p
15:02:01G	06:01:01G	5	0,91	0,00904	1,00000	1,00000	0,00000
15:03:01G	06:02:01G	3	0,55	0,00510	1,00000	0,07602	0,00000
16:01:01	05:02:01G	6	1,09	0,00710	0,66047	0,25980	0,00000
16:02:01G	03:01:01G	28	5,11	0,00398	0,09400	0,00197	0,29929
16:02:01G	05:02:01G	1	0,18	0,00268	0,15530	0,00802	0,03601
Total		548	100				

HLA: *Human Leukocyte Antigen*, *DRB1*: *DR beta 1*, *DQB1*: *DQ beta 1*, D: coeficiente de desequilibrio de ligamiento, D': coeficiente de desequilibrio de ligamiento normalizado, r²: coeficiente de correlación. Valores en negrilla con desequilibrio de ligamiento alto.

Diferencias estadísticamente significativas se encontraron al comparar la distribución de las frecuencias alélicas y haplotípicas entre la población proveniente de Bogotá y Girardot (aquellos oriundos de Chaparral no fueron incluidos en este análisis, debido al bajo número de muestras). *DRB1*03:02:02* y *DRB1*13:03:01* se encontraron solamente en Bogotá, mientras que *DRB1*04:11:01* solo se identificó en la población de Girardot; por otra parte, *DRB1*14:01:01* fue más frecuente en Bogotá y *DQB1*06:09:01* fue más frecuente en Girardot ($p < 0,05$). Cinco haplotipos mostraron distribución diferencial entre estas dos poblaciones, siendo estos: *DRB1*03:02:02-DQB1*03:01:01G*, *DRB1*13:03:01G-DQB1*03:01:01G* encontrados sólo en Bogotá, *DRB1*04:11:01-DQB1*03:02:01G* identificado solamente en Girardot, *DRB1*13:02:01G-DQB1*06:09:01G* más frecuente en Girardot y *DRB1*14:01:01G-DQB1*05:03:01G* más frecuente en Bogotá ($p < 0,05$).

En cuanto a la detección de VPH, de las 266 mujeres incluidas en los análisis, 1.656 infecciones fueron identificadas durante el seguimiento. Se encontraron elevadas frecuencias de detección viral a lo largo de todos los seguimientos, no obstante, variaciones en la distribución tipo-específica fueron encontradas a través del seguimiento; en la figura 9-2 se muestra dichas distribuciones.

Figura 9-2: Distribución de la prevalencia tipo-específica de VPH y de coinfección según visita



VPH: Virus del papiloma *humano*, coinfección: infección simultánea por 2 o más tipos de VPH-AR identificados

Las incidencias acumuladas de depuración (x100 mujeres/mes) fueron: 73,02 para VPH-16, 39,94 para VPH-18, 38,86 para VPH-31, 78,21 para VPH-33, 70,01 para VPH-45 y 60,90 para VPH-58. En cuanto a la redetección, las incidencias acumuladas fueron: 93,05 para VPH-16, 50,50 para VPH-18, 90,36 para VPH-31, 48,18 para VPH-33, 71,18 para VPH-45 y 37,17 para VPH-58. Las tasas de depuración y redetección de acuerdo al tipo viral se describen en la tabla 9-9.

En cuanto a la depuración, el mayor porcentaje de eventos de eliminación viral se encontró para infecciones de VPH-58, mientras que tasas de depuración mayores se encontraron para los tipos VPH-16, -33 y -45. En contraste, para VPH-18 y -31 se presentaron las tasas más bajas de depuración, además, fueron los dos tipos virales con las tasas más altas de redetección. Finalmente, la proporción de persistencia al finalizar el seguimiento (32,3 meses) fue, para VPH-16 de 26,98 %, para VPH-18 de 60,06 %, para VPH-31 de 61,14 %, para VPH-33 de 21,79 %, para VPH-45 de 29,99 % y para VPH-58 de 39,10 %. Con respecto a la redetección, la mayor proporción se encontró para VPH-16, no obstante, la

tasa de redetección para este tipo viral no fue la más alta; por otra parte, la tasa más baja de redetección fue para VPH-33.

Tabla 9-9: Tasas de depuración y redetección para los 6 tipos de VPH-AR

Tipo viral	Depuración						Redetección					
	Eventos		Tiempo mediano	Tasa	IC95%		Eventos		Tiempo mediano	Tasa	IC95%	
	n	%			n	%	n	%				
VPH-16	119	36,28	7,7	5,77	4,82	6,91	105	50,24	21	5,62	4,64	6,80
VPH-18	66	22,00	na	2,32	1,82	2,95	69	29,24	26,87	6,27	4,95	7,93
VPH-31	74	23,42	na	2,45	1,95	3,07	73	31,74	11,53	6,31	5,02	7,94
VPH-33	46	28,22	7	6,99	5,24	9,33	9	12,5	na	1,73	0,90	3,32
VPH-45	96	33,68	9,1	5,13	4,20	6,27	70	32,26	12,4	4,94	3,91	6,24
VPH-58	100	37,88	13,57	4,30	3,53	5,23	40	16,6	na	3,06	2,25	4,18

VPH: Virus del papiloma humano, IC95%: intervalo de confianza al 95%

Tasas por 100 personas/ mes

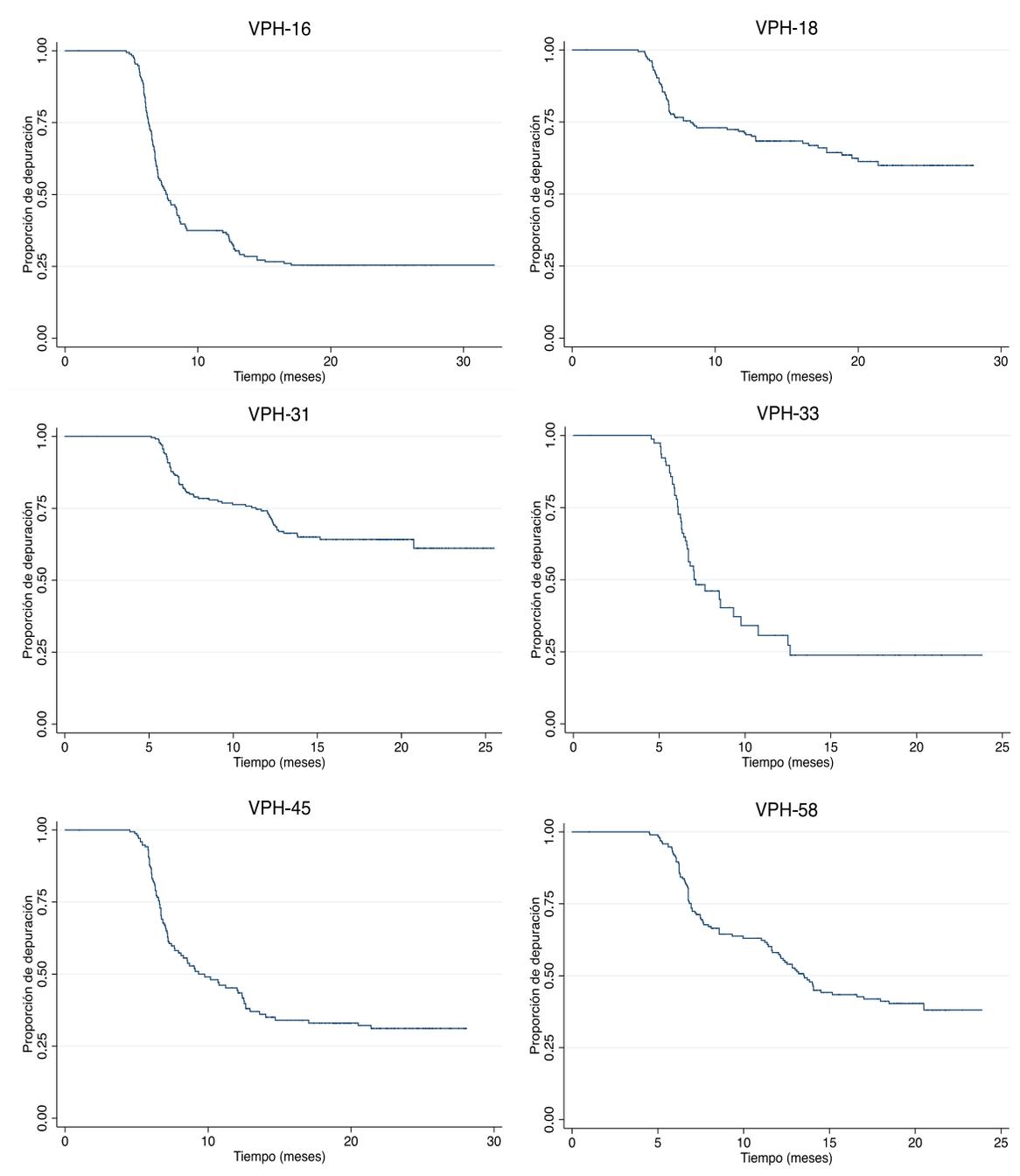
¹Proporción de eventos de depuración y redetección presentados del total de infecciones identificadas y de aquellas que fueron negativas en algún seguimiento, respectivamente.

na: Al finalizar el tiempo de seguimiento no alcanzaron una probabilidad de 0,50.

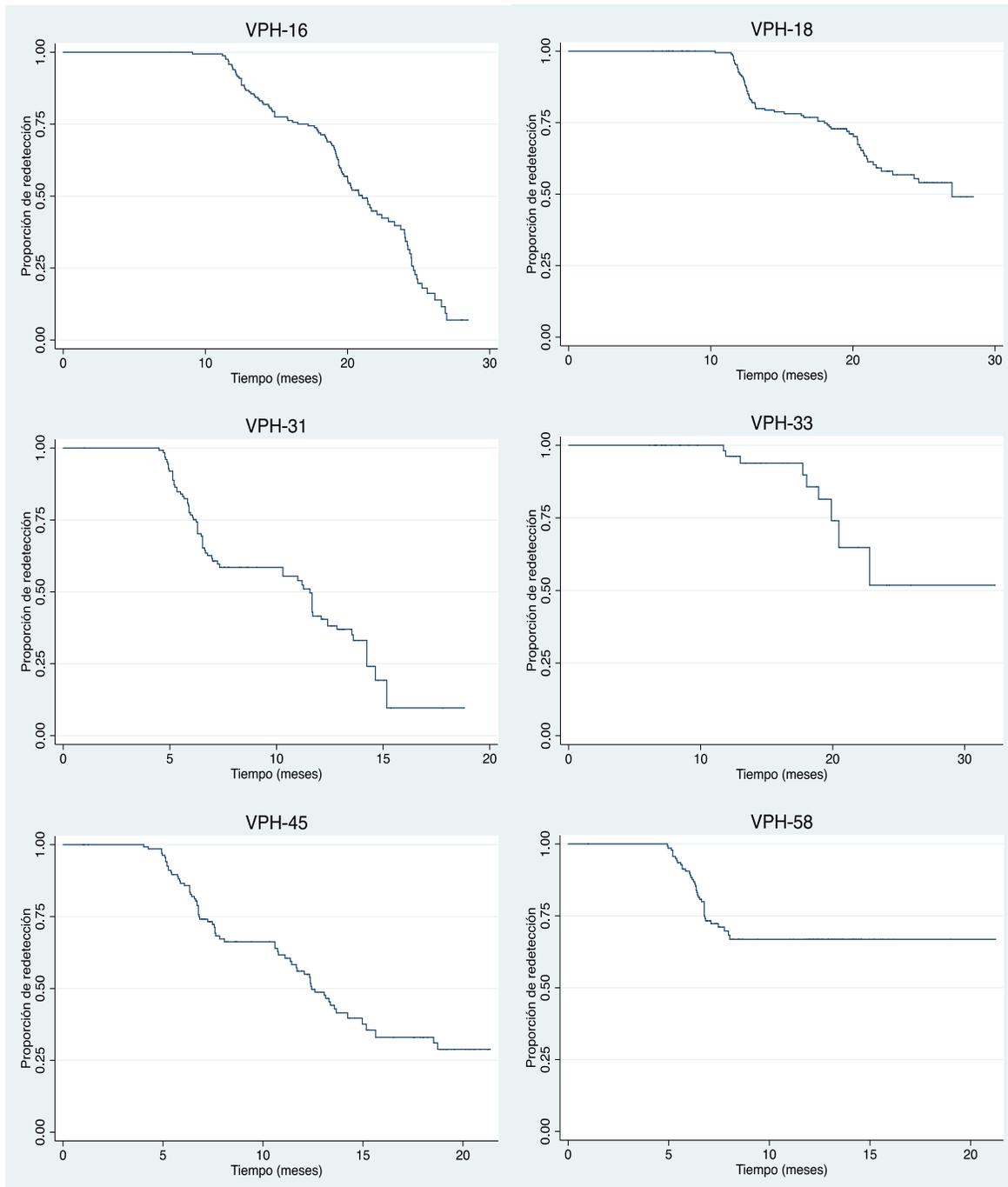
La proporción de depuración para cada uno de los 6 tipos virales identificados en función del tiempo se muestra en la figura 9-3. VPH-18 y -31 presentaron una mayor persistencia, encontrando que luego de 24 meses de seguimiento, cerca del 50 % de las infecciones aún no se habían eliminado. Por el contrario, cerca del 75% de las infecciones por VPH-16 y -33, pasados 15 meses, ya se habían eliminado.

Al evaluar la proporción de redetección en función del tiempo, se evidenció que luego de 5 meses de no detección, vuelven a ser positivos la mayoría de los tipos virales (-18, -33, -45 y -58) (Figura 9-4). De manera adicional, una menor proporción de casos negativos se mantienen luego de 32,3 meses de seguimiento para VPH-16 y -31 (6,95 % y 9,64 % respectivamente). Los tipos de VPH con una mayor proporción de casos que se mantienen negativos al final del seguimiento fueron VPH-58 y -33 con 66,8 % y 51,82 %, respectivamente. Para VPH-18, un 49,10 % se mantienen negativos y para VPH-45, un 28,82 %.

Figura 9-3: Curvas de Kaplan Meier para la depuración de la infección por cada uno de los 6 tipos de VPH-AR



VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo

Figura 9-4: Curvas de Kaplan Meier para la redetección de la infección por cada uno de los 6 tipos de VPH-AR

VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo

Al evaluar las diferencias en la distribución de las variables sociodemográficas, de los factores de riesgo y de los resultados de citología y colposcopia entre los tres desenlaces considerados (depuración, persistencia y redetección), se encontraron diferencias estadísticamente significativas específicas para cada VPH para las variables: origen (VPH-33, -45 y -58), método de planificación (VPH -33), abortos previos (VPH -18), antecedente de ITS (VPH -45), hallazgos cervicales (VPH -16 y -18) y niveles de carga viral (VPH -16, -33 y -45) (Anexos G y H).

De manera adicional, se evaluó la distribución de las frecuencias alélicas y haplotípicas de *DRB1* y *DQB1* entre depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para cada uno de los 6 tipos (Anexos I-L). Para VPH-45, 6 alelos presentaron diferencias significativas en su distribución entre los tres grupos, mientras que para el resto de tipos virales, se encontraron entre 1 a 3 alelos.

Cuatro alelos se encontraron más frecuentes en depuración, *DRB1*01:02:01G* (VPH -16), *DRB1*01:03:01* (VPH -45), *DRB1*04:08:01* (VPH -18 y -58) y *DQB1*04:02:01G* (VPH -18); 7 alelos en infecciones persistentes, *DRB1*04:02:01* (VPH -33), *DRB1*04:05:01* (VPH -31), *DRB1*07:11* (VPH -16), *DRB1*08:02:01G* (VPH -45), *DRB1*08:07* (VPH -45), *DRB1*11:14:01* (VPH -45) y *DQB1*03:02:03* (VPH -45); y 3 en eventos de no detección-redetección *DRB1*11:04:01G* (VPH-58), *DRB1*15:03:01G* (VPH-18 y -58) y *DQB1*04:02:01G* (VPH-45).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de 12 haplotipos, 2 de estos con mayor frecuencia en depuración *DRB1*01:03:01-DQB1*05:01:01G* (VPH-45) y *DRB1*04:08:01-DQB1*03:01:01G* (VPH-18). En infecciones persistentes fueron más frecuentes los haplotipos: *DRB1*04:02:01-DQB1*03:02:01G* (VPH-33), *DRB1*04:07:01G-DQB1*03:02:03* (VPH-45), *DRB1*04:11:01-DQB1*03:02:01G* (VPH-58), *DRB1*07:11-DQB1*02:01:01G* (VPH-16 y -58), *DRB1*08:07-DQB1*04:02:01G* (VPH-45), *DRB1*11:14:01-DQB1*03:01:01G* (VPH-45) y *DRB1*15:01:01G-DQB1*05:01:01G* (VPH-31). Cuatro haplotipos fueron más frecuentes en eventos de no detección-redetección, *DRB1*04:02:01-DQB1*03:02:01G* (VPH-31), *DRB1*08:02:01-DQB1*04:02:01G* (VPH-45), *DRB1*15:02:01-DQB1*06:01:01G* (VPH-33) y *DRB1*15:03:01-DQB1*06:02:01G* (VPH-18).

Modelos multivariados de Cox y paramétricos (log-normal) fueron ajustados para identificar los alelos y los haplotipos con posibles asociaciones con la depuración/persistencia de las infecciones por cada uno de los 6 tipos evaluados en este estudio. En la tabla 9-10 se encuentran los alelos *DRB1* y *DQB1* que se asociaron con la depuración de la infección por VPH-AR. Cincuenta y tres asociaciones significativas se encontraron tras la corrección de los valores p (Anexos M y N, Tabla 9-10). De éstas, 47 asociaciones para el locus *DRB1*, representadas por 20 alelos. Se encontraron alelos con asociaciones favorables para la depuración (mayor probabilidad y ocurrencia más temprana) para determinado tipo de VPH, pero también, con asociaciones en contra de la depuración (menor probabilidad y ocurrencia más tardía) de la infección por otro tipo de VPH (por ejemplo, *DRB1*03:02:01* favorable para la depuración de -31 y -33, y en contra de la depuración de VPH-16, -45 y -58).

Tan solo 6 asociaciones significativas se encontraron para *DQB1*, representadas por 3 alelos. Asociaciones a favor y en contra de la depuración se encontraron para 2 y 4 alelos, respectivamente (Tabla 9-10).

Por otra parte, se identificaron 109 asociaciones para 42 haplotipos *DRB1-DQB1* (Anexos O y P; Tabla 9-11); posterior a la corrección de Bonferroni, 87 asociaciones (representadas en 34 haplotipos) fueron significativas (Tabla 9-11); 24 de éstas se asociaron de manera positiva con la probabilidad de depuración de la infección, mientras que 63 con un efecto negativo, es decir a favor de la persistencia de la infección por VPH.

Se encontró en los haplotipos significativos un efecto consistente con lo encontrado para los alelos que los constituían (por ejemplo, *DRB1*15:02:01G-DQB1*06:01:01G*). De manera adicional, se encontraron haplotipos con asociaciones significativas, en donde los alelos *DRB1* y *DQB1* que los constituían no mostraron asociaciones de manera independiente (por ejemplo, *DRB1*04:05:01-DQB1*02:01:01G*, para VPH-18, -45 y -58).

Con respecto a la redetección de las infecciones, se ajustaron modelos de Cox y modelos paramétricos log-normal para evaluar el efecto de los alelos y haplotipos en la redetección de cada una de las infecciones de los 6 tipos de VPH-AR (Anexos Q y R). Para VPH-33,

no fue posible ajustar un modelo dada la baja frecuencia de eventos de redetección encontrados para este tipo (n=9; Tabla 9-9) en la población de estudio.

Tras la corrección de los valores *p*, 45 asociaciones continuaron siendo significativas para *DRB1* y 6 para *DQB1* (23 alelos *DRB1* y 3 alelos *DQB1*) (Tabla 9-12). Sólo 3 alelos *DRB1* con asociaciones significativas se encontraron a favor de la redetección de VPH-16; para VPH-58 se encontraron 12 alelos *DRB1* asociados con una ocurrencia más tardía de la redetección y 2 alelos *DQB1* asociados a una redetección más temprana (*DQB1**03:02:03) y más tardía (*DQB1**06:01:01G). Asociaciones a favor y en contra de la redetección para los otros tipos se muestran en la tabla 9-12.

Ciento nueve asociaciones se encontraron para los haplotipos reportados en la población, 64 continuaron siendo significativas luego de la corrección (representadas por 36 haplotipos) (Tabla 9-13). De éstas, 21 asociadas con la redetección de VPH-45 y sólo 3 con VPH-16.

Similar a lo reportado para la depuración, se encontró, al evaluar el efecto en la redetección, consistencia en el efecto de algunos alelos al configurar los haplotipos (por ejemplo, *DRB1**15:02:01G-*DQB1**06:01:01G), como también, modificación del efecto cuando se encuentran en conjunto alelos asociados y no asociados de manera independiente (*DRB1**11:04:01G-*DQB1**02:01:01G; *DRB1**11:04:01G-*DQB1**03:01:01G) (Tabla 9-12 y 9-13).

Tabla 9-10: Alelos *DRB1* y *DQB1* asociados con la depuración de la infección por los 6 tipos de VPH-AR

Alelo	Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en depuración	p	pc	Efectos estudios previos	Referencias
		Inferior	Superior						
DRB1									
01:02:01G	2,50	1,12	5,60	18	Mayor probabilidad	0,025	1,175		
01:03:01	-0,75*	-1,31	-0,19	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000	*01 factor protector CC *01:02 menor riesgo LIE y CC	(27, 58)
01:03:01	2,92	1,42	5,98	45	Mayor probabilidad	0,003	0,141		
03:01:01G	3,49	1,32	9,26	33	Mayor probabilidad	0,012	0,564		
03:02:01	7,16E-18	8,15E-19	6,30E-17	16	Menor probabilidad	0,000	0,000		
03:02:01	-1,55*	-2,01	-1,09	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000	*03 menor riesgo CC + VPH-16	(12, 27, 58, 93)
03:02:01	8,59	2,76	26,73	33	Mayor probabilidad	0,000	0,000	*03:01 mayor riesgo CC, menor riesgo VPH-AR y persistencia	
03:02:01	1,65E-16	2,13E-17	1,28E-15	45	Menor probabilidad	0,000	0,000		
03:02:01	8,69E-17	1,02E-17	7,40E-16	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
03:02:02	2,60E-10	2,52E-11	2,68E-09	33	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:02:01	8,00E-16	2,99E-16	2,14E-15	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:05:01	3,16	1,59	6,28	16	Mayor probabilidad	0,001	0,047		
04:07:01G	1,72	1,03	2,85	58	Mayor probabilidad	0,037	1,739		
04:08:01	3,64E-16	4,11E-17	3,23E-15	16	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:08:01	4,22	1,40	1,27	18	Mayor probabilidad	0,011	0,517	*04 mayor riesgo LIE-AG, CC, y VPH, menor frecuencia en redetección	(18, 19, 28, 58, 107)
04:10:01G	1,11E-17	1,11E-18	1,11E-16	33	Menor probabilidad	0,000	0,000	*04:05 mayor riesgo CC y VPH	
04:10:01G	4,02E-14	4,79E-15	3,37E-13	45	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:11:01	4,43E-15	1,37E-15	1,43E-14	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:11:01	5,48E-16	1,56E-16	1,92E-15	45	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:11:01	1,71E-18	5,97E-19	4,92E-18	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
07:11	3,47E-17	7,58E-18	1,59E-16	16	Menor probabilidad	0,000	0,000	*07 menor riesgo persistencia	(18)
07:11	15,33	5,17	45,46	18	Mayor probabilidad	0,000	0,000		

Alelo	Coef.	IC95%	Tipo VPH-AR	Efecto en depuración	p	pc	Efectos estudios previos	Referencias
07:11	5,15E-19	6,56E-20	4,05E-18	45	Menor probabilidad	0,000	0,000	
07:11	3,52*	2,93	4,11	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000	*07 menor riesgo persistencia (18)
08:01:01G	1,15E-14	3,17E-15	4,15E-14	31	Menor probabilidad	0,000	0,000	
08:04:01	1,33E-15	3,53E-16	4,99E-15	31	Menor probabilidad	0,000	0,000	
08:04:01	-0,67*	-0,97	-0,36	33	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000	
08:04:01	3,80	1,47	9,86	58	Mayor probabilidad	0,006	0,282	*08 mayor riesgo LIE y CC
08:07	-1,47*	-2,10	-0,84	18	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000	*08:01 mayor riesgo CC
08:07	2,96	1,47	5,96	31	Mayor probabilidad	0,020	0,940	*08:07 mayor riesgo VPH-16 y persistencia VPH
08:07	6,79E-17	7,26E-18	6,35E-16	33	Menor probabilidad	0,000	0,000	(27, 58, 124)
08:07	6,78E-15	7,83E-16	5,87E-14	45	Menor probabilidad	0,000	0,000	
08:07	-0,28*	-0,52	-0,05	58	Ocurrencia más temprana	0,017	0,799	
09:01:02G	-0,7*	-1,16	-0,24	45	Ocurrencia más temprana	0,003	0,141	*09:01 menor riesgo persistencia VPH-18, menor riesgo de CC (19, 107, 125)
10:01:01G	3,79	1,50	9,55	33	Mayor probabilidad	0,005	0,235	*09:01:02 mayor riesgo de CC e infección por VPH-16 *10 mayor riesgo infección y reinfección por VPH, menor riesgo de LIE (18, 58)
11:02:01	5,15E-15	1,31E-15	2,02E-14	31	Menor probabilidad	0,000	0,000	
11:02:01	1,97	1,08	3,59	45	Mayor probabilidad	0,027	1,269	
11:14:01	3,43	1,21	9,74	18	Mayor probabilidad	0,021	0,987	
11:14:01	1,58E-16	1,89E-17	1,33E-15	31	Menor probabilidad	0,000	0,000	*11 mayor riesgo CC y LIE +VPH (58)
11:14:01	8,05E-16	1,03E-16	6,30E-15	45	Menor probabilidad	0,000	0,000	
11:14:01	4,08*	3,35	4,81	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000	
12:01:01G	4,80	2,67	8,64	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000	
12:01:01G	2,79E-15	2,74E-16	2,84E-14	18	Menor probabilidad	0,000	0,000	*12 menor riesgo CC (58, 93)
12:01:01G	8,24E-17	1,68E-17	4,03E-16	31	Menor probabilidad	0,000	0,000	

Alelo	Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en depuración	p	pc	Efectos estudios previos	Referencias
12:01:01G	3,58	1,34	9,58	33	Mayor probabilidad	0,011	0,517		
12:01:01G	12,65	4,93	32,45	45	Mayor probabilidad	0,000	0,000	*12 menor riesgo CC	(58, 93)
12:01:01G	1,65E-14	3,59E-15	7,55E-14	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
13:01:01G	1,93	1,07	3,50	45	Mayor probabilidad	0,029	1,363		
13:03:01G	2,29E-16	4,88E-17	1,08E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
13:03:01G	10,94	2,66	45,00	33	Mayor probabilidad	0,001	0,047		
13:03:01G	22,15	8,34	58,85	45	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
13:03:01G	-0,57*	-1,13	-0,01	58	Ocurrencia más temprana	0,048	2,256		
13:04	5,04E-19	7,32E-20	3,48E-18	18	Menor probabilidad	0,000	0,000	*13 menor riesgo CC, LIE-AG+VPH-16 en caucásicos, mayor riesgo en China	(58, 109, 126)
13:04	1,19E-14	2,24E-15	6,27E-14	31	Menor probabilidad	0,000	0,000	*13:01 menor riesgo CC y LIE +VPH	
13:04	2,67	1,22	5,81	45	Mayor probabilidad	0,013	0,611		
13:04	2,75*	2,11	3,39	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000		
13:05:01	3,21	1,68	6,12	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
13:05:01	6,84E-16	1,90E-16	2,46E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
13:05:01	4,20*	3,08	5,31	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000		
13:05:01	1,09E-17	1,65E-18	7,24E-17	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
15:02:01G	3,74E-16	7,98E-17	1,75E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000	*15 mayor riesgo LIE y CC +VPH-16	(58, 93, 107)
15:03:01G	20,24	8,61	47,55	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000	*15:02 mayor riesgo de CC	
15:03:01G	1,89E-17	3,79E-18	9,44E-17	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
DQB1									
03:02:03	2,25	1,23	4,11	16	Mayor probabilidad	0,008	0,112	*03 mayor riesgo CC, LIE VPH-AR, VPH-16	(19, 58, 126, 127)
03:02:03	1,62E-15	2,00E-16	1,30E-14	18	Menor probabilidad	0,000	0,000	*03:02 mayor riesgo LIE, CC y persistencia VPH-18	
03:02:03	-1,22*	-1,67	-0,78	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000		
03:02:03	7,39E-16	3,63E-17	1,50E-14	45	Menor probabilidad	0,000	0,000	*03 mayor riesgo CC, LIE VPH-AR, VPH-16	(19, 58, 126, 127)
03:02:03	1,51E-15	1,76E-16	1,29E-14	58	Menor probabilidad	0,000	0,000	*03:02 mayor riesgo LIE, CC y persistencia VPH-18	

Alelo	Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en depuración	p	pc	Efectos estudios previos	Referencias
04:02:01G	-0,65*	-1,16	-1,16	18	Ocurrencia más temprana	0,013	0,182	*04 mayor riesgo LIE (58)	
05:02:01G	8,59	2,76	26,73	33	Mayor probabilidad	0,000	0,000	*05 menor riesgo CC y VPH-16 caucásicos, mayor riesgo CC en China	(27, 28, 58, 126)
06:01:01G	3,74E-16	7,98E-17	1,75E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000	*05:02 mayor riesgo VPH y persistencia *06 menor riesgo LIE y CC+VPH, mayor riesgo en población asiática	
06:03:01G	1,82	1,08	3,07	45	Mayor probabilidad	0,025	0,350	*06:01 mayor riesgo de persistencia, mayor frecuencia en infecciones persistentes por VPH-18 y -31 *06:03 menor riesgo LIE-AG y CC	(12, 27, 58, 109)

IC95%: intervalo de confianza al 95%, Coef: coeficiente de regresión (HR para modelo de Cox y TR para modelo paramétrico log-normal), *DRB1*: *DR beta 1*, *DQB1*: *DQ beta 1*, pc: p corregida mediante método de Bonferroni, VPH-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo, LIE-BG: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LIE-AG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado, CC: cáncer cervical.

Valores en negrita p<0,05.

*Modelo de riesgos proporcionales de Cox no cumplió supuesto de proporcionalidad, en estos casos, se empleó el modelo paramétrico log-normal.

Tabla 9-11: Haplotipos *DRB1-DQB1* asociados con la depuración de la infección por los 6 tipos de VPH-AR

Haplotipo		Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en depuración	p	pc	Efectos estudios previos	Referencias
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>		Inferior	Superior						
01:01:01G	05:01:01G	-0,51*	-0,96	-0,07	31	Ocurrencia más temprana	0,023	1,610		
01:02:01	05:01:01G	2,59	1,19	5,66	18	Mayor probabilidad	0,017	1,190		
01:02:01G	05:01:01G	-0,80*	-1,16	-0,43	58	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000		
01:03	05:01:01G	4,24	1,54	11,70	18	Mayor probabilidad	0,005	0,350		
01:03	05:01:01G	1,28E-14	1,49E-15	1,10E-13	31	Menor probabilidad	0,000	0,000	<i>DRB1*01-DQB1*05:01</i> menor riesgo persistencia	(27)
01:03:01	05:01:01G	2,03E-15	2,60E-16	1,59E-14	16	Menor probabilidad	0,000	0,000		
01:03:01	05:01:01G	2,74E-18	5,06E-19	1,48E-17	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
01:03:01	05:01:01G	-0,87*	-1,41	-0,33	31	Ocurrencia más temprana	0,001	0,070		
01:03:01	05:01:01G	2,98	1,38	6,44	45	Mayor probabilidad	0,005	0,350		

74 Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

Haplotipo		Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en depuración	p	pc	Efectos estudios previos	Referencias
DRB1	DQB1		Inferior	Superior						
03:01:01G	02:01:01G	3,49	1,32	9,26	33	Mayor probabilidad	0,012	0,840	DRB1*03:01-DQB1*02:01 menor riesgo persistencia y CC	(27, 30)
03:02:01	04:02:01G	2,14E-14	2,43E-15	1,88E-13	16	Menor probabilidad	0,000	0,000		
03:02:01	04:02:01G	-1,55*	-2,01	-1,09	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000		
03:02:01	04:02:01G	8,59	2,76	26,73	33	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
03:02:01	04:02:01G	8,69E-17	1,02E-17	7,40E-16	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
03:02:02	03:01:01G	2,60E-10	2,52E-11	2,68E-09	33	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:02:01	03:02:01G	8,00E-16	2,99E-16	2,14E-15	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:03:01G	03:02:01G	5,78E-16	5,03E-17	6,65E-15	33	Menor probabilidad	0,000	0,000	DRB1*04:03-DQB1*03:02 mayor riesgo persistencia VPH-18, LIE-AG y CC	(19, 58)
04:03:01G	03:02:01G	4,29	1,86	9,89	58	Mayor probabilidad	0,001	0,070		
04:03:01G	04:02:01G	2,13E-15	2,75E-16	1,65E-14	16	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:03:01G	04:02:01G	20,30	8,25	49,94	18	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
04:03:01G	04:02:01G	7,66	3,19	1,84	31	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
04:04:01	04:02:01G	1,02E-15	1,32E-16	7,85E-15	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:04:01	04:02:01G	4,75E-18	5,83E-19	3,86E-17	45	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:05:01	02:01:01G	8,58E-15	1,98E-15	3,71E-14	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:05:01	02:01:01G	3,30E-16	3,96E-17	2,75E-15	45	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:05:01	02:01:01G	3,63*	3,08	4,19	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000		
04:05:01	03:02:01G	4,80	2,54	9,05	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000	DRB1*04:05-DQB1*03:02 mayor riesgo persistencia VPH-18	(19)
04:07:01G	03:02:01G	1,75	1,06	2,91	58	Mayor probabilidad	0,030	2,100		
04:07:01G	03:02:03	2,25	1,23	4,11	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
04:07:01G	03:02:03	1,62E-15	2,00E-16	1,30E-14	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:07:01G	03:02:03	-1,22*	-1,67	-0,78	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000		

Haplotipo		Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en depuración	p	pc	Efectos estudios previos	Referencias
DRB1	DQB1		Inferior	Superior						
04:07:01G	03:02:03	7,39E-16	3,63E-17	1,50E-14	45	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:07:01G	03:02:03	1,51E-15	1,76E-16	1,29E-14	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:08:01	03:01:01G	1,99E-14	2,24E-15	1,76E-13	16	Menor probabilidad	0,000	0,000	DRB1*04-DQB1*03:01 mayor riesgo infección VPH-AR e infecciones transitorias	(27)
04:08:01	03:01:01G	4,22	1,40	12,70	18	Mayor probabilidad	0,011	0,770		
04:10:01G	04:02:01G	1,11E-17	1,11E-18	1,11E-16	33	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:10:01G	04:02:01G	4,02E-14	4,79E-15	3,37E-13	45	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:11:01	03:02:01G	4,43E-15	1,37E-15	1,43E-14	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:11:01	03:02:01G	5,48E-16	1,56E-16	1,92E-15	45	Menor probabilidad	0,000	0,000		
04:11:01	03:02:01G	1,71E-18	5,97E-19	4,92E-18	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
07:01:01G	03:03:02G	6,83	1,42	32,89	16	Mayor probabilidad	0,017	1,190	DRB1*07-DQB1*03 mayor riesgo CC y LIE-AG	(58)
07:11	02:01:01G	1,40E-14	3,06E-15	6,41E-14	16	Menor probabilidad	0,000	0,000		
07:11	02:01:01G	15,33	5,17	45,46	18	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
07:11	02:01:01G	3,52*	2,93	4,11	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000		
08:01:01G	04:02:01G	1,15E-14	3,17E-15	4,15E-14	31	Menor probabilidad	0,000	0,000	DRB1*08-DQB1*04 mayor riesgo CC y LIE-AG	(58)
08:02:01G	04:02:01G	5,17	1,22	21,96	18	Mayor probabilidad	0,026	1,820		
08:04:01	03:01:01G	1,33E-15	3,53E-16	4,99E-15	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
08:04:01	03:01:01G	-0,67*	-0,97	-0,36	33	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000		
08:04:01	03:01:01G	3,80	1,47	9,86	58	Mayor probabilidad	0,006	0,420		
08:07	04:02:01G	-1,47*	-2,10	-0,84	18	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000		
08:07	04:02:01G	2,96	1,47	5,96	31	Mayor probabilidad	0,002	0,140	DRB1*08-DQB1*04 mayor riesgo CC y LIE-AG	(27, 58)
08:07	04:02:01G	6,79E-17	7,26E-18	6,35E-16	33	Menor probabilidad	0,000	0,000	DRB1*08:07-04:02 mayor riesgo infección y persistencia VPH-16	
08:07	04:02:01G	2,27E-18	2,63E-19	1,97E-17	45	Menor probabilidad	0,000	0,000		
08:07	04:02:01G	-0,28*	-0,52	-0,05	58	Ocurrencia más temprana	0,017	1,190		

Haplotipo		Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en depuración	p	pc	Efectos estudios previos	Referencias
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>		Inferior	Superior						
09:01:02G	03:02:01G	5,04	2,91	8,73	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
09:01:02G	03:02:01G	2,79E-15	2,74E-16	2,84E-14	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
09:01:02G	03:02:01G	6,58E-16	8,17E-17	5,30E-15	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
09:01:02G	03:02:01G	23,73	7,92	71,10	45	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
09:01:02G	03:02:01G	3,25*	2,71	3,79	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000		
10:01:01G	05:01:01G	3,79	1,50	9,55	33	Mayor probabilidad	0,005	0,350		
11:02:01	03:01:01G	5,15E-15	1,31E-15	2,02E-14	31	Menor probabilidad	0,000	0,000	<i>DRB1*11-DQB1*03</i> menor riesgo CC y LIE-AG, mayor riesgo en amerindios y senegaleses	(27, 58, 126)
11:02:01	03:01:01G	1,97	1,08	3,59	45	Mayor probabilidad	0,027	1,890	<i>DRB1*11:02-DQB1*03:01</i> menor riesgo persistencia	
11:04:01	03:01:01G	5,82	2,66	12,72	18	Mayor probabilidad	0,000	0,000	<i>DRB1*11-DQB1*03</i> menor riesgo CC y LIE-AG, mayor riesgo en amerindios y senegaleses	(58, 126)
11:04:01	03:01:01G	2,05E-14	2,59E-15	1,62E-13	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
11:04:01	03:01:01G	9,89E-16	1,31E-16	7,47E-15	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
11:04:01G	02:01:01G	2,88E-16	3,72E-17	2,24E-15	16	Menor probabilidad	0,000	0,000		
11:04:01G	02:01:01G	9,18E-17	8,97E-18	9,40E-16	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
11:04:01G	02:01:01G	2,75E-15	3,32E-16	2,28E-14	45	Menor probabilidad	0,000	0,000		
11:04:01G	02:01:01G	3,33*	2,76	3,89	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000		
11:04:01G	06:03:01G	4,60E-14	5,56E-15	3,81E-13	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
11:14:01	03:01:01G	3,43	1,21	9,74	18	Mayor probabilidad	0,021	1,470	<i>DRB1*11-DQB1*03</i> menor riesgo CC y LIE-AG, mayor riesgo en amerindios y senegaleses	(58, 126)
11:14:01	03:01:01G	1,58E-16	1,89E-17	1,33E-15	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
11:14:01	03:01:01G	4,08*	3,35	4,81	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000		
12:01:01G	03:01:01G	4,80	2,67	8,64	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
12:01:01G	03:01:01G	2,79E-15	2,74E-16	2,84E-14	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
12:01:01G	03:01:01G	8,24E-17	1,68E-17	4,03E-16	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		

Haplotipo		Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en depuración	p	pc	Efectos estudios previos	Referencias
DRB1	DQB1		Inferior	Superior						
12:01:01G	03:01:01G	3,58	1,34	9,58	33	Mayor probabilidad	0,011	0,770		
12:01:01G	03:01:01G	12,65	4,93	32,45	45	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
12:01:01G	03:01:01G	1,65E-14	3,59E-15	7,55E-14	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
13:01:01G	06:03:01G	1,93	1,07	3,50	45	Mayor probabilidad	0,029	2,030	DRB1*13-DQB1*06 menor riesgo CC DRB1*13:01-DQB1*06:03 menor riesgo CC	(30, 58, 109, 126)
13:03:01G	03:01:01G	2,29E-16	4,88E-17	1,08E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
13:03:01G	03:01:01G	10,94	2,66	45,00	33	Mayor probabilidad	0,001	0,070	DRB1*13:03-DQB1*03:01 menor riesgo CC y LIE-AG	(58)
13:03:01G	03:01:01G	22,15	8,34	58,85	45	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
13:03:01G	03:01:01G	-0,57*	-1,13	-0,01	58	Ocurrencia más temprana	0,048	3,360		
13:04	03:01:01G	5,04E-19	7,32E-20	3,48E-18	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
13:04	03:01:01G	1,19E-14	2,24E-15	6,27E-14	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
13:04	03:01:01G	2,67	1,22	5,81	45	Mayor probabilidad	0,013	0,910		
13:04	03:01:01G	2,75*	2,11	3,39	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000		
13:05:01	03:01:01G	3,21	1,68	6,12	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
13:05:01	03:01:01G	6,84E-16	1,90E-16	2,46E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
13:05:01	03:01:01G	4,20*	3,08	5,31	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000		
13:05:01	03:01:01G	1,09E-17	1,65E-18	7,24E-17	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
14:02:01	03:01:01G	5,52E-15	8,03E-16	3,80E-14	33	Menor probabilidad	0,000	0,000	DRB1*14:02-DQB1*03:01 menor riesgo CC en población amerindia	(128)
14:02:01G	03:01:01G	158,37	31,25	802,67	18	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
15:01:01G	05:01:01G	6,72	2,46	18,36	18	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
15:01:01G	05:01:01G	1,28E-14	1,53E-15	1,07E-13	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
15:01:01G	05:01:01G	8,04	3,74	17,28	45	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
15:01:01G	05:01:01G	8,79E-15	1,09E-15	7,06E-14	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		

Haplotipo		Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en depuración	p	pc	Efectos estudios previos	Referencias
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>		Inferior	Superior						
15:01:01G	05:02:01G	2,14E-14	2,43E-15	1,88E-13	16	Menor probabilidad	0,000	0,000		
15:01:01G	05:02:01G	-1,55*	-2,01	-1,08	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000		
15:01:01G	05:02:01G	8,59	2,76	26,73	33	Mayor probabilidad	0,000	0,000		
15:01:01G	05:02:01G	8,69E-17	1,02E-17	7,40E-16	58	Menor probabilidad	0,000	0,000		
15:02:01G	06:01:01G	3,74E-16	7,98E-17	1,75E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
15:01:01G	06:02:01G	2,36	1,07	5,19	33	Mayor probabilidad	0,033	2,310	<i>DRB1*15:01:01-DQB1*06:02</i> menor riesgo CC+VPH-16 en población asiática, mayor riesgo CC en población hispánica y amerindia	(20, 28, 58, 125, 128)
15:03:01G	06:02:01G	20,24	8,61	47,55	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000	<i>DRB1*15:03-DQB1*06:02</i> mayor riesgo CC y LIE-AG	(58)
15:03:01G	06:02:01G	1,89E-17	3,79E-18	9,44E-17	18	Menor probabilidad	0,000	0,000		
16:02:01G	05:02:01G	1,10E-15	1,43E-16	8,39E-15	16	Menor probabilidad	0,000	0,000		
16:02:01G	05:02:01G	2,25E-15	2,63E-16	1,93E-14	18	Menor probabilidad	0,000	0,000	<i>DRB1*16-DQB1*05</i> menor riesgo CC y LIE-AG	(58)
16:02:01G	05:02:01G	1,05E-16	1,31E-17	8,43E-16	31	Menor probabilidad	0,000	0,000		
16:02:01G	05:02:01G	4,36*	3,68	5,05	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000		

IC95%: intervalo de confianza al 95%, Coef: coeficiente de regresión (HR para modelo de Cox y TR para modelo paramétrico log-normal), *DRB1*: *DR beta 1*, *DQB1*: *DQ beta 1*, pc: p corregida mediante método de Bonferroni, VPH-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo, LIE-BG: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LIE-AG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado, CC: cáncer cervical.

Valores en negrita p<0,05.

*Modelo de riesgos proporcionales de Cox no cumplió supuesto de proporcionalidad, en estos casos, se empleó el modelo paramétrico log-normal.

Tabla 9-12: Alelos *DRB1* y *DQB1* asociados con la redetección de VPH-AR

Alelo	Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en redetección	p	pc
		Inferior	Superior				
<i>DRB1</i>							
01:01:01G	2,88	1,34	6,17	18	Mayor probabilidad	0,007	0,329
01:02:01G	-0,37*	-0,68	-0,06	31	Ocurrencia más temprana	0,021	0,987
01:03:01	2,79	1,56	5,02	16	Mayor probabilidad	0,001	0,047
01:03:01	4,87E-15	5,84E-16	4,06E-14	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
01:03:01	3,31*	2,82	3,80	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
03:01:01G	-0,42*	-0,79	-0,05	45	Ocurrencia más temprana	0,028	1,316
03:02:01	7,21E-16	8,94E-17	5,82E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
03:02:01	2,63*	2,24	3,02	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
03:02:01	-0,41*	-0,68	-0,14	45	Ocurrencia más temprana	0,003	0,141
03:02:02	1,92*	1,55	2,30	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
03:02:02	1,81*	1,05	2,57	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:02:01	-0,45*	-0,66	-0,23	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
04:03:01G	3,28	1,15	9,33	18	Mayor probabilidad	0,026	1,222
04:03:01G	2,74*	2,12	3,36	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:05:04	2,92*	2,24	3,60	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:08:01	32,15	8,08	127,87	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000
04:08:01	2,13*	1,73	2,52	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:08:01	2,27*	1,78	2,77	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:08:01	3,47*	2,98	3,96	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:11:01	-0,67*	-0,97	-0,38	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
04:11:01	-0,41*	-0,75	-0,07	45	Ocurrencia más temprana	0,019	0,893
04:11:01	-0,41*	-0,77	-0,05	58	Ocurrencia más temprana	0,026	1,222
08:01:01G	-0,71*	-0,99	-0,42	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
08:01:01G	2,83*	2,31	3,35	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
08:01:01G	2,05*	1,40	2,70	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
08:02:01G	-0,52*	-0,80	-0,23	45	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
08:04:01	-0,62*	-0,97	-0,27	31	Ocurrencia más temprana	0,001	0,047
08:04:01	2,85*	2,28	3,43	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
08:07	0,45*	0,18	0,71	16	Ocurrencia más temprana	0,001	0,047
08:07	4,56E-15	5,50E-16	3,78E-14	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
08:07	2,52*	1,90	3,14	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
09:01:02G	0,52*	0,12	0,92	45	Ocurrencia más temprana	0,010	0,470
10:01:01G	0,42	0,20	0,86	18	Menor probabilidad	0,018	0,846
10:01:01G	-0,49*	-0,83	-0,16	45	Ocurrencia más temprana	0,004	0,188
11:01:01G	2,82	1,15	6,87	16	Mayor probabilidad	0,023	1,081
11:01:01G	2,73*	2,34	3,13	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
11:02:01	0,75*	0,29	1,21	31	Ocurrencia más temprana	0,001	0,047
11:02:01	2,65*	1,72	3,58	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000

Alelo	Coef.	IC95%	Tipo VPH-AR	Efecto en redetección	p	pc	
11:04:01G	0,17	0,06	0,45	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
11:04:01G	0,55*	0,24	0,86	45	Ocurrencia más temprana	0,001	0,047
11:14:01	-0,71*	-0,99	-0,42	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
11:14:01	-0,88*	-1,32	-0,43	45	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
11:14:01	-0,81*	-1,35	-0,26	58	Ocurrencia más temprana	0,004	0,188
12:01:01G	2,58	1,30	5,13	18	Mayor probabilidad	0,007	0,329
12:01:01G	-0,41*	-0,67	-0,14	31	Ocurrencia más temprana	0,002	0,094
12:01:01G	2,85*	2,33	3,36	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
12:01:01G	-0,55*	-1,03	-0,06	58	Ocurrencia más temprana	0,027	1,269
13:01:01G	2,00	1,18	3,41	18	Mayor probabilidad	0,010	0,470
13:03:01G	3,55	1,09	11,59	18	Mayor probabilidad	0,036	1,692
13:03:01G	2,38*	1,76	3,00	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
13:03:01G	2,42*	1,84	2,99	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
13:04	-0,69*	-0,96	-0,41	18	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
13:04	0,48*	0,05	0,92	31	Ocurrencia más temprana	0,028	1,316
13:04	2,83*	2,31	3,35	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
13:04	0,63*	0,01	1,26	58	Ocurrencia más temprana	0,046	2,162
13:05:01	2,58	1,30	5,13	18	Mayor probabilidad	0,007	0,329
13:05:01	-0,60*	-1,13	-0,07	31	Ocurrencia más temprana	0,028	1,316
13:05:01	2,50*	2,00	3,00	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
13:05:01	0,82*	0,25	1,39	58	Ocurrencia más temprana	0,005	0,235
14:01:01G	-0,55*	-1,02	-0,07	45	Ocurrencia más temprana	0,025	1,175
14:02:01G	2,12	1,04	4,34	18	Mayor probabilidad	0,040	1,880
15:02:01G	3,66	1,56	8,60	18	Mayor probabilidad	0,003	0,141
15:02:01G	2,73*	2,19	3,28	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
15:02:01G	2,76*	2,14	3,38	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
15:03:01G	0,39*	0,12	0,67	16	Ocurrencia más temprana	0,004	0,188
15:03:01G	-0,74*	-1,13	-0,35	18	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
15:03:01G	0,36*	0,10	0,62	31	Ocurrencia más temprana	0,006	0,282
15:03:01G	2,16*	1,51	2,81	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
15:03:01G	3,26*	2,76	3,76	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
16:01:01	4,42	1,94	10,10	18	Mayor probabilidad	0,000	0,000
16:01:01	0,57*	0,15	1,00	31	Ocurrencia más temprana	0,008	0,376
16:01:01	2,74*	2,31	3,18	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
16:01:01	3,10*	2,46	3,75	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
16:02:01G	0,48*	0,04	0,92	58	Ocurrencia más temprana	0,032	1,504
DQB1							
03:02:03	2,87	1,39	5,89	16	Mayor probabilidad	0,004	0,056
03:02:03	-0,71*	-1,05	-0,39	45	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
03:02:03	-1,01*	-1,47	-0,54	58	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000

Alelo	Coef.	IC95%	Tipo VPH-AR	Efecto en redetección	p	pc	
03:03:02G	0,52*	0,09	0,94	45	Ocurrencia más temprana	0,017	0,238
04:02:01G	0,41	0,17	0,98	18	Menor probabilidad	0,045	0,630
04:02:01G	-0,36*	-0,66	-0,06	45	Ocurrencia más temprana	0,020	0,280
05:02:01G	-0,39*	-0,72	-0,06	16	Ocurrencia más temprana	0,020	0,280
05:02:01G	2,35	1,06	5,19	18	Mayor probabilidad	0,035	0,490
05:03:01G	-0,55*	-1,02	-0,07	45	Ocurrencia más temprana	0,025	0,350
06:01:01G	3,66	1,56	8,60	18	Mayor probabilidad	0,003	0,042
06:01:01G	2,73*	2,19	3,28	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
06:01:01G	2,76*	2,14	3,38	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
06:03:01G	2,00	1,18	3,41	18	Mayor probabilidad	0,010	0,140
06:04:01G	2,71*	2,13	3,29	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000

IC95%: intervalo de confianza al 95%, VPH-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo, Coef: coeficiente de regresión (HR para modelo de Cox y TR para modelo paramétrico log-normal), *DRB1*: *DR beta 1*, *DQB1*: *DQ beta 1*, pc: p corregida mediante método de Bonferroni. Valores en negrita p<0,05.

*Modelo de riesgos proporcionales de Cox no cumplió supuesto de proporcionalidad, en estos casos, se empleó el modelo paramétrico log-normal.

Tabla 9-13: Haplotipos *DRB1-DQB1* asociados con la redetección de VPH-AR

Haplotipo		Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en redetección	p	pc
DRB1	DQB1		Inferior	Superior				
01:01:01G	05:01:01G	2,88	1,34	6,17	18	Mayor probabilidad	0,007	0,490
01:02:01	05:01:01G	-0,37*	-0,68	-0,06	31	Ocurrencia más temprana	0,021	1,470
01:02:01G	05:01:01G	2,22*	1,61	2,82	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
01:02:01G	05:01:01G	2,08*	1,56	2,60	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
01:03	05:01:01G	3,07*	2,54	3,60	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
01:03:01	05:01:01G	2,79	1,56	5,02	16	Mayor probabilidad	0,001	0,070
01:03:01	05:01:01G	3,21*	2,71	3,70	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
03:01:01G	02:01:01G	-0,42*	-0,79	-0,05	45	Ocurrencia más temprana	0,028	1,960
03:02:01	04:02:01G	7,21E-16	8,94E-17	5,82E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
03:02:01	04:02:01G	2,63*	2,24	3,02	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
03:02:01	04:02:01G	-0,41*	-0,68	-0,14	45	Ocurrencia más temprana	0,003	0,210
03:02:02	03:01:01G	1,92*	1,55	2,30	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
03:02:02	03:01:01G	1,81*	1,05	2,57	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:02:01	03:02:01G	-0,45*	-0,66	-0,23	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
04:03:01G	03:02:01G	5,00	2,09	12,00	18	Mayor probabilidad	0,000	0,000
04:03:01G	03:02:01G	2,74*	2,12	3,36	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:03:01G	04:02:01G	6,67E-19	8,19E-20	5,43E-18	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
04:03:01G	04:02:01G	2,17*	1,71	2,62	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000

Haplotipo		Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en redetección	p	pc
DRB1	DQB1		Inferior	Superior				
04:04:01	04:02:01G	1,10*	0,42	1,79	45	Ocurrencia más tardía	0,002	0,140
04:05:01	02:01:01G	3,12	1,27	7,67	18	Mayor probabilidad	0,013	0,910
04:05:01	02:01:01G	0,50*	0,10	0,91	31	Ocurrencia más tardía	0,015	1,050
04:05:01	02:01:01G	1,19*	0,55	1,82	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:05:04	04:02:01G	2,92*	2,24	3,60	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:07:01G	03:02:03	2,87	1,39	5,89	16	Mayor probabilidad	0,004	0,280
04:07:01G	03:02:03	-0,72*	-1,05	-0,39	45	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
04:07:01G	03:02:03	-1,01*	-1,47	-0,54	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:08:01	03:01:01G	32,15	8,08	127,87	16	Mayor probabilidad	0,000	0,000
04:08:01	03:01:01G	2,13*	1,73	2,52	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:08:01	03:01:01G	2,27*	1,78	2,77	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:08:01	03:01:01G	3,47*	2,98	3,96	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
04:11:01	03:02:01G	-0,67*	-0,97	-0,38	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
04:11:01	03:02:01G	-0,41*	-0,75	-0,07	45	Ocurrencia más temprana	0,019	1,330
04:11:01	03:02:01G	-0,41*	-0,77	-0,05	58	Ocurrencia más temprana	0,026	1,820
07:01:01G	03:03:02G	0,54*	0,26	0,81	16	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
07:01:01G	03:03:02G	1,68E-15	2,02E-16	1,39E-14	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
07:01:01G	03:03:02G	2,41*	1,90	2,92	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
08:01:01G	04:02:01G	-0,71*	-0,99	-0,42	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
08:01:01G	04:02:01G	2,83*	2,31	3,35	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
08:01:01G	04:02:01G	2,05*	1,40	2,70	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
08:02:01	04:02:01G	-0,52*	-0,80	-0,25	45	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
08:02:01G	04:02:01G	1,79E-15	3,45E-16	9,31E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
08:04:01	03:01:01G	-0,62*	-0,97	-0,27	31	Ocurrencia más temprana	0,001	0,070
08:04:01	03:01:01G	2,85*	2,28	3,43	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
08:07	04:02:01G	0,45*	0,18	0,71	16	Ocurrencia más temprana	0,001	0,070
08:07	04:02:01G	4,56E-15	5,50E-16	3,78E-14	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
08:07	04:02:01G	2,52*	1,90	3,14	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
09:01:02G	03:02:01G	2,58	1,30	5,13	18	Mayor probabilidad	0,007	0,490
09:01:02G	03:02:01G	0,41*	0,02	0,80	31	Ocurrencia más temprana	0,042	2,940
09:01:02G	03:02:01G	2,50*	2,00	3,00	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
09:01:02G	03:02:01G	-0,77*	-1,20	-0,34	58	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
10:01:01G	05:01:01G	0,42	0,20	0,86	18	Menor probabilidad	0,018	1,260
10:01:01G	05:01:01G	-0,49*	-0,83	-0,16	45	Ocurrencia más temprana	0,004	0,280
11:01:01G	03:01:01G	2,82	1,15	6,87	16	Mayor probabilidad	0,023	1,610
11:01:01G	03:01:01G	2,73*	2,34	3,13	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000

Haplotipo		Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en redetección	p	pc
DRB1	DQB1		Inferior	Superior				
11:02:01	03:01:01G	0,75*	0,29	1,21	31	Ocurrencia más temprana	0,001	0,070
11:02:01	03:01:01G	2,65*	1,72	3,58	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
11:04:01	03:01:01G	3,55E-17	4,45E-18	2,84E-16	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
11:04:01G	02:01:01G	1,34*	0,70	1,97	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
11:04:01G	03:01:01G	0,18	0,07	0,49	18	Menor probabilidad	0,001	0,070
11:04:01G	03:01:01G	0,53*	0,22	0,84	45	Ocurrencia más temprana	0,001	0,070
11:04:01G	06:03:01G	2,12*	1,59	2,65	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
11:04:01G	06:03:01G	-0,69*	-1,19	-0,19	58	Ocurrencia más temprana	0,007	0,490
11:14:01	03:01:01G	-0,71*	-0,99	-0,42	31	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
11:14:01	03:01:01G	-0,88*	-1,32	-0,43	45	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
11:14:01	03:01:01G	-0,81*	-1,35	-0,26	58	Ocurrencia más temprana	0,004	0,280
12:01:01G	03:01:01G	2,58	1,30	5,13	18	Mayor probabilidad	0,007	0,490
12:01:01G	03:01:01G	-0,41*	-0,67	-0,14	31	Ocurrencia más temprana	0,002	0,140
12:01:01G	03:01:01G	2,85*	2,33	3,36	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
12:01:01G	03:01:01G	-0,55*	-1,03	-0,06	58	Ocurrencia más temprana	0,027	1,890
13:01:01G	06:03:01G	2,00	1,18	3,41	18	Mayor probabilidad	0,010	0,700
13:02:01G	06:04:01G	2,71*	2,13	3,29	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
13:03:01G	03:01:01G	3,55	1,09	11,59	18	Mayor probabilidad	0,036	2,520
13:03:01G	03:01:01G	2,38*	1,76	3,00	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
13:03:01G	03:01:01G	2,42*	1,84	2,99	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
13:04	03:01:01G	-0,69*	-0,96	-0,41	18	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
13:04	03:01:01G	0,48*	0,05	0,92	31	Ocurrencia más temprana	0,028	1,960
13:04	03:01:01G	2,83*	2,31	3,35	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
13:04	03:01:01G	0,64*	0,01	1,26	58	Ocurrencia más temprana	0,046	3,220
13:05:01	03:01:01G	2,58	1,30	5,13	18	Mayor probabilidad	0,007	0,490
13:05:01	03:01:01G	-0,60*	-1,13	-0,07	31	Ocurrencia más temprana	0,028	1,960
13:05:01	03:01:01G	2,50*	2,00	3,00	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
13:05:01	03:01:01G	0,82*	0,25	1,39	58	Ocurrencia más temprana	0,005	0,350
14:01:01G	05:03:01G	-0,55*	-1,02	-0,07	45	Ocurrencia más temprana	0,025	1,750
14:02:01	03:01:01G	2,63	1,31	5,25	18	Mayor probabilidad	0,006	0,420
14:02:01G	03:01:01G	2,27*	1,77	2,78	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
14:02:01G	03:01:01G	2,31*	1,69	2,93	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
14:02:01G	03:01:01G	2,14*	1,54	2,74	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
15:01:01G	05:01:01G	2,35*	1,87	2,83	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
15:01:01G	05:01:01G	-0,53*	-0,92	-0,14	58	Ocurrencia más temprana	0,008	0,560
15:01:01G	05:02:01G	7,21E-16	8,94E-17	5,82E-15	18	Menor probabilidad	0,000	0,000
15:01:01G	05:02:01G	2,63*	2,24	3,02	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000

Haplotipo		Coef.	IC95%		Tipo VPH-AR	Efecto en redetección	p	pc
DRB1	DQB1		Inferior	Superior				
15:01:01G	05:02:01G	-0,41*	-0,68	-0,14	45	Ocurrencia más temprana	0,003	0,210
15:02:01G	06:01:01G	3,66	1,56	8,60	18	Mayor probabilidad	0,003	0,210
15:02:01G	06:01:01G	2,73*	2,19	3,28	31	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
15:02:01G	06:01:01G	2,76*	2,14	3,38	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
15:03:01G	06:02:01G	0,39*	0,12	0,67	16	Ocurrencia más temprana	0,004	0,280
15:03:01G	06:02:01G	-0,74*	-1,13	-0,35	18	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
15:03:01G	06:02:01G	0,36*	0,10	0,62	31	Ocurrencia más temprana	0,006	0,420
15:03:01G	06:02:01G	2,16*	1,51	2,81	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
15:03:01G	06:02:01G	3,26*	2,76	3,76	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
16:01:01	05:02:01G	4,42	1,94	10,10	18	Mayor probabilidad	0,000	0,000
16:01:01	05:02:01G	0,57*	0,15	1,00	31	Ocurrencia más temprana	0,008	0,560
16:01:01	05:02:01G	2,74*	2,31	3,18	45	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
16:01:01	05:02:01G	3,10*	2,46	3,75	58	Ocurrencia más tardía	0,000	0,000
16:02:01G	03:01:01G	0,66*	0,09	1,24	58	Ocurrencia más tardía	0,024	1,680
16:02:01G	05:02:01G	-0,55*	-0,76	-0,33	16	Ocurrencia más temprana	0,000	0,000
16:02:01G	05:02:01G	-0,53*	-1,01	-0,06	18	Ocurrencia más temprana	0,028	1,960
16:02:01G	05:02:01G	-0,43*	-0,69	-0,17	31	Ocurrencia más temprana	0,001	0,070

IC95%: intervalo de confianza al 95%, VPH-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo, Coef: coeficiente de regresión (HR para modelo de Cox y TR para modelo paramétrico log-normal), DRB1: DR beta 1, DQB1: DQ beta 1, pc: p corregida mediante método de Bonferroni. Valores en negrita p<0,05.

*Modelo de riesgos proporcionales de Cox no cumplió supuesto de proporcionalidad, en estos casos, se empleó el modelo paramétrico log-normal.

10. Discusión

En este estudio, se determinó la relación de las moléculas del HLA clase II *DRB1* y *DQB1* con la persistencia, depuración y redetección de VPH. Se analizaron los 6 tipos virales más frecuentes en nuestro país (3). La población de estudio fue una cohorte de mujeres colombianas con características sociodemográficas heterogéneas, por lo cual, el desarrollo de este proyecto aporta información para la población colombiana, que no ha sido reportada previamente; además, contribuye al conocimiento de los factores genéticos que influyen en la historia natural de la infección por VPH y así mismo en el desarrollo de CC.

La diversidad de los resultados obtenidos, se evidencia con el número de alelos identificados para cada locus, 54 alelos para *DRB1* y 14 alelos para *DQB1*, con tan solo 11 alelos presentes una sola vez en la población (10 alelos *DRB1* y 1 alelo *DQB1*). De manera adicional, una mayor cantidad de alelos *DRB1* explicaron el 90 % de la frecuencia alélica acumulada en comparación con *DQB1* (30 vs 7), consistente con el hecho que el locus *DRB1* es el más polimórfico de las moléculas de HLA clase II, con 2.268 alelos reportados en la última versión de la base de datos IPD-IMGT/HLA (julio 2018), mientras que para *DQB1* se han reportado solo 1.257 (105).

En Colombia, se han identificado 17 alelos para *DRB1* considerando sólo el primer conjunto de dígitos (grupo alélico, baja resolución) (129-132). Con respecto a los hallazgos de este estudio, los grupos alélicos *DRB1* más frecuentes se corresponden con los encontrados previamente en población mestiza de Colombia, del centro del país y de las regiones atlántica y pacífica (*DRB1**04, *13, *01, *15, *07 y *08), con frecuencias superiores al 8 % y algunas variaciones en el orden de los alelos posiblemente relacionadas con la inclusión de poblaciones fuera del centro del país (132), indicando la existencia de diferencias en la distribución de los alelos de acuerdo a la población evaluada (129-133).

En el presente estudio, los alelos más frecuentes, en alta resolución, para cada locus fueron: *DRB1*04:07:01G* y *DQB1*03:02:01G*, similar a lo encontrado en estudios en donde se reportan los alelos a menor resolución, como en poblaciones étnicas específicas como los Chimila y los Wiwa de la costa caribe colombiana (134, 135), en donde frecuencias alélicas con dos pares de dígitos (resolución media) se han reportado.

Respecto a los alelos *DRB1* encontrados en esta población con frecuencias superiores al 5 % (Tabla 9-4), de acuerdo a la base de datos IPD-IMGT/HLA, *DRB1*04:07:01G*, *DRB1*07:01:01G*, *DRB1*15:01:01G*, *DRB1*03:01:01G* y *DRB1*13:01:01G* se han reportado en población caucásica y oriental; *DRB1*04:07:01G*, *DRB1*03:01:01G* y *DRB1*08:02:01G* en población hispano-mestiza; *DRB1*03:01:01G* en población de ascendencia africana y *DRB1*16:02:01G* y *DRB1*08:02:01G*, en población amerindia (105). Los demás alelos *DRB1* encontrados en este estudio (presentes en <5 %) han sido reportados en población de ascendencia africana (13:02:01G, 01:02:01G, 10:01:01G, 08:04:01, 13:03:01G, 03:02:02, 15:03:01G, 11:01:02, 13:04, 08:06, 11:14:01, 12:01:01G, 03:02:01); en población amerindia (14:02:01G, 08:07) y en población mestiza (14:02:01G, 04:11:01, 13:05:01, 04:10:01G) (105).

El locus *DQB1* ha sido menos evaluado en la población colombiana, los escasos estudios han reportado frecuencias, en resolución media, en poblaciones étnicas específicas (136, 137) y población con espondiloartritis (138); la distribución de dichos alelos en éstas poblaciones fue similar a las encontradas en el presente estudio (Tabla 9-5). De manera adicional, los alelos *DQB1* con frecuencias mayores al 10 % (n=5) (Tabla 9-5) se han reportado en población caucásica y oriental. *DQB1*03:01:01G* y *DQB1*04:02:01G* se han reportado, además, en población amerindia y de ascendencia africana. Respecto a los alelos restantes, 4 se reportan en población de ascendencia africana (06:02:01G, 06:03:01G, 06:09:01G y 06:04:01G) y los restantes en caucásicos y orientales (105).

Información previa sobre los haplotipos *DRB1-DQB1* para Colombia existe para grupos amerindios (134-137). De los haplotipos más frecuentes en este estudio, *DRB1*04:07-DQB1*03:02* se ha reportado con frecuencia mayor en tribus indígenas de la familia lingüística chibcha como Chimila, Bari, Tunebo, Embera, entre otras; *DRB1*16:02-DQB1*03:01* en la mayoría de las tribus amerindias (136); *DRB1*15:01-DQB1*06:02*,

*DRB1*03:01-DQB1*02:01* y *DRB1*13:01-DQB1*06:03* en población amerindia de la tribu Chimila del norte de Colombia (134, 135); y *DRB1*03:01-DQB1*02:01*, *DRB1*07:01-DQB1*02:01*, *DRB1*13:01-DQB1*06:03* y *DRB1*15:01-DQB1*06:02* identificados en población de San Basilio de Palenque, grupo Afro-Americano de la costa caribe colombiana (139).

Los anteriores hallazgos dan muestra de la diversidad entre poblaciones existente en Colombia, producto, en gran parte, de los múltiples eventos de migración y mezcla étnica, incluidos los asentamientos de nativos americanos, la colonización europea y el comercio de esclavos de África ocurridos durante la colonización (140). De manera adicional, las diferencias dentro de la población del estudio y con respecto a estudios previos son esperadas, debido a variaciones en los tamaños de muestra, las técnicas de tipificación empleadas, y la diversidad intra- e interpoblacional reportadas como consecuencia del alto nivel de polimorfismo que caracteriza al sistema HLA (106).

De manera adicional, la variación de las distribuciones alélicas del sistema HLA, evidenciadas entre las poblaciones provenientes de Bogotá y Girardot (del presente estudio) y entre poblaciones de estudios previos, pueden deberse a procesos evolutivos dirigidos por fuerzas selectivas que han cambiado a medida que las poblaciones humanas se han dispersado alrededor del mundo, además, también a procesos de adaptación a nuevos ecosistemas (141). No obstante, los efectos de estas fuerzas no fueron evidentes en la población de este estudio, al no poderse descartar el modelo de EHW (Tabla 9-6).

Valores altos de DL no fueron frecuentes en la población (sólo 8 haplotipos con $D' > 0,80$). En particular para *DRB1*15:02:01G-DQB1*06:01:01G*, la correlación y el DL completos encontrados indican que los alelos están presentes con la misma frecuencia en la población (0,91 %; n=5) (Tablas 9-4 y 9-5), es decir, que siempre se encuentran asociados. El anterior análisis es útil en la práctica clínica para la resolución de ambigüedades en la genotipificación y para estimar la probabilidad de hallar un donante no relacionado a nivel poblacional (142, 143).

Por otra parte, estudios previos han reportado la importancia de los polimorfismos de las moléculas del HLA en la susceptibilidad para el desarrollo de CC (8, 124). Se han encontrado diferencias con respecto a los patrones de asociación y al efecto biológico de

estas variantes genéticas entre poblaciones. Estas diferencias pueden ser explicadas en parte por características propias de cada población y a la interacción con otros factores como lo son la variabilidad de las frecuencias de tipos de VPH-AR, variantes virales e interacciones hospedero-virus (8).

Estudios previos, principalmente de casos y controles, han identificado asociaciones de las moléculas del HLA con CC y la infección por VPH, sin embargo, en éstos no es posible hacer inferencias acerca de la asociación con la persistencia de dichas infecciones virales (factor necesario para el CC) (16, 17, 28, 30, 144, 145). Son pocos los estudios longitudinales que han evaluado la asociación de estas moléculas con la historia natural de las infecciones por VPH, no obstante, estos estudios se enfocan en VPH en general o sólo en VPH-16 y -18 (18-20, 27).

En el presente estudio longitudinal, se identificaron los alelos y haplotipos *DRB1* y *DQB1* asociados con la depuración/ persistencia de la infección por 6 tipos de VPH-AR (-16, -18, -31, -33, -45 y -58), así como también, aquellas asociaciones con la redetección de las infecciones, en una cohorte de mujeres colombianas seguidas durante 32,3 meses.

Los hallazgos de este estudio en relación a la persistencia de las infecciones, se correlacionan con el estudio de cohorte previo realizado con esta población (n= 219 mujeres), cuyo objetivo fue evaluar la persistencia de los tipos de VPH-AR (43). La duración mediana de las infecciones son concordantes con lo reportado previamente (4, 146, 147), siendo en este estudio mayor para VPH-18 y -31 (14,9 y 13,43 meses respectivamente) y menor para VPH-33 (4,7 meses).

De manera adicional, se evidenciaron diferencias entre los comportamientos de las infecciones por cada uno de los 6 tipos de VPH-AR a lo largo del seguimiento, consistente con estudios previos (43, 147, 148). Sin embargo, diferencias entre estudios también han sido reportadas, debidas principalmente, a variaciones en la definición de persistencia, depuración y redetección (146), a la inclusión y el comportamiento de infecciones prevalentes e incidentes (147), como también, por características propias (factores de riesgo del hospedero) de las poblaciones incluidas en cada uno de los estudios.

VPH-16 fue el tipo más frecuente en línea de base (visita 1) y visita 5, pero bajó en más del 50 % su frecuencia en la segunda visita, presentando un incremento a partir de la tercera visita de seguimiento. Este comportamiento es consistente con que, a pesar que una alta proporción de las infecciones se eliminan rápidamente (50 % en 7,7 meses), más del 50 % de aquellas infecciones que se dejan de detectar, reaparecieron en un tiempo medio de 21 meses, dejando tan solo cerca del 7 % de casos negativos al finalizar el estudio.

VPH-18 mostró una frecuencia alta constante, con pocas variaciones entre las visitas, esto es consistente con la alta probabilidad de persistencia (60,06 %) luego de 2 años de seguimiento, con la tasa más baja de depuración encontrada y una tasa alta de redetección.

Para VPH-31, un incremento en la prevalencia de la infección se encontró hacia la mitad del seguimiento, con una disminución hacia el final del mismo; no obstante, presentó una de las tasas más bajas de depuración, con cerca del 61 % de probabilidad de persistencia al finalizar el estudio y la tasa más alta de redetección.

Por otra parte, VPH-33 fue el tipo menos frecuente en las primeras tres visitas, aumentando su aparición sólo en la última fase del seguimiento; este tipo viral se caracterizó por presentar la tasa más alta de depuración y la más baja de redetección, con la menor proporción de persistencia al finalizar el estudio.

La frecuencia de infección para VPH-45 fue constante durante el estudio, siendo el tercer tipo con la tasa de depuración más alta. Finalmente, VPH-58 tuvo una frecuencia que disminuyó al final del seguimiento con una probabilidad de persistencia cercana al 40 % y baja tasa de redetección.

En relación a los eventos de no detección-redetección, también se evidenciaron diferencias en las tasas de redetección dependiendo del tipo de VPH-AR. En este estudio, no se analizaron únicamente los eventos de redetección pos-depuración sino también aquellos después de una no detección en una única visita, puesto que para la mayoría de los tipos de VPH-AR evaluados, el número de eventos no fue mayor de 30 (excepto VPH-16 con 53 eventos). Pese a que en este estudio se incluyeron eventos de no detección-redetección,

las proporciones y las tasas reportadas para cada tipo viral son similares a las previamente reportadas (entre el 3 % y el 4 %) (53, 54).

Estudios previos, donde evalúan la redetección genérica de VPH, reportan proporciones acumuladas de nuevas identificaciones virales de hasta un 23,9 % (50, 149). En este estudio, la redetección pos-depuración acumulada incluyendo todos los tipos de VPH-AR analizados fue de 7,42 % y la redetección acumulada después de la no detección, fue de 22,10 % (Tabla 9-9). No obstante, la comparación entre las tasas de redetección y depuración entre estudios se dificulta ante los diferentes diseños y definiciones empleados con relación a la duración del seguimiento y el tipo de cohorte (53, 55).

Asociaciones significativas entre los alelos y haplotipos del sistema HLA clase II y los eventos de infecciones virales (depuración/persistencia, redetección) se encontraron tanto de manera positiva (mayor probabilidad u ocurrencia más temprana del evento), como negativa (menor probabilidad u ocurrencia más tardía del evento) (Tablas 9-10 a 9-13). Es importante resaltar que estas asociaciones encontradas fueron específicas de los tipos de VPH-AR evaluados, es decir que un mismo alelo/ haplotipo se relacionó de manera positiva con el evento para un tipo viral, pero pudo tener un efecto inverso para otro tipo de VPH-AR.

En las tablas 9-10 y 9-11 se resumen algunos de los datos existentes de estudios previos para las asociaciones de algunos alelos y haplotipos con CC/VPH. Respecto al grupo *DRB1*01*, éste ha sido previamente reportado como factor protector de CC (27), específicamente el alelo *DRB1*01:02* se ha relacionado con un menor riesgo de LIE y CC (58). En este estudio, se encontró que *DRB1*01:03:01* presentó un resultado consistente con los estudios previos, a favor de la depuración de VPH-31, así como se encontró asociado a una menor probabilidad de redetección de VPH-18 y -45, contrario para -16, asociándose a una mayor probabilidad de redetección.

Se ha reportado que el grupo alélico *DRB1*03* se asocia con un menor riesgo de CC cuando existe infección por VPH-16 (58); no obstante, el alelo *DRB1*03:01* también se ha reportado, en estudios de casos y controles, como factor de riesgo para CC (12, 93); sin embargo, en un estudio de cohorte se asoció a un menor riesgo de infección por tipos

oncogénicos de VPH y con una menor persistencia de las infecciones (27). *DRB1*03:02:01* mostró efectos diferentes en relación a la depuración dependiendo del tipo de VPH. Sin embargo, hallazgos consistentes para VPH-16, -31 y -58 se encontraron para nuestra población, asociándose a una menor probabilidad de depuración.

*DRB1*04* se ha asociado con mayor probabilidad de desarrollo de LIE-AG y CC, así como con la infección por VPH (19, 58), en especial en población caucásica y mexicana, con una menor frecuencia en redetección (18). Para los alelos *DRB1*04* encontrados en este estudio, las asociaciones negativas con la depuración fueron más frecuentes. El alelo *DRB1*04:05* se ha reportado asociado con un aumento en el riesgo de CC en población caucásica (107) y poblaciones hispanicas. También se ha relacionado con un mayor riesgo de infección por VPH en población de Brasil (28). En este estudio, para VPH-16 los resultados no fueron consistentes con lo reportado previamente, puesto que se encontró una asociación con mayor probabilidad de depuración de este tipo viral. Sin embargo, cabe aclarar que en los estudios previos mencionados, no se realizaron asociaciones específicas para los tipos de VPH, sino incluyendo infecciones por alguno de los 37 tipos identificados.

Para los alelos del grupo *DRB1*04*, diferentes efectos en relación a la redetección se encontraron en este estudio, dependiendo del tipo de VPH, comportándose como un factor protector ante la infección por tipos de VPH-31, -45 y -58 y de riesgo para VPH-16, -18 y -31.

Se ha reportado que mujeres con el alelo *DRB1*07* eliminan de manera efectiva la infección viral, por lo que éste se describe con un rol protector contra la persistencia de la infección y por ende con menor riesgo para CC y LIE (18). Tres asociaciones con VPH-16, -45 y -58, en contra de la depuración de estos tipos y una a favor para VPH-18 fueron encontradas para *DRB1*07:11*. Ninguna asociación significativa con la redetección.

*DRB1*08* se ha reportado asociado con un aumento del riesgo para LIE y CC (58). Específicamente, los alelos *DRB1*08:01* y *DRB1*08:07* se han encontrado asociados con aumento del riesgo de CC en población asiática (58, 124) y con mayor riesgo de infección por VPH-16, y con la persistencia de la infección por VPH, respectivamente (27). Se encontraron resultados consistentes con estos hallazgos previos para algunos de los tipos

de VPH (VPH-31, -33, -45) evaluados aquí, pero también asociaciones a favor de la depuración fueron encontradas (para VPH-18 y -33, diferentes alelos). Los efectos en la probabilidad de redetección variaron dependiendo del tipo de VPH y el alelo específico (Tabla 9-12).

El alelo *DRB1*09:01* se asocia con menor probabilidad de infección persistente por VPH-18 en población de Taiwán (19), y asociado a un menor riesgo de CC en población caucásica (107), sin embargo, un hallazgo contrario para *DRB1*09:01:02* en población asiática, ha sido reportado con un mayor riesgo de CC e infección por VPH-16 (125). En este estudio, se encontró que perdió su asociación al corregirse los valores de p.

Respecto a *DRB1*10*, se ha descrito una posible asociación con el riesgo de infección y reinfección por VPH (18), y con menor riesgo para LIE (58), no obstante, en este estudio no se encontraron asociaciones significativas.

*DRB1*11* se ha reportado asociado con mayor riesgo de CC y LIE con infección por VPH (58). En el presente estudio, fue consistente el hallazgo de una asociación en contra de la depuración (menor probabilidad u ocurrencia más tardía) para los tipos VPH-31, -45 y -58, sin embargo, para la redetección, el efecto varió dependiendo del tipo de VPH y el alelo.

El grupo *DRB1*12* ha mostrado una asociación con un menor riesgo de CC en población de China (58, 93). El alelo *DRB1*12:01:01* en la población de este estudio, se asoció a favor y en contra de la depuración dependiendo del tipo de VPH, y en contra de la redetección para VPH-45.

*DRB1*13* se ha asociado con menor riesgo de CC y LIE-AG con infección con VPH y VPH-16, de acuerdo a estudios previos en población caucásica de América y Europa, y en población de Brasil (58), mientras muestra un aumento del riesgo en población de China (126). Diferentes efectos se encontraron de acuerdo al tipo de VPH tanto para la depuración como para la redetección. El alelo *DRB1*13:04* mostró asociaciones consistentes para VPH-18, -31 y -58, con una menor probabilidad de depuración y fue el único asociado a una ocurrencia más temprana de redetección de VPH-18. El resto de los alelos de este grupo se asociaron en contra de la redetección para VPH-45 y -58. Para el

alelo *DRB1*13:01* se han reportado hallazgos consistentes entre los estudios (8), asociado con menor riesgo de CC y LIE e infección por VPH (58, 109), sin embargo, en este estudio, ninguna asociación se halló para este alelo.

*DRB1*15* se ha asociado con mayor riesgo de LIE y CC con infección con VPH en general y VPH-16 (58), lo que es consistente con lo previamente reportado para *DRB1*15:02*, asociado con un aumento del riesgo de CC en población China (93, 107). *DRB1*15:03:01* se ha reportado asociado con un aumento del riesgo de CC y LIE (28, 58, 107) y positividad para VPH (28), siendo consistente con los resultados de este estudio para VPH-18 (en contra de la depuración y a favor de la redetección), contrario a lo encontrado para VPH-16, donde favorece la depuración de la infección y para VPH-31, -45 y -58, asociado en contra de la redetección.

Para *DRB1*16*, se han encontrado resultados significativos para *DRB1*16:02* asociado a un menor riesgo de CC en población caucásica (107), pero con un mayor riesgo de CC con infección por VPH-16 en población de China (125). Ningún alelo de este grupo se asoció con la depuración, pero uno de ellos sí lo hizo con la redetección de 3 tipos de VPH, a favor de VPH-18 y en contra de VPH-45 y -58.

Para algunos alelos encontrados en esta población de estudio con asociaciones estadísticamente significativas con la depuración de las infecciones tipo-específicas por VPH, no se han reportado asociaciones con CC o VPH en otros estudios. Dentro de éstos, *DRB1*01:03* con asociaciones favorables con la depuraciones de las infecciones por VPH-31; *DRB1*04:02* asociado a VPH-31; *DRB1*04:08* con asociación para VPH-16; *DRB1*04:10* y *DRB1*04:11* asociados, en esta población de estudio, de manera negativa con la depuración de las infecciones. Además, los alelos *DRB1*08:04*, *DRB1*11:14*, *DRB1*13:03*, *DRB1*13:04* y *DRB1*13:05*, en conjunto constituyen nuevas asociaciones reportadas. Respecto a la redetección, éste es el primer estudio con resultados significativos en relación a la asociación de las moléculas del HLA con este desenlace (18).

Con respecto a los alelos *DQB1*, el grupo *DQB1*03* se ha relacionado con un aumento del riesgo de CC en diferentes poblaciones (caucásica, oriental y de América Latina) (126), incrementa el riesgo de LIE, incluyendo casos con infección de VPH-AR y VPH-16 (58). En particular, para *DQB1*03:02* se reporta asociación con mayor riesgo de LIE y CC (58,

127) y con la persistencia de la infección por VPH-18 (19) (hallazgo consistente con los hallazgos del presente estudio para VPH-18, -45 y -58). Sin embargo, en esta población se encontró asociado a la ocurrencia más temprana de la depuración de VPH-31. Consistente con los hallazgos previos fueron los resultados con relación a la redetección, donde todas las asociaciones encontradas estuvieron a favor de la redetección (ocurrencia más temprana para VPH-45 y -58).

*DQB1*04* se reporta con asociación a un mayor riesgo de LIE (58), sin embargo, en este estudio, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

*DQB1*05* disminuye el riesgo de CC en población europea y de Brasil, como también el riesgo de infección por VPH-16, pero aumenta el riesgo de CC en población de China (28, 58, 126). *DQB1*05:02* se ha asociado en estudios previos con un mayor riesgo de infección y persistencia (27). Los resultados del presente estudio fueron contrarios a lo reportado para *DQB1*05:02*, pero consistentes con lo reportado en población de Brasil y Europa para *DQB1*05*, a favor de la depuración de VPH-33. Para la redetección, no se encontraron asociaciones significativas.

*DQB1*06* se ha reportado con asociación a un menor riesgo de LIE y CC con infección por VPH (58), pero relacionado a un mayor riesgo en población asiática (12). En particular, para *DQB1*06:01*, se reportó una asociación con mayor riesgo de persistencia en la siguiente visita, además de una mayor frecuencia en infecciones persistentes por VPH-18 y -31 (27). En este estudio, se asoció a una menor probabilidad de depuración y a una mayor probabilidad de redetección de VPH-18. Las asociaciones con la redetección de VPH-31 y -58 fueron en contra de la redetección.

Respecto a *DQB1*06:03*, que se ha reportado como una de las asociaciones consistentes entre diferentes estudios (8) relacionado con la disminución del riesgo de LIE-AG y CC (12, 58, 109), la asociación encontrada, en este estudio, perdió significancia al realizarse el ajuste de los valores p .

En relación a los haplotipos asociados con la historia natural de CC (Tabla 9-11 y 9-13), estudios previos han descrito la relación de *DRB1*01-DQB1*05:01* asociado con menor

riesgo de persistencia (27). En este estudio, la mayoría de los hallazgos fueron contrarios con lo previamente reportado, excepto para la depuración de VPH-58. Las asociaciones con la redetección fueron en contra de ésta para los tipos VPH-45 y -58.

Para *DRB1*03:01-DQB1*02:01*, asociaciones previas con menor riesgo de persistencia (27) y de CC (30) han sido reportadas, consistente con lo encontrado en este estudio, sin embargo, esta asociación no fue significativa en este estudio.

*DRB1*04-DQB1*03:01* se ha descrito asociado a un mayor riesgo de infección por tipos oncogénicos e infecciones transitorias (27). En este estudio, se identificó el haplotipo *DRB1*04:08:01-DQB1*03:01:01*, que se asoció a una menor probabilidad de depuración y mayor de redetección de VPH-16, y con ocurrencia más tardía de redetección de -31, -45 y -58.

En relación al haplotipo *DRB1*04:03-DQB1*03:02*, que se asocia a un mayor riesgo de infección persistente por VPH-18, de LIE-AG y de CC según reportes previos (19, 58), una asociación consistente para VPH-33 a favor de la persistencia, fue encontrada en esta población, y también con una mayor probabilidad de redetección de VPH-18 y redetección más tardía de VPH-58.

Asociado a un mayor riesgo de infección persistente por VPH-18 se ha reportado al haplotipo *DRB1*04:05-DQB1*03:02* (19), sin embargo, en este estudio, se evidenció que para VPH-16 se relaciona con una mayor probabilidad de depuración.

*DRB1*07-DQB1*03* se ha reportado como factor de riesgo para CC y LIE-AG (58). En este estudio no se encontraron asociaciones significativas para la depuración, con asociaciones diferentes con la redetección dependiendo del tipo de VPH.

El haplotipo *DRB1*08-DQB1*04* se asocia a un mayor riesgo de CC y LIE-AG (58); también se ha reportado que *DRB1*08:07-04:02* se asocia a un incremento en el riesgo de infección acumulada por VPH-16 y su persistencia a largo plazo (27). En este estudio, efectos diferentes tanto para depuración como redetección, se encontraron dependiendo de tipo de VPH y alelo particular. El alelo *DRB1*08:07* se ha encontrado sólo en población de sur América, identificado en poblaciones amerindias, principalmente de Brasil (105). En este

estudio, su asociación fue consistente en contra de la redetección de VPH-18 y -58, estando a favor de la depuración del primero.

*DRB1*11-DQB1*03* se ha reportado asociado a un menor riesgo de CC y LIE-AG (58), pero relacionado con un aumento del riesgo en amerindios y senegaleses (126). Los hallazgos encontrados en este estudio muestran que también existen efectos diferentes dependiendo del tipo de VPH, a favor de la depuración de VPH- 18 y en contra de la de -31 y -58, así como también para los efectos en la redetección.

Con un menor riesgo de persistencia se ha reportado la asociación del haplotipo *DRB1*11:02-DQB1*03:01* (27); en este estudio, fue significativa su asociación con menor probabilidad de depuración de VPH-31, con ocurrencia más tardía de redetección para VPH-58.

*DRB1*13-DQB1*06* se ha reportado asociado a un menor riesgo de CC (30, 126). Particularmente, para *DRB1*13:01-DQB1*06:03*, los mismos efectos se han encontrado en diferentes estudios (58, 109), aunque en la población de este estudio no mostró asociaciones significativas.

*DRB1*13:03-DQB1*03:01*, asociado con un menor riesgo de CC y LIE-AG (58), se encontró en este estudio, relacionado a favor de la depuración de VPH-45, mientras que se asoció a la persistencia de VPH-18, así como se relaciona con una redetección más tardía de VPH-45 y -58.

El haplotipo *DRB1*14:02-DQB1*03:01* se encontró asociado a una mayor probabilidad de depuración de VPH-18 y a una redetección más tardía de VPH-31, -45 y -58, consistente con los reportes previos que describen su asociación con un menor riesgo de CC en población amerindia (128), pero contrario a lo encontrado para la depuración de VPH-33.

En relación al haplotipo *DRB1*15:01:01-DQB1*06:02*, en población asiática disminuyó el riesgo de CC con infección por VPH-16 (125), sin embargo, en portadores de este haplotipo se ha reportado también un aumento de riesgo de desarrollar CC en población hispánica y amerindia (20, 58, 128). Estos alelos, de manera individual, se asocian con el desarrollo

de CC y el haplotipo afecta el riesgo de infecciones por VPH-16, LIE y CC, por lo que al estar asociado primariamente con la infección y con todos los estadios de las lesiones, se sugiere que está involucrado en si la infección persiste o no (20, 28). En población colombiana, no se encontraron asociaciones significativas.

Para *DRB1*15:03-DQB1*06:02* se encontraron resultados diferentes según el tipo de VPH, a favor de la depuración de VPH-16 y en contra de VPH-18, con una redetección más temprana de VPH-18 y más tardía para -45 y -58. Este haplotipo se ha reportado asociado a un mayor riesgo de CC y LIE-AG (58).

*DRB1*16-DQB1*05* se ha reportado asociado a un menor riesgo de CC y LIE-AG (58), sin embargo, en el presente estudio, los resultados fueron consistentes entre los diferentes tipos de VPH, encontrando que se asoció a favor de la persistencia de las infecciones por VPH-16, -18, -31 y -58; estando a favor de la redetección de VPH-16 y -18, y en contra de la redetección de -45 y -58.

La mayoría de los estudios que previamente se mencionaron, son estudios de casos y controles en donde se evaluó la asociación de las moléculas del HLA con el riesgo de lesiones preneoplásicas y CC (16, 17, 28, 30, 144, 145). Por lo cual, las comparaciones con los resultados de este estudio (que evaluó la asociación con la depuración/persistencia y redetección de la infección) se hacen teniendo en cuenta que el factor necesario para el desarrollo de LIE y CC es la persistencia de la infección viral; es así como las asociaciones que contribuyan a la depuración viral, indirectamente se relacionan con un menor riesgo de CC y viceversa, asociaciones en contra de la depuración, es decir a favor de la persistencia, se relacionan con un mayor riesgo de CC. Resultados consistentes con estudios de cohorte en donde se evaluó, además, la infección por VPH (no tipo-específica, únicamente para VPH-16 y -18) soportan estas inferencias y los resultados presentados (18-20, 27).

La respuesta inmune contra la infección por VPH es importante para la eliminación del virus y la interrupción de la historia natural del CC. Aquellas mujeres con los alelos/haplotipos que en este estudio se encontraron asociados de una manera negativa con la depuración (menor probabilidad u ocurrencia más tardía), es decir, que favorecen la persistencia viral, es probable que tengan una menor capacidad de presentación de

péptidos virales para la activación de la respuesta inmune. Por lo tanto, favorecen la persistencia y así aumentan el riesgo de desarrollar CC (4, 72).

De igual manera, aquellos alelos/haplotipos asociados a favor de la redetección (mayor probabilidad u ocurrencia más temprana), podría favorecer la replicación del VPH, debido a una menor capacidad de presentación antigénica, de tal manera que el número de copias virales supera el umbral de detección, resultando en la identificación viral por las técnicas de diagnóstico. Sin embargo, como se describió previamente, estas redetecciones podrían corresponder a nuevas infecciones o a reactivaciones de infecciones latentes, lo cual no pudo ser verificado para la población de este estudio (50). Estudios adicionales en la población de este estudio, permitirían ampliar el entendimiento de estos eventos de no detección-redetección, considerando variables adicionales como cambio en el número de compañeros sexuales a través del seguimiento y cambios en las cargas virales. Además, considerando el bajo número de eventos de redetección encontrados para cada tipo viral, es apropiado confirmar estos resultados en una muestra más grande, que permita también, realizar el análisis para VPH-33.

Se evidenció en esta población, con respecto a los haplotipos asociados con los eventos de interés, la existencia de un efecto conjunto que podría considerarse como el promedio del efecto individual de cada alelo, o como un efecto secundario a la posible interacción de los alelos (27, 30). Lo anterior, considerando que en algunos casos se encontraron haplotipos con efectos consistentes con lo encontrado para los alelos que los constituían (*DRB1*15:02:01G-DQB1*06:01:01G*); pero también, se encontraron haplotipos en donde los alelos que los constituían no mostraron asociaciones de manera independiente (*DRB1*04:07:01G -DQB1*03:02:01G* y *DRB1*11:04:01-DQB1*02:01:01G*, para depuración) o conformados por un alelo asociado y el otro no asociado de manera independiente (*DRB1*11:04:01G-DQB1*02:01:01G* y *DRB1*11:04:01G-DQB1*03:01:01G*, para redetección).

De manera adicional, las asociaciones descritas podrían tener impacto en la efectividad de vacunas y tratamientos futuros contra VPH, puesto que al contener segmentos sintéticos de los epítopes de VPH, mujeres con alelos y haplotipos de HLA particulares, muchos de los cuales se han descrito asociados a una presentación antigénica más o menos efectiva

(como por ejemplo asociación favorable y desfavorable con la depuración, respectivamente), presentarán diferencias en las respuestas a los esquemas de vacunación que también podrá cambiar según el tipo de VPH a la cual va dirigida (20).

En el estudio de la historia natural de las infecciones por VPH es complicado diferenciar una depuración verdadera de una no detección debida a una baja carga viral (infección latente), así como también se dificulta la identificación de nuevas infecciones, de aquellas con detección intermitente (por cargas virales fluctuantes) y de reactivación de infecciones latentes. Lo anterior, debido a que la mayoría de las mujeres al ingresar a los estudios ya han estado expuestas al virus (sexualmente activas por varios años) (147), además, las diferentes técnicas de detección de VPH cuentan con un umbral mínimo para positividad, lo que resulta en una limitante en la identificación de infecciones con bajas cargas virales; por otro lado, la dificultad para realizar seguimientos a un intervalo de tiempo estandarizado entre los diferentes estudios y el largo tiempo que puede tomar desde la infección por VPH hasta el desarrollo de CC, hacen que el estudio de la historia natural del CC sea dispendioso y no se tenga aún un consenso para llevar a cabo este tipo de estudios. Esto se ha tratado de controlar con estudios que han aportado conceptos claros para la ejecución de investigaciones que se ajusten a estos problemas (146, 147), siendo considerados para el desarrollo del presente trabajo. Particularmente, en el presente estudio, se consideraron las infecciones como prevalentes dada la dificultad de determinar cuáles de ellas eran incidentes, considerando lo descrito previamente.

Los resultados de las distribuciones alélicas y haplotípicas de HLA clase II reportados en este estudio deben analizarse a la luz de la población incluida, teniendo en cuenta el bajo número de muestra para algunas poblaciones (Chaparral) y además, que la población de estudio fue exclusivamente femenina, dado el objetivo principal del estudio relacionado con CC. Por otra parte, aunque se contó con un tamaño de muestra adecuado para la mayoría de los análisis, para algunos tipos de VPH dado el bajo número de eventos (depuración y redetección) algunos análisis no fueron llevados a cabo.

Cabe resaltar que existen muchas otras asociaciones con variantes genéticas que pueden conferir o no susceptibilidad al CC, que también podrían estar sujetas a la infección por tipos específicos de VPH y a la población de estudio, como lo son aquellos polimorfismos de las moléculas clase I.

Teniendo en cuenta que la identificación de los alelos de HLA y su distribución en una población permite una caracterización de la composición y evolución de una población determinada (106), el presente estudio aporta información relevante y útil para los programas de trasplante de órganos, en la medida que da una aproximación a la probabilidad de encontrar un donante compatible con los pacientes registrados en listas de espera (142, 143). De manera adicional, estos resultados son importantes al momento de evaluar la susceptibilidad genética de la población a una enfermedad en particular (86, 88).

Se han descrito asociaciones de polimorfismos HLA con más de 100 fenotipos, incluyendo enfermedades autoinmunes (86), infecciosas (88, 89), neuropsiquiátricas (90, 91), oncológicas (92, 124) y eventos adversos a medicamentos (150). Para los alelos y haplotipos más frecuentes en la población de este estudio (Tablas 9-4, 9-5 y 9-7), se han reportado diferentes asociaciones, con algunas variaciones según las poblaciones específicas (151, 152), entre estas: *DRB1*04:07* con escleroderma renal (153), *DRB1*07:01* con hipersensibilidad a la asparaginasa (154), *DRB1*03:01* con enfermedad de Graves (155), *DRB1*16:02* con arteritis de Takayasu (156), *DQB1*03:02* y *DQB1*02:01* con enfermedad celiaca, *DQB1*03:01* con eritema multiforme, y *DQB1*06:02* con esclerosis múltiple y narcolepsia (157). Además, 2 de los 54 alelos *DRB1* identificados (15:01 y 11:01) se encuentran reportados en ClinVar como variantes con significado clínico, como factores de riesgo para esclerosis múltiple y sarcoidosis, respectivamente (158, 159).

Respecto a los haplotipos encontrados en el estudio, la asociación entre *DRB1*03-DQB1*02* y enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, enfermedad de Addison, diabetes mellitus tipo 1 y lupus eritematoso sistémico, ha sido descrita; así como para *DRB1*04-DQB1*03* con tiroiditis de Hashimoto y diabetes mellitus tipo 1; *DRB1*07-DQB1*02* con tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves y, *DRB1*15-DQB1*06* con esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y diabetes mellitus tipo 1 (151).

Considerando lo anterior, la identificación de los alelos de HLA es una herramienta valiosa para la orientación de la práctica clínica hacia la medicina personalizada, en este caso, para el cáncer de cérvix.

Para Colombia, este estudio reporta las frecuencias alélicas y haplotípicas para los *loci* de clase II empleando técnicas de nueva generación, que brindan una mayor precisión en los resultados, en una población autorreconocida como mestiza, teniendo en cuenta las distancias moleculares entre alelos en términos de diferencias nucleotídicas y la variación molecular debido a sustituciones sinónimas en regiones codificantes. Así mismo, se reportan los primeros resultados de alelos y haplotipos asociados con la depuración/persistencia y redetección de cada uno de los 6 tipos de VPH más prevalentes en la población colombiana.

Con lo anterior, no solo se aporta información relevante para futuros estudios relacionados con las asociaciones del sistema HLA con enfermedades específicas y para estudios en el campo de la antropología, sino también, para que se comprenda la importancia del componente genético en la historia natural del CC, que no sólo influye en la susceptibilidad de desarrollar o no la patología, sino probablemente también, en la respuesta a medidas de prevención y tratamiento. Finalmente, los resultados obtenidos permiten construir las bases de análisis que permitirán a futuro evaluar el impacto y la eficacia de las vacunas profilácticas de VPH que actualmente se comercializan en nuestro país.

11. Conclusiones

En este estudio se identificaron los alelos y haplotipos HLA relacionados con la depuración, persistencia y redetección de los tipos de VPH-AR. Las asociaciones encontradas fueron específicas de los tipos de VPH-AR, encontrándose que así como un alelo/ haplotipo estuvo asociado manera positiva con la depuración/redetección para un tipo viral, también estuvo asociado de manera negativa con el evento para otro tipo de VPH-AR.

Asociaciones consistentes entre las moléculas del HLA con el desarrollo de CC o la infección por VPH, ya reconocidas en diferentes poblaciones, fueron demostradas en la población colombiana. Sin embargo, muchas otras asociaciones son nuevas, explicadas en parte por el uso de la técnica NGS para la tipificación de HLA, la mayor variabilidad obtenida gracias a esta técnica, la evaluación de la asociación con un desenlace poco empleado en los estudios (redetección) y el análisis por tipo de VPH específico que fue realizado. Además, se encontraron asociaciones contrarias a lo ya reportado, reafirmando que la asociación varía también, según la población analizada.

De manera adicional, se observó consistencia en el efecto encontrado para algunos alelos de manera independiente al configurar los haplotipos, como también modificación del efecto cuando se encuentran en conjunto alelos asociados y no asociados, o con asociaciones en diferente dirección, sugiriendo la existencia de un efecto conjunto que podría considerarse como el promedio del efecto individual de cada alelo, o como un efecto secundario a la posible interacción de los alelos.

Este estudio permitió identificar una mayor diversidad genética para los genes HLA *DRB1* y *DQB1* (principalmente para *DRB1*) en comparación a los reportes previos en población colombiana.

Se encontraron frecuencias alélicas y haplotípicas similares a las previamente reportadas con técnicas de menor resolución de tipificación, con una distribución diferencial a nivel intra- e interpoblacional. En esta población se identificaron alelos y haplotipos previamente reconocidos para diferentes grupos étnicos, denotando la mezcla racial existente en la población colombiana.

Variaciones en las prevalencias tipo-específicas fueron encontradas a través del seguimiento, reflejando los eventos de depuración y redetección descritos para cada uno de los tipos de VPH-AR.

La tasa de depuración de las infecciones, así como la de redetección, son específicas del tipo de VPH que esté causando la infección. VPH-18 y -31 mostraron tasas de depuración menores durante el desarrollo del estudio, es decir, una mayor persistencia de la infección. Los tipos VPH-16 y -33 presentaron las tasas más altas de depuración, a pesar de esto, la mitad de las infecciones por VPH-16 que se negativizan, son redetectadas, mientras que para VPH-33, la proporción y tasa de redetección fue la menor. Las mayores tasas de redetección fueron para VPH-18 y -31.

Diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las variables sociodemográficas, factores de riesgo y hallazgos cervicales se encontraron específicas para cada tipo de VPH: origen (VPH-33, -45 y -58), método de planificación (VPH -33), abortos previos (VPH -18), antecedente de ITS (VPH -45), hallazgos cervicales (VPH -18) y niveles de carga viral (VPH -16, -33 y -45).

Diferencias significativas se encontraron en las distribuciones de alelos y haplotipos de acuerdo al estado de la infección (depuración, persistencia y redetección). Se encontró un mayor número de alelos en eventos de persistencia (7 alelos), mientras que los haplotipos, fueron más frecuentes en eventos de depuración (7 haplotipos).

12. Productos

12.1 Generación de nuevo conocimiento

Tipo de Producto	Resultado Esperado	Indicador	Beneficiario	Medio de verificación
Artículo	Artículos de investigación A1	Número de artículos sometidos (1)	Comunidad académica y científica, de carácter nacional e internacional	Artículo sometido

12.2 Formación de recurso humano

Tipo de Producto	Resultado Esperado	Indicador	Beneficiario
Formación estudiante de Maestría	Formación culminada del estudiante de maestría en el marco del proyecto	Número de estudiantes de maestría (1)	Luisa Fernanda Del Río Ospina

13. Perspectivas

Resulta relevante analizar los epítopes compartidos entre las moléculas del HLA que mostraron asociaciones significativas con los desenlaces evaluados (depuración/persistencia y redetección) para dar una aproximación molecular que explique dichas asociaciones.

La identificación de los epítopes presentados por los alelos asociados a los eventos de infección podrá determinar nuevos péptidos con características inmunodominantes, que se puedan estudiar como opción en estrategias terapéuticas.

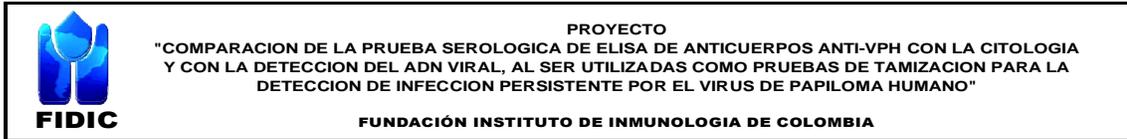
Análisis con un mayor número de muestras probablemente permitiría incrementar la cantidad de eventos de depuración y redetección para cada uno de los tipos de VPH, así sería posible realizar análisis de redetección dependiendo de la depuración o no de las primeras infecciones.

Estudios adicionales, dado el poco conocimiento que se tiene, acerca de la redetección de VPH que permitan identificar situaciones de infecciones nuevas o reactivación de infecciones latentes, permitirían conocer la proporción esperada para cada una de estas situaciones, así como también los posibles factores relacionados a cada una de ellas. Es importante para estos estudios, tener en cuenta las diferencias tipo-específicas en los comportamientos de las infecciones durante el seguimiento y el posible cambio a través del tiempo de variables como número de compañeros sexuales, con el uso de técnicas como secuenciación que permitan identificar variaciones en las secuencias de los tipos en la primera infección y en las redetecciones.

14. Anexos

A. Consentimiento informado estudio multicéntrico

Participante N:



Solo ingresará al estudio previo a la firma de este consentimiento informado. Se le recuerda que su participación es totalmente voluntaria.

El virus de papiloma humano o VPH causa el **cáncer de útero**.

Es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres del mundo y el primero en países en vías de desarrollo como el nuestro.

Su participación en este estudio es una generosa contribución al desarrollo de la ciencia y a la mejoría de la salud de nuestros semejantes, así como su propio beneficio.

Procedimientos a seguir

Si usted está de acuerdo en participar en este estudio, previa evaluación médica, se le solicitará la donación de una (1) muestra de sangre de 5 cc y una (1) muestra citológica cervicovaginal para análisis de ADN viral que se tomara en el momento de realizar la colposcopia.

Período de participación

Tiempo necesario para la toma de la muestra de sangre (Aproximadamente 5 minutos).

Riesgos

Este estudio se considera de bajo riesgo. El volumen de sangre por individuo es mínimo (5cc). Se puede tener algo de dolor o enrojecimiento en el área de la veno-punción y en raras ocasiones se presenta sensación de mareo de la que se recupera espontáneamente. La toma de la muestra cervical no presenta molestias adicionales a la colposcopia.

Beneficios

Usted recibirá a través de su servicio de salud, el resultado de laboratorio de la seropositividad o no para el **Virus del Papiloma Humano**. Esto ayudará a su médico tratante para la toma de decisión en su caso particular. Además significa un nuevo conocimiento acerca de los mecanismos de defensa del ser humano contra la infección por **Virus del Papiloma Humano** y hace parte del proceso de evaluación de la prueba que podría, en el futuro, ser la base para el desarrollo de métodos de diagnóstico más precisos y posibles vacunas.

Confidencialidad

Su nombre no será usado en ningún informe de este estudio.

Hallazgos nuevos de importancia para su salud

Cualquier información adicional e importante encontrada durante el periodo de duración del estudio, que pudiese resultar importante para su salud, le será comunicada inmediatamente.

IMPORTANTE: Si existe alguna parte de este documento que no entienda, por favor pregunte a uno de los investigadores antes de firmar.

Por medio de la presente constancia, en pleno y normal uso de mis facultades mentales, otorgo en forma libre mi consentimiento a la FUNDACIÓN INSTITUTO DE INMUNOLOGIA DE COLOMBIA para que me sea practicada la prueba de tamizaje para la detección de anticuerpos contra el virus del papiloma humano (VPH), mediante la técnica ELISA.

Declaro que se me ha suministrado información sobre la prueba y aspectos concernientes a la infección por el VPH, dentro del desarrollo de un trabajo de investigación que busca detectar este virus en la muestra de mi sangre que se toma cuando la citología vaginal presenta resultados anormales para recibir posteriormente las indicaciones que se requieran en el manejo de esta infección.

La información acerca del resultado de esta prueba se maneja con confidencialidad por parte del equipo de salud que participa de la investigación.

Soy consciente que la sangre que donaré y la colaboración que prestaré, será utilizada con fines de investigación solamente y que nadie obtendrá ningún tipo de lucro con ellas. Soy también consciente que mi participación en este estudio no representa ningún peligro para mi salud y que el procedimiento para la toma de la muestra es seguro.

Nombre: _____ I identificación _____

Dirección: _____

Lugar y fecha: _____

Testigo1 _____

Firma e identificación del testigo:

Parentesco con Relación con el sujeto de investigación _____

Testigo2 _____

Firma e identificación del testigo:

Parentesco con Relación con el sujeto de investigación _____

BOGOTA, _____

B. Cuestionario



PROYECTO
"COMPARACION DE LA PRUEBA SEROLOGICA DE ELISA DE ANTICUERPOS ANTI-VPH CON LA CITOLOGIA Y CON LA DETECCION DEL ADN VIRAL, AL SER UTILIZADAS COMO PRUEBAS DE TAMIZACION PARA LA DETECCION DE INFECCION PERSISTENTE POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO"

FUNDACIÓN INSTITUTO DE INMUNOLOGÍA DE COLOMBIA

1. Fecha		2. Ciudad:		3. Participante N°:	
4. Nombres y Apellidos:				5. Cédula:	
6. Dirección de residencia habitual			7. Teléfono Fijo:		8. Teléfono Celular:
9. Ha pensado cambiar de residencia en los próximos dos años: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No					
10. Esta dispuesta a continuar un seguimiento clínico cada seis meses durante dos años: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No					
11. Fecha de Nacimiento:D/M/A			12. Edad:		13. Con cuántas personas de su familia vive:
14. Cuanto promedian sus ingresos mensuales:		15. Nivel de escolaridad: <input type="checkbox"/> Analfabeta <input type="checkbox"/> Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> Técnica <input type="checkbox"/> Universitaria			
16. Raza: <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Blanca <input type="checkbox"/> Mestiza <input type="checkbox"/> Otra: Cual : _____					
17. Estado civil: <input type="checkbox"/> Soltera <input type="checkbox"/> Unión libre <input type="checkbox"/> Casada <input type="checkbox"/> Separada <input type="checkbox"/> Viuda					
18. Ha fumado alguna vez:	<input type="checkbox"/> Si	19. Hace cuanto tiempo fuma? <input type="checkbox"/> Menos 1 año <input type="checkbox"/> Mas de 3 años		21. Cuantos cigarrillos fuma al día: <input type="checkbox"/> 1 - 5 <input type="checkbox"/> 10 - 20	
	<input type="checkbox"/> No	20. Actualmente Fuma: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si		22. Cuando fumó, por cuanto tiempo lo hizo: <input type="checkbox"/> Menos 1 año <input type="checkbox"/> 1 a 3 años <input type="checkbox"/> Mas de 3 años	
23. Ha tenido relaciones sexuales: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		24. Edad primera relación sexual:		25. Vida sexual activa: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
26. N° de compañeros sexuales: <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> Mas de 3					
27. Cual es su método más frecuente de planificación, usado en los últimos 5 años: <input type="checkbox"/> 1. Sin Método <input type="checkbox"/> 2. D.I.U <input type="checkbox"/> 3. Ant orales <input type="checkbox"/> 4. Inyectables <input type="checkbox"/> 5. Condón <input type="checkbox"/> 6. Cirugía <input type="checkbox"/> 7. Norplant o Jadell <input type="checkbox"/> 8. Otro Cual: _____					
28. Gestaciones: _____ Partos: _____ Vivos: _____ Abortos: _____			<input type="checkbox"/> Embarazo <input type="checkbox"/> Menopausia		
29. Alguna vez ha tenido infección de transmisión sexual por: <input type="checkbox"/> 1. Vaginitis <input type="checkbox"/> 2. Chlamydia <input type="checkbox"/> 3. VPH Cervical <input type="checkbox"/> 4. Trichomona <input type="checkbox"/> 5. Gonorrea <input type="checkbox"/> 6. HIV <input type="checkbox"/> 7. Sífilis <input type="checkbox"/> 8. Ninguna <input type="checkbox"/> 9. Otra Cual: _____					
30. Citologías previas: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Primera vez		31. Fecha última citología. D/M/A		Resultado: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Anormal	
32. Alguna vez le practicaron: <input type="checkbox"/> Conización del Cuello Uterino <input type="checkbox"/> Radioterapia <input type="checkbox"/> Crioterapia <input type="checkbox"/> Cauterización del Cuello Uterino <input type="checkbox"/> Histerectomía <input type="checkbox"/> Biopsia <input type="checkbox"/> Ninguna					
33. Citología compatible con: <input type="checkbox"/> 0. ASC-US <input type="checkbox"/> 4. Lesión intraepitelial escamosa de Alto grado (LEI AG) <input type="checkbox"/> 1. ASC-H <input type="checkbox"/> 5. Cáncer: _____ <input type="checkbox"/> 2. AGC (Atipias de células glandulares) <input type="checkbox"/> 6. Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad <input type="checkbox"/> 3. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LEI BG) <input type="checkbox"/> 7. Muestra Insatisfactoria					
34. Colposcopia: <input type="checkbox"/> Satisfactoria <input type="checkbox"/> Insatisfactoria <input type="checkbox"/> 0. Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad <input type="checkbox"/> 3. Lesión intraepitelial escamosa de Alto grado (LEI AG) <input type="checkbox"/> 1. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LEI BG) <input type="checkbox"/> 4. Cáncer: _____					
35. Biopsia: <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 0. Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad <input type="checkbox"/> 2. Lesión intraepitelial escamosa de Alto grado (LEI AG) <input type="checkbox"/> 1. Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LEI BG) <input type="checkbox"/> 3. Cáncer: _____					
Observaciones:					
Firma del Responsable: _____					

C. Aprobación Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia



ACTA DE EVALUACIÓN: N°. 004-067-18
Fecha: 27 de febrero de 2018

Nombre completo del proyecto: "ASOCIACIÓN DE LOS ALELOS DE HLA CON LA PERSISTENCIA, DEPURACIÓN Y REINFECCIÓN POR TIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DE ALTO RIESGO".

Versión número: 02

Sometido por: la estudiante Luisa Fernanda del Río Ospina

Dirigido por: los profesores Sandra Milena Camargo Pinzón y Manuel Alfonso Patarroyo

Presentado por: el profesor Juan José Yunis Londoño, Coordinador Académico

Departamento o Sección: Maestría en Genética Humana de la Facultad de Medicina

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 27 de febrero de 2018

EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACION DE LA FACULTAD DE MEDICINA. Se constituyó mediante la Resolución 152, (Acta No. 43 del 5 de diciembre de 1996) actualizado mediante resolución 008 (acta 03 de 27 de enero de 2011), de Consejo de Facultad el Comité de Ética de Investigación, el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2000; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de los sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

- ✓ Carta de presentación del proyecto generada por la unidad básica o el departamento.
- ✓ Copia de la evaluación de los jurados o pares académicos que evaluaron y aprobaron el trabajo).
- ✓ Copia del proyecto completo de investigación,
- ✓ Dos resúmenes ejecutivos
- ✓ Dos copias del consentimiento informado (en español y cuando la investigación lo amerite).
- ✓ Hojas de vida resumidas de los investigadores y coinvestigadores del proyecto.
- ✓ Consideraciones éticas según resolución 8430 Ministerio de Salud.
- ✓ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica).

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por los siguientes miembros del Comité:

- | | | |
|---|--------------------------------|---|
| 1 | Amador Luis Roberto | Departamento de Patología |
| 2 | Arteaga Díaz Clara Eugenia | Pensionada Dpto. de Morfología |
| 3 | Díaz Cruz Luz Amparo | Departamento de Obstetricia y Ginecología |
| 4 | Duarte Gutiérrez Liz Marcela | Asesora Jurídica Facultad de Medicina |
| 5 | Duarte Torres Silvia Cristina | Departamento de Ocupación Humana |
| 6 | Guerrero Fonseca Carlos Arturo | Presidente Comité de Ética / Dpto. de Ciencias Fisiológicas |
| 7 | Parra Pineda Mario Orlando | Departamento de Obstetricia y Ginecología |



Comité de Ética
Facultad de
Medicina
Sede Bogotá



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

3. El Comité consideró que el presente estudio:

- a. Es válido desde el punto vista ético. La investigación involucra un riesgo igual al promedio para los sujetos que participan en ella. La investigación se ajusta a los estándares de la buena práctica clínica.
- b. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas

4. El Comité informará inmediatamente a las directivas institucionales:

- a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

5. El Comité informará inmediatamente a las directivas, toda información que reciba acerca de:

- a. Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité

6. Cuando el proyecto sea aprobado, será por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de aprobación.

7. El Investigador principal deberá:

- a. Informar de cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del COMITÉ DE ÉTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA) excepto cuando sean necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación.
- b. Avisar de cualquier situación imprevista que se considere implica algún signo de riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c. Informar de cualquier evento adverso serio de algún paciente, comunicando la situación al secretario y al presidente del Comité de Ética), de acuerdo con la normatividad que el INVIMA ha generado a este respecto.
- d. Poner en conocimiento del comité toda información nueva importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo/beneficio de los sujetos participantes.
- e. Comunicar cualquier decisión tomada por otros comités con respecto a la investigación que se lleva a cabo.
- f. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- g. Presentar a este comité un informe cuando haya transcurrido un año, contado a partir de la aprobación del proyecto. Los proyectos con duración mayor a un año, serán reevaluados a partir del informe de avance integrado.
- h. Todos los proyectos deben entregar al finalizar un informe final de cierre del estudio, este cierre puede ser el informe final en formato completo o en formato de resumen de cierre de estudio, firmado por el investigador responsable del estudio.

8. Observaciones:

El comité considera que el proyecto de investigación no presenta dilemas éticos por lo tanto emite **Concepto Aprobatorio**.

Nombre: **CARLOS ARTURO GUERRERO FONSECA**

Título: PhD Doctorado en Bioquímica, MSc. en Farmacología y MSc. en Genética Humana

Cargo: Presidente Comité de Ética

[Página 2/2]
Elaboró Jeannette Pineda A.

Carrera 30 N°, 45-03
FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471- 1 piso, Of. 136
Conmutador: (57) (1) 316 5000 ext. 15167
Bogotá, Colombia
eticasalud_fmbog@unal.edu.co

Patrimonio
de todos
los colombianos

D. Frecuencia de alelos HLA-*DRB1* incluidos dentro de los alelos primarios con código G y NMDP, en la población del estudio (n=274)

<i>DRB1</i>		Alelos incluidos	No. observado	%
NMDP	G			
01:AETTD	01:01:01G	01:01:01/01:50/01:67	4	0,73
01:APHCF	01:01:01G	01:01:01/01:50/01:67/01:77	11	2,01
01:AWFDC	01:01:01G	01:01:01/01:50/01:67/01:77/01:82	4	0,73
01:DDAR	01:02:01G	01:02:01/01:02:13/01:83	5	0,91
03:ANAJD	03:01:01G	03:01:01/01:03:01:01:02/03:01:08/03:124/03:132	5	0,91
03:ASXKS	03:01:01G	03:01:01/01:03:01:01:02/03:01:01:03/03:01:08/03:01:26/03:124/03:132/03:137	25	4,56
04:01:01	04:01:01G	04:01:01/01:04:01:01:02	1	0,18
04:06	04:06:01G	04:06:01/04:06:02	1	0,18
04:AHTPR	04:10:01G	04:10:01/04:10:03/04:201	2	0,36
04:ASXKT	04:03:01G	04:03:01/01:04:03:01:02/04:218	8	1,46
04:HTWY	04:07:01G	04:07:01/01:04:07:01:02/04:92	72	13,14
07:AYSFN	07:01:01G	07:01:01/01:07:01:01:02/07:01:01:03/07:01:18/07:01:21/07:34/07:72/07:79/07:81	10	1,82
07:FKP	07:01:01G	07:01:01/01:07:01:01:02/07:01:01:03/07:01:18/07:34	5	0,91
07:JDKZ	07:01:01G	07:01:01/01:07:01:01:02/07:01:01:03/07:01:18/07:01:21/07:34/07:72	28	5,11
08:02:01	08:02:01G	08:02:01/01:08:02:01:02	7	1,28
08:BWPS	08:01:01G	08:01:01/08:77	5	0,91
09:CTZ	09:01:02G	09:01:02/09:21	5	0,91
10:01:01	10:01:01G	10:01:01/01:10:01:01:02	3	0,55
10:CJB	10:01:01G	10:01:01/01:10:01:01:02/10:19	7	1,28
11:AMFTT	11:04:01G	11:04:01/11:04:15/11:198	13	2,37

114 Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

<i>DRB1</i>		Alelos incluidos	No. observado	%
NMDP	G			
11:CTPB	11:01:01G	11:01:01:01/11:01:01:02/11:01:01:03/11:01:01:04/11:01:08/11:01:29/11:97	12	2,19
12:AYTDJ	12:01:01G	12:01:01:01/12:01:01:02/12:01:01:03/12:01:01:04/12:01:01:05/12:06/12:10/12:17/12:68	1	0,18
12:DUKV	12:01:01G	12:01:01:01/12:01:01:02/12:01:01:03/12:06/12:10/12:17	4	0,73
13:AATZG	13:03:01G	13:03:01/13:227	3	0,55
13:ADPGE	13:01:01G	13:01:01/13:117/13:190	1	0,18
13:AHTPS	13:02:01G	13:02:01/13:208	9	1,64
13:ANAJE	13:01:01G	13:01:01:01/13:01:01:02/13:117/13:190/13:215	3	0,55
13:AUKJE	13:01:01G	13:01:01:01/13:01:01:02/13:01:17/13:01:18/13:117/13:190/13:215/13:233	25	4,56
13:AUKJF	13:02:01G	13:02:01/13:208/13:236	10	1,82
13:AWFDF	13:02:01G	13:02:01:01/13:02:01:02/13:02:01:03/13:208/13:236/13:239	4	0,73
14:02:01	14:02:01G	14:02:01:01/14:02:01:02	8	1,46
14:BCAD	14:01:01G	14:01:01/14:54:01/14:54:06	8	1,46
15:01	15:01:01G	15:01:01:01/15:01:01:02/15:01:01:03/15:01:01:04/15:01:17	6	1,09
15:02:01	15:02:01G	15:02:01:01/15:02:01:02	1	0,18
15:03:01	15:03:01G	15:03:01:01/15:03:01:02	3	0,55
15:AMKZA	15:02:01G	15:02:01:01/15:02:01:02/15:02:01:03/15:140	4	0,73
15:AUKJG	15:01:01G	15:01:01:01/15:01:01:02/15:01:01:03/15:01:01:04/15:01:01:05/15:01:17/15:01:32/15:141/15:145/15:146	32	5,84
16:02:01	16:02:01G	16:02:01:01/16:02:01:02/16:02:01:03	29	5,29
			384	70,07

NMDP: National Marrow Donor Program, HLA: *Human Leukocyte Antigen*, *DRB1*: *DR beta 1*

E. Frecuencia de alelos HLA-DQB1 incluidos dentro de los alelos primarios con código G y NMDP, en la población del estudio (n=274)

DQB1		Included Alleles	No. observado	%
NMDP	G			
02:AUKJB	02:01:01G	02:01:01/02:01:08/02:02:01/01:01/02:02:01:02/02:02:02/02:02:03/02:04/02:06/02:09/02:10/02:48/02:59/02:64/02:79/02:80/02:81/02:82/02:89	61	11,13
02:BCZHZ	02:01:01G	02:01:01/02:01:08/02:02:01:01/02:02:01:02/02:02:01:03/02:02:01:04/02:02:02/02:02:03/02:02:05/02:04/02:06/02:09/02:10/02:48/02:59/02:64/02:79/02:80/02:81/02:82/02:89/02:96N/02:97/02:98/02:99/02:102	13	2,37
03:ASXKF	03:01:01G	03:01:01:01/03:01:01:02/03:01:01:03/03:01:01:04/03:01:01:05/03:01:04/03:01:05/03:01:09/03:01:10/03:01:11/03:01:12/03:01:20/03:01:26/03:01:31/03:01:35/03:01:36/03:09/03:19:01/03:21/03:22/03:24/03:29/03:35/03:42/03:49/03:50/03:51/03:84N/03:94/03:115/03:116/03:164/03:165/03:169/03:182/03:191/03:196/03:198/03:206/03:241/03:243/03:246/03:253	86	15,69
03:ASXKH	03:03:02G	03:03:02:01/03:03:02:02/03:03:02:03/03:03:02:04/03:03:02:05/03:03:04/03:03:09/03:03:10/03:03:14/03:31/03:33/03:39/03:43/03:79/03:87/03:88/03:89/03:91Q/03:96/03:97/03:98/03:117/03:222/03:248/03:249	8	1,46
03:AUKJC	03:02:01G	03:02:01:01/03:02:01:02/03:02:09/03:02:12/03:02:21/03:02:24/03:32/03:85/03:190/03:245/03:247/03:251/03:263	108	19,71
03:AWFCW	03:01:01G	03:01:01:01/03:01:01:02/03:01:01:03/03:01:01:04/03:01:01:05/03:01:01:06/03:01:01:07/03:01:01:08/03:01:01:09/03:01:01:10/03:01:01:11/03:01:01:12/03:01:01:14/03:01:01:15/03:01:01:16/03:01:01:17/03:01:01:18/03:01:01:19/03:01:04/03:01:05/03:01:09/03:01:10/03:01:11/03:01:12/03:01:20/03:01:26/03:01:31/03:01:35/03:01:36/03:01:39/03:09/03:19:01/03:21/03:22/03:24/03:29/03:35/03:42/03:49/03:50/03:51/03:84N/03:94/03:115/03:116/03:164/03:165/03:169/03:182/03:191/03:196/03:198/03:206/03:241/03:243/03:246/03:253/03:264/03:266	24	4,38
03:AWFCX	03:02:01G	03:02:01:01/03:02:01:02/03:02:01:03/03:02:01:04/03:02:01:05/03:02:01:06/03:02:09/03:02:12/03:02:21/03:02:24/03:02:25/03:02:26/03:32/03:85/03:190/03:245/03:247/03:251/03:263/03:265	16	2,92
04:AWFCY	04:02:01G	04:02:01:01/04:02:01:04/04:02:01:05/04:02:01:06/04:02:01:07/04:02:10/04:02:12/04:02:13/04:02:14/04:13/04:23/04:39/04:41N	11	2,01
04:UPSA	04:02:01G	04:02:01:01/04:02:01:02/04:02:01:03/04:02:10/04:02:12/04:13/04:23/04:39	45	8,21
05:AHTPK	05:03:01G	05:03:01:01/05:03:01:02/05:03:03/05:03:04/05:03:09/05:08/05:10/05:41N/05:42/05:56/05:78/05:96/05:108	8	1,46
05:ASXKK	05:02:01G	05:02:01/05:02:03/05:02:07/05:02:11/05:14/05:17/05:35/05:36/05:37/05:46/05:47/05:57/05:87Q/05:90N/05:102/05:106/05:136	10	1,82

116 Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

<i>DQB1</i>		Included Alleles	No. observado	%
NMDP	G			
05:AUKJD	05:01:01G	05:01:01:01/05:01:01:02/05:01:01:03/05:01:21/05:01:22/05:01:23/05:18/05:27/05:31/05:32/05:45/05:84/05:103/05:104/05:107/05:133/05:137/05:139/05:144	50	9,12
05:AWFDA	05:03:01G	05:03:01:01/05:03:01:02/05:03:01:03/05:03:03/05:03:04/05:03:09/05:08/05:10/05:41N/05:42/05:56/05:78/05:96/05:108/05:149	1	0,18
05:BCZJB	05:01:01G	05:01:01:01/05:01:01:02/05:01:01:03/05:01:01:04/05:01:01:05/05:01:21/05:01:22/05:01:23/05:01:24/05:18/05:27/05:31/05:32/05:45/05:84/05:103/05:104/05:107/05:133/05:137/05:139/05:144/05:148/05:150/05:152/05:155	12	2,19
06:AHTPP	06:09:01G	06:09:01:01/06:09:01:02/06:88/06:189	14	2,55
06:ANAJC	06:01:01G	06:01:01/06:01:03/06:01:05/06:01:06/06:01:09/06:01:10/06:01:11/06:01:15/06:102N/06:103/06:104/06:105/06:108/06:205	3	0,55
06:ASXKN	06:02:01G	06:02:01:01/06:02:01:02/06:02:01:03/06:02:12/06:02:23/06:02:26/06:47/06:84/06:109/06:111/06:116/06:117/06:127/06:188/06:200/06:216N/06:219/06:224/06:225/06:226/06:227/06:228	26	4,74
06:ASXKP	06:03:01G	06:03:01:01/06:03:01:02/06:03:21/06:03:22/06:03:23/06:03:24/06:03:27/06:41/06:44/06:110/06:185/06:187/06:218/06:221/06:223	30	5,47
06:ASXKR	06:04:01G	06:04:01/06:34/06:36/06:38/06:39/06:52/06:86/06:217	8	1,46
06:AWFDB	06:02:01G	06:02:01:01/06:02:01:02/06:02:01:03/06:02:01:04/06:02:12/06:02:23/06:02:26/06:02:27/06:02:28/06:47/06:84/06:109/06:111/06:116/06:117/06:127/06:188/06:200/06:216N/06:219/06:224/06:225/06:226/06:227/06:228/06:237/06:240	11	2,01
06:BCZJC	06:01:01G	06:01:01:01/06:01:01:02/06:01:03/06:01:05/06:01:06/06:01:09/06:01:10/06:01:11/06:01:15/06:102N/06:103/06:104/06:105/06:108/06:205/06:243	2	0,36
			547	99,82

NMDP: National Marrow Donor Program, HLA: *Human Leukocyte Antigen*, *DQB1*: *DQ beta 1*

F. Frecuencia de genotipos HLA-*DRB1* presentes en menos del 2 % de la población del estudio (n=274)

Genotipo <i>DRB1</i>	No. observado	%
01,01	2	0,73
01,03	1	0,36
01,07	4	1,46
01,08	4	1,46
01,10	2	0,73
01,11	4	1,46
01,14	1	0,36
01,16	1	0,36
03,03	1	0,36
03,07	5	1,82
03,08	1	0,36
03,11	1	0,36
03,13	2	0,73
03,14	3	1,09
03,16	2	0,73
04,10	4	1,46
04,12	4	1,46
07,07	1	0,36
07,08	4	1,46
07,09	1	0,36
07,10	1	0,36
07,11	2	0,73
07,13	4	1,46
07,14	4	1,46
07,15	3	1,09
07,16	2	0,73
08,08	4	1,46
08,11	3	1,09
08,14	3	1,09
08,15	2	0,73
09,10	1	0,36
09,12	1	0,36

Genotipo DRB1	No. observado	%
09,15	1	0,36
09,16	1	0,36
10,13	1	0,36
10,15	1	0,36
11,11	2	0,73
11,13	5	1,82
11,14	2	0,73
11,15	4	1,46
11,16	1	0,36
13,13	1	0,36
13,15	5	1,82
13,16	5	1,82
14,14	1	0,36
14,15	1	0,36
14,16	3	1,09
15,15	2	0,73
16,16	2	0,73
Total	116	42,34

HLA: *Human Leukocyte Antigen*
DRB1: *DR beta 1*

G. Distribución de variables demográficas, factores de riesgo y hallazgos cervicales de acuerdo a la depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para VPH-16, -18 y -31

Característica	VPH-16 (n=328)								VPH-18 (n=300)								VPH-31 (n=316)							
	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p			
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%				
Edad, años																								
≤30	19	43,18	8	18,18	17	38,64	0,343	13	28,89	13	28,89	19	42,22	0,216	10	21,28	22	46,81	15	31,91	0,262			
31-45	48	32,43	19	12,84	81	54,73		30	21,90	46	33,58	61	44,53		33	23,74	41	29,50	65	46,76				
>45	52	38,24	22	16,18	62	45,59		23	19,49	53	44,92	42	35,59		31	23,85	41	31,54	58	44,62				
Origen																								
Chaparral	3	42,86	1	14,29	3	42,86	0,058	2	25,00	2	25,00	4	50,00	0,771	1	14,29	3	42,86	0	42,86	0,292			
Bogotá	23	25,00	19	20,65	50	54,35		18	22,22	34	41,98	29	35,80		29	28,16	26	25,24	0	46,60				
Girardot	93	40,61	29	12,66	107	46,72		46	21,80	76	36,02	89	42,18		44	21,36	75	36,41	87	42,23				
Etnia																								
Afrodescendiente	3	42,86	0	0,00	4	57,14	0,884	1	25,00	2	50,00	1	25,00	0,933	2	33,33	1	16,67	3	50,00	0,722			
Mestiza	116	36,25	49	15,31	155	48,44		65	22,03	110	37,29	120	40,68		71	23,05	103	33,44	134	43,51				
Indígena	0	0,00	0	0,00	1	100,00		0	0,00	0	0,00	1	100,00		1	50,00	0	0,00	1	50,00				
Fuma																								
No	90	36,44	35	14,17	122	49,39	0,787	46	20,09	86	37,55	97	42,36	0,316	55	23,11	81	34,03	102	42,86	0,758			
Sí	29	35,80	14	17,28	38	46,91		20	28,17	26	36,62	25	35,21		19	24,36	23	29,49	36	46,15				
Edad primera relación sexual, años																								
≤18	70	36,27	33	17,10	90	46,63	0,385	36	20,45	68	38,64	72	40,91	0,718	41	22,53	66	36,26	75	41,21	0,332			
>18	49	36,30	16	11,85	70	51,85		30	24,19	44	35,48	50	40,32		33	24,63	38	28,36	63	47,01				

120 Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

Característica	VPH-16 (n=328)								VPH-18 (n=300)								VPH-31 (n=316)							
	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p			
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%				
Número de compañeros sexuales																								
1	50	35,71	25	17,86	65	46,43	0,363	29	21,64	52	38,81	53	39,55	0,907	33	24,26	50	36,76	53	38,97	0,389			
>1	67	37,22	22	12,22	91	50,56		35	22,29	57	36,31	65	41,40		39	22,67	53	30,81	80	46,51				
Método de planificación																								
Sin método	43	36,75	15	12,82	59	50,43	0,568	21	18,75	49	43,75	42	37,50	0,363	27	22,69	36	30,25	56	47,06	0,605			
Otro	54	34,84	23	14,84	78	50,32		33	24,26	46	33,82	57	41,91		34	24,29	51	36,43	55	39,29				
Hormonal	14	48,28	5	17,24	10	34,48		8	24,24	9	27,27	16	48,48		6	16,67	12	33,33	18	50,00				
Partos																								
Ninguno	2	25,00	0	0,00	6	75,00	0,768	2	33,33	3	50,00	1	16,67	0,703	1	9,09	3	27,27	7	63,64	0,604			
1-2	55	36,91	21	14,09	73	48,99		34	23,13	51	34,69	62	42,18		41	26,28	51	32,69	64	41,03				
>2	57	36,08	24	15,19	77	48,73		28	20,59	52	38,24	56	41,18		30	21,74	46	33,33	62	44,93				
Abortos																								
No	33	27,73	25	21,01	61	51,26	0,139	30	29,41	37	36,27	35	34,31	0,037	33	27,50	38	31,67	49	40,83	0,420			
Sí	45	38,14	16	13,56	57	48,31		20	17,54	37	32,46	57	50,00		23	20,18	39	34,21	52	45,61				
ITS																								
No	92	36,08	41	16,08	122	47,84	0,292	45	19,40	89	38,36	98	42,24	0,113	57	23,36	80	32,79	107	43,85	0,946			
Sí	24	39,34	5	8,20	32	52,46		17	32,08	19	35,85	17	32,08		15	25,00	20	33,33	25	41,67				
Hallazgo citológico																								
Negativa	108	35,88	44	14,62	149	49,50	0,275	64	23,19	101	36,59	111	40,22	0,047	64	22,70	93	32,98	125	44,33	0,652			
ASC-US	3	37,50	1	12,50	4	50,00		0	0,00	7	70,00	3	30,00		2	25,00	3	37,50	3	37,50				
LIE-BG	7	70,00	1	10,00	2	20,00		2	40,00	3	60,00	0	0,00		0	0,00	1	100,00	0	0,00				
LIE-AG	0	0,00	0	0,00	0	0,00		0	0,00	0	0,00	1	100,00		5	41,67	3	25,00	4	33,33				
Hallazgo colposcopia																								
Negativa	90	33,71	40	14,98	137	51,31	0,003	53	22,18	87	36,40	99	41,42	0,311	51	19,84	90	35,02	116	45,14	0,005			
LIE-BG	24	61,54	5	12,82	10	25,64		8	26,67	14	46,67	8	26,67		13	50,00	5	19,23	8	30,77				
LIE-AG	1	100,00	0	0,00	0	0,00		0	0,00	1	100,00	0	0,00		0	0,00	0	0,00	0	0,00				

Característica	VPH-16 (n=328)							VPH-18 (n=300)							VPH-31 (n=316)						
	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
Carga viral																					
Baja	43	31,62	16	11,76	77	56,62	0,000	7	23,33	12	40,00	11	36,67	0,985	6	19,35	10	32,26	15	48,39	0,667
Media	69	47,26	23	15,75	54	36,99		48	22,12	81	37,33	88	40,55		50	26,32	60	31,58	80	42,11	
Alta	7	15,22	10	21,74	29	63,04		11	20,75	19	35,85	23	43,40		18	18,95	34	35,79	43	45,26	

IC95%: intervalo de confianza al 95%, ND-RD: no detección redetección, ITS: infección de transmisión sexual, ASC-US: *atypical squamous cells of undetermined significance* (células escamosas atípicas de significado indeterminado), LIE-BG: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LIE-AG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado, VPH: virus del papiloma humano.

¹Carga viral baja: $\leq 9,99E+5$, media: entre $1,00E+6$ y $9,99E+9$, alta: $\geq 1,00E+10$.

Valores en negrita $p < 0,05$

H. Distribución de variables demográficas, factores de riesgo y hallazgos cervicales de acuerdo a la depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para VPH-33, -45 y -58

Característica	VPH-33 (n=163)								VPH-45 (n=285)								VPH-58 (n=264)							
	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p			
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%				
Edad, años																								
≤30	7	29,17	2	8,33	15	62,50	0,895	18	43,90	6	14,63	17	41,46	0,618	18	40,91	3	6,82	23	52,27	0,490			
31-45	16	24,62	4	6,15	45	69,23		39	31,71	21	17,07	63	51,22		44	37,29	20	16,95	54	45,76				
>45	23	31,08	5	6,76	46	62,16		39	32,23	24	19,83	58	47,93		38	37,25	19	18,63	45	44,12				
Origen																								
Chaparral	0	0,00	1	20,00	4	80,00	0,001	1	11,11	2	22,22	6	66,67	0,044	3	42,86	0	0,00	4	57,14	0,000			
Bogotá	9	14,29	2	3,17	52	82,54		17	22,37	16	21,05	43	56,58		44	57,14	11	14,29	22	28,57				
Girardot	37	38,95	8	8,42	50	52,63		78	39,00	33	16,50	89	44,50		53	29,44	31	17,22	96	53,33				
Etnia																								
Afrodescendiente	2	50,00	0	0,00	2	50,00	0,667	4	66,67	0	0,00	2	33,33	0,163	2	33,33	1	16,67	3	50,00	0,626			
Mestiza	43	27,39	11	7,01	103	65,61		91	32,85	50	18,05	136	49,10		96	37,50	41	16,02	119	46,48				
Indígena	1	50,00	0	0,00	1	50,00		1	50,00	1	50,00	0	0,00		2	100,00	0	0,00	0	0,00				
Fuma																								
No	35	27,56	9	7,09	83	65,35	0,951	75	34,56	42	19,35	100	46,08	0,314	73	36,50	30	15,00	97	48,50	0,411			
Sí	11	30,56	2	5,56	23	63,89		21	30,88	9	13,24	38	55,88		27	42,19	12	18,75	25	39,06				
Edad primera relación sexual, años																								
≤18	21	23,08	5	5,49	65	71,43	0,157	60	36,14	29	17,47	77	46,39	0,578	64	41,29	24	15,48	67	43,23	0,383			
>18	25	34,72	6	8,33	41	56,94		36	30,25	22	18,49	61	51,26		36	33,03	18	16,51	55	50,46				

Característica	VPH-33 (n=163)								VPH-45 (n=285)								VPH-58 (n=264)							
	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p			
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%				
Número de compañeros sexuales																								
1	20	28,57	6	8,57	44	62,86	0,734	40	31,25	27	21,09	61	47,66	0,436	43	39,09	16	14,55	51	46,36	0,812			
>1	25	27,78	5	5,56	60	66,67		53	35,33	23	15,33	74	49,33		55	36,91	26	17,45	68	45,64				
Método de planificación																								
Sin método	19	32,76	0	0,00	39	67,24	0,016	34	33,01	23	22,33	46	44,66	0,526	37	37,37	15	15,15	47	47,47	0,937			
Otro	15	21,13	8	11,27	48	67,61		40	31,75	22	17,46	64	50,79		45	38,14	16	13,56	57	48,31				
Hormonal	10	41,67	2	8,33	12	50,00		14	45,16	5	16,13	12	38,71		11	36,67	6	20,00	13	43,33				
Partos																								
Ninguno	1	16,67	0	0,00	5	83,33	0,801	1	16,67	2	33,33	3	50,00	0,490	4	36,36	1	9,09	6	54,55	0,946			
1-2	19	24,05	5	6,33	55	69,62		47	35,61	19	14,39	66	50,00		49	37,98	22	17,05	58	44,96				
>2	22	30,56	6	8,33	44	61,11		43	31,85	28	20,74	64	47,41		47	41,59	18	15,93	48	42,48				
Abortos																								
No	21	29,58	5	7,04	45	63,38	0,793	33	30,28	24	22,02	52	47,71	0,233	39	39,80	19	19,39	40	40,82	0,507			
Sí	14	24,56	5	8,77	38	66,67		34	34,00	13	13,00	53	53,00		35	34,31	17	16,67	50	49,02				
ITS																								
No	38	31,67	9	7,50	73	60,83	0,090	66	30,00	43	19,55	111	50,45	0,046	73	35,27	33	15,94	101	48,79	0,198			
Sí	5	14,29	2	5,71	28	80,00		24	48,00	6	12,00	20	40,00		23	48,94	7	14,89	17	36,17				
Hallazgo citológico																								
Negativa	43	28,86	8	5,37	98	65,77	0,080	91	34,47	45	17,05	128	48,48	0,261	88	36,97	37	15,55	113	47,48	0,070			
ASC-US	1	100,00	0	0,00	0	0,00		1	25,00	0	0,00	3	75,00		5	71,43	2	28,57	0	0,00				
LIE-BG	0	0,00	0	0,00	0	0,00		0	0,00	0	0,00	0	0,00		0	0,00	0	0,00	1	100,00				
LIE-AG	1	14,29	2	28,57	4	57,14		1	16,67	3	50,00	2	33,33		4	36,36	3	27,27	4	36,36				
Hallazgo colposcopia																								
Negativa	38	29,46	7	5,43	84	65,12	0,613	71	31,14	39	17,11	118	51,75	0,079	80	37,21	34	15,81	101	46,98	0,579			
LIE-BG	3	30,00	1	10,00	6	60,00		14	46,67	7	23,33	9	30,00		10	43,48	5	21,74	8	34,78				
LIE-AG	0	0,00	0	0,00	0	0,00		0	0,00	0	0,00	0	0,00		0	0,00	0	0,00	1	100,00				

124 Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

Característica	VPH-33 (n=163)								VPH-45 (n=285)								VPH-58 (n=264)							
	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p			
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%				
Carga viral																								
Baja	21	56,76	3	8,11	13	35,14	0,000	38	55,88	12	17,65	18	26,47	0,000	47	36,43	23	17,83	59	45,74	0,450			
Media	16	18,39	4	4,60	67	77,01		42	26,25	33	20,63	85	53,13		44	41,90	12	11,43	49	46,67				
Alta	9	23,08	4	10,26	26	66,67		16	28,07	6	10,53	35	61,40		9	30,00	7	23,33	14	46,67				

IC95%: intervalo de confianza al 95%, ND-RD: no detección redetección, ITS: infección de transmisión sexual, ASC-US: *atypical squamous cells of undetermined significance* (células escamosas atípicas de significado indeterminado), LIE-BG: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, LIE-AG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado, VPH: virus del papiloma humano.

¹Carga viral baja= <9,99E+5, media= entre 1,00E+6 y 9,99E+9, alta = >1,00E+10.

Valores en negrita p <0,05

Alelo	VPH-16 (n=328)							VPH-18 (n=300)							VPH-31 (n=316)						
	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
08:03:02	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,515	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,562
08:04:01	2	25,00	0	0,00	6	75,00	0,423	1	14,29	5	71,43	1	14,29	0,162	0	0,00	1	12,50	7	87,50	0,063
08:06	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000
08:07	2	50,00	0	0,00	2	50,00	1,000	1	25,00	1	25,00	2	50,00	1,000	2	40,00	0	0,00	3	60,00	0,251
09:01:02G	3	50,00	0	0,00	3	50,00	0,861	1	16,67	1	16,67	4	66,67	0,513	1	16,67	2	33,33	3	50,00	1,000
10:01:01G	5	38,46	2	15,38	6	46,15	1,000	4	30,77	4	30,77	5	38,46	0,716	4	30,77	2	15,38	7	53,85	0,389
11:01:01G	2	14,29	4	28,57	8	57,14	0,114	2	14,29	4	28,57	8	57,14	0,528	4	36,36	3	27,27	4	36,36	0,674
11:01:02	2	66,67	0	0,00	1	33,33	0,230	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,185	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,235
11:02:01	5	62,50	0	0,00	3	37,50	0,377	2	40,00	2	40,00	1	20,00	0,371	1	14,29	4	57,14	2	28,57	0,491
11:04:01G	6	31,58	4	21,05	9	47,37	0,725	3	25,00	4	33,33	5	41,67	0,933	4	25,00	5	31,25	7	43,75	1,000
11:14:01	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,221	0	0,00	1	50,00	1	50,00	1,000
12:01:01G	4	66,67	0	0,00	2	33,33	0,380	1	16,67	2	33,33	3	50,00	1,000	1	14,29	2	28,57	4	57,14	0,894
13:01:01G	14	36,84	8	21,05	16	42,11	0,506	3	8,11	17	45,95	17	45,95	0,069	13	37,14	9	25,71	13	37,14	0,128
13:02:01G	7	28,00	3	12,00	15	60,00	0,513	3	13,64	9	40,91	10	45,45	0,687	4	19,05	9	42,86	8	38,10	0,650
13:03:01G	3	75,00	0	0,00	1	25,00	0,372	0	0,00	1	16,67	5	83,33	0,153	1	14,29	1	14,29	5	71,43	0,437
13:04	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,548	0	0,00	0	0,00	3	100,00	0,241	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,161
13:05:01	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,517	0	0,00	2	40,00	3	60,00	0,733	0	0,00	0	0,00	4	100,00	0,156
14:01:01G	4	50,00	2	25,00	2	25,00	0,336	3	37,50	2	25,00	3	37,50	0,529	3	27,27	2	18,18	6	54,55	0,628
14:02:01G	9	52,94	2	11,76	6	35,29	0,361	3	15,79	7	36,84	9	47,37	0,752	3	13,64	6	27,27	13	59,09	0,336
14:04:01	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000
14:06:01	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,517	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,235
15:01:01G	13	33,33	8	20,51	18	46,15	0,594	10	32,26	12	38,71	9	29,03	0,244	7	18,42	12	31,58	19	50,00	0,648
15:02:01G	2	28,57	1	14,29	4	57,14	0,881	1	16,67	3	50,00	2	33,33	0,874	1	16,67	3	50,00	2	33,33	0,659
15:03:01G	2	66,67	0	0,00	1	33,33	0,743	0	0,00	0	0,00	5	100,00	0,027	1	33,33	1	33,33	1	33,33	1,000
16:01:01	2	28,57	3	42,86	2	28,57	0,158	1	12,50	3	37,50	4	50,00	0,903	2	28,57	4	57,14	1	14,29	0,221
16:02:01G	11	34,38	3	9,38	18	56,25	0,528	6	18,75	12	37,50	14	43,75	0,879	6	18,18	11	33,33	16	48,48	0,729

Alelo	VPH-16 (n=328)							VPH-18 (n=300)							VPH-31 (n=316)						
	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
<i>DQB1</i>																					
02:01:01G	28	35,90	11	14,10	39	50,00	0,932	20	24,10	30	36,14	33	39,76	0,872	20	24,69	29	35,80	32	39,51	0,654
03:01:01G	45	40,54	12	10,81	54	48,65	0,253	23	21,90	38	36,19	44	41,90	0,957	23	20,54	35	31,25	54	48,21	0,466
03:02:01G	56	38,36	19	13,01	71	48,63	0,615	28	21,71	52	40,31	49	37,98	0,584	27	20,93	44	34,11	58	44,96	0,667
03:02:03	1	50,00	1	50,00	0	0,00	0,133	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0,713
03:03:02G	4	36,36	1	9,09	6	54,55	1,000	2	28,57	3	42,86	2	28,57	0,703	2	18,18	2	18,18	7	63,64	0,423
04:02:01G	19	32,76	10	17,24	29	50,00	0,760	18	35,29	16	31,37	17	33,33	0,044	14	22,95	20	32,79	27	44,26	0,993
05:01:01G	27	39,13	11	15,94	31	44,93	0,818	14	21,88	23	35,94	27	42,19	0,965	20	29,41	22	32,35	26	38,24	0,384
05:02:01G	3	20,00	5	33,33	7	46,67	0,097	2	15,38	5	38,46	6	46,15	0,935	5	41,67	4	33,33	3	25,00	0,220
05:03:01G	4	44,44	2	22,22	3	33,33	0,540	3	33,33	2	22,22	4	44,44	0,513	3	25,00	2	16,67	7	58,33	0,487
06:01:01G	2	28,57	1	14,29	4	57,14	0,881	1	16,67	3	50,00	2	33,33	0,874	1	16,67	3	50,00	2	33,33	0,768
06:02:01G	14	35,90	7	17,95	18	46,15	0,864	8	23,53	12	35,29	14	41,18	0,964	7	18,42	10	26,32	21	55,26	0,316
06:03:01G	14	35,90	8	20,51	17	43,59	0,583	3	8,11	17	45,95	17	45,95	0,087	13	36,11	9	25,00	14	38,89	0,156
06:04:01G	3	30,00	1	10,00	6	60,00	0,908	1	10,00	3	30,00	6	60,00	0,542	1	11,11	5	55,56	3	33,33	0,460
06:09:01G	3	21,43	2	14,29	9	64,29	0,452	2	16,67	5	41,67	5	41,67	1,000	2	16,67	5	41,67	5	41,67	0,806

VPH: virus del papiloma humano, *DRB1*: DR beta 1, *DQB1*: DQ beta 1, ND-RD: no detección-redetección, na: no aplica.

Valores en negrita p<0,05.

Alelo	VPH-33 (n=163)							VPH-45 (n=285)							VPH-58 (n=264)						
	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
08:03:02	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,348	1	0,45	0	0,00	1	0,32	1,000	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,515
08:04:01	1	20,00	0	0,00	4	80,00	1,000	2	0,89	2	1,68	2	0,63	0,483	1	14,29	5	71,43	1	14,29	0,162
08:06	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	ND	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592
08:07	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0,576	0	0,00	2	1,68	0	0,00	0,032	1	25,00	1	25,00	2	50,00	1,000
09:01:02G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	2	0,89	0	0,00	1	0,32	0,586	1	16,67	1	16,67	4	66,67	0,513
10:01:01G	3	60,00	0	0,00	2	40,00	0,303	2	0,89	1	0,84	12	3,81	0,057	4	30,77	4	30,77	5	38,46	0,716
11:01:01G	1	16,67	0	0,00	5	83,33	0,785	1	0,45	4	3,36	7	2,22	0,078	2	14,29	4	28,57	8	57,14	0,528
11:01:02	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	1	0,45	0	0,00	2	0,63	1,000	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,185
11:02:01	1	25,00	1	25,00	2	50,00	0,309	2	0,89	1	0,84	3	0,95	1,000	2	40,00	2	40,00	1	20,00	0,371
11:04:01G	4	44,44	1	11,11	4	44,44	0,272	6	2,68	2	1,68	6	1,90	0,762	2	13,33	5	33,33	8	53,33	0,044
11:14:01	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	2	1,68	0	0,00	0,032	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,221
12:01:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0,576	2	0,89	0	0,00	1	0,32	0,586	1	16,67	2	33,33	3	50,00	1,000
13:01:01G	3	21,43	2	14,29	9	64,29	0,457	12	5,36	6	5,04	12	3,81	0,614	3	8,11	17	45,95	17	45,95	0,069
13:02:01G	5	35,71	0	0,00	9	64,29	0,653	9	4,02	6	5,04	12	3,81	0,823	3	13,64	9	40,91	10	45,45	0,687
13:03:01G	2	50,00	0	0,00	2	50,00	0,687	3	1,34	0	0,00	1	0,32	0,315	0	0,00	1	16,67	5	83,33	0,153
13:04	0	0	0	0	0	0	na	1	0,45	0	0,00	1	0,32	1,000	0	0,00	0	0,00	3	100,00	0,241
13:05:01	0	0,00	0	0,00	2	100,00	1,000	1	0,45	1	0,84	1	0,32	0,763	0	0,00	2	40,00	3	60,00	0,733
14:01:01G	0	0,00	0	0,00	5	100,00	0,527	2	0,89	1	0,84	6	1,90	0,663	3	37,50	2	25,00	3	37,50	0,529
14:02:01G	1	12,50	1	12,50	6	75,00	0,463	9	4,02	0	0,00	10	3,17	0,052	3	15,79	7	36,84	9	47,37	0,752
14:04:01	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	ND	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000
14:06:01	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	ND	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592
15:01:01G	7	36,84	1	5,26	11	57,89	0,722	12	5,36	6	5,04	17	5,40	0,988	10	32,26	12	38,71	9	29,03	0,244
15:02:01G	1	16,67	2	33,33	3	50,00	0,070	2	0,89	2	1,68	2	0,63	0,483	1	16,67	3	50,00	2	33,33	0,874
15:03:01G	0	0,00	1	50,00	1	50,00	0,209	1	0,45	0	0,00	1	0,32	1,000	0	0,00	0	0,00	5	100,00	0,027
16:01:01	0	0,00	0	0,00	2	100,00	1,000	3	1,34	1	0,84	2	0,63	0,758	1	12,50	3	37,50	4	50,00	0,903
16:02:01G	4	23,53	0	0,00	13	76,47	0,644	12	5,36	3	2,52	11	3,49	0,326	6	18,75	12	37,50	14	43,75	0,879

130 Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

Alelo	VPH-33 (n=163)							VPH-45 (n=285)							VPH-58 (n=264)						
	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
DQB1																					
02:01:01G	13	31,71	1	2,44	27	65,85	0,419	25	34,72	12	16,67	35	48,61	0,934	28	41,79	15	22,39	24	35,82	0,073
03:01:01G	15	25,00	3	5,00	42	70,00	0,616	37	40,22	14	15,22	41	44,57	0,246	39	40,63	11	11,46	46	47,92	0,353
03:02:01G	19	27,54	6	8,70	44	63,77	0,728	37	30,58	23	19,01	61	50,41	0,653	39	36,11	16	14,81	53	49,07	0,792
03:02:03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	ND	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,032	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,647
03:03:02G	1	25,00	1	25,00	2	50,00	0,309	2	40,00	0	0,00	3	60,00	0,716	3	30,00	1	10,00	6	60,00	0,757
04:02:01G	7	21,88	2	6,25	23	71,88	0,690	10	19,61	17	33,33	24	47,06	0,003	15	34,88	8	18,60	20	46,51	0,818
05:01:01G	12	33,33	4	11,11	20	55,56	0,292	23	33,82	8	11,76	37	54,41	0,271	21	37,50	12	21,43	23	41,07	0,371
05:02:01G	1	25,00	0	0,00	3	75,00	1,000	4	33,33	1	8,33	7	58,33	0,797	3	27,27	2	18,18	6	54,55	0,769
05:03:01G	0	0,00	0	0,00	6	100,00	0,267	2	22,22	1	11,11	6	66,67	0,663	3	33,33	0	0,00	6	66,67	0,426
06:01:01G	1	16,67	2	33,33	3	50,00	0,070	2	33,33	2	33,33	2	33,33	0,483	3	75,00	1	25,00	0	0,00	0,118
06:02:01G	5	27,78	1	5,56	12	66,67	1,000	12	37,50	5	15,63	15	46,88	0,861	14	45,16	6	19,35	11	35,48	0,419
06:03:01G	4	26,67	2	13,33	9	60,00	0,491	13	41,94	6	19,35	12	38,71	0,487	10	30,30	2	6,06	21	63,64	0,077
06:04:01G	1	16,67	0	0,00	5	83,33	0,785	3	27,27	4	36,36	4	36,36	0,304	1	11,11	0	0,00	8	88,89	0,051
06:09:01G	4	50,00	0	0,00	4	50,00	0,299	5	31,25	3	18,75	8	50,00	1,000	5	38,46	0	0,00	8	61,54	0,295

VPH: virus del papiloma humano, *DRB1*: DR beta 1, *DQB1*: DQ beta 1, ND-RD: no detección-redetección, na: no aplica. Valores en negrita p<0,05.

K. Distribución de frecuencias haplotípicas *DRB1-DQB1* de acuerdo a la depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para VPH-16, -18 y -31

Haplotipo		VPH-16 (n=328)							VPH-18 (n=300)							VPH-31 (n=316)						
		Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
01:01:01G	05:01:01G	5	21,74	6	26,09	12	52,17	0,168	3	12,50	8	33,33	13	54,17	0,322	9	39,13	7	30,43	7	30,43	0,162
01:02:01	05:01:01G	9	52,94	4	23,53	4	23,53	0,094	5	33,33	4	26,67	6	40,00	0,518	2	11,11	8	44,44	8	44,44	0,403
01:02:01G	05:01:01G	3	75,00	0	0,00	1	25,00	0,372	1	16,67	1	16,67	4	66,67	0,513	2	40,00	1	20,00	2	40,00	0,723
01:03	05:01:01G	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,221	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,562
01:03:01	05:01:01G	1	12,50	0	0,00	7	87,50	0,111	0	0,00	3	100,00	0	0,00	0,061	4	50,00	0	0,00	4	50,00	0,055
03:01:01G	02:01:01G	11	31,43	4	11,43	20	57,14	0,530	7	18,92	12	32,43	18	48,65	0,583	5	14,71	13	38,24	16	47,06	0,427
03:02:01	04:02:01G	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,664	1	33,33	1	33,33	1	33,33	1,000	1	50,00	1	50,00	0	0,00	0,315
03:02:02	03:01:01G	1	25,00	0	0,00	3	75,00	0,507	2	66,67	0	0,00	1	33,33	0,174	2	66,67	1	33,33	0	0,00	0,101
04:01:01G	03:02:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,517	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0,696	0	0,00	1	50,00	1	50,00	1,000
04:02:01	03:02:01G	5	38,46	0	0,00	8	61,54	0,317	1	10,00	4	40,00	5	50,00	0,778	1	7,69	2	15,38	10	76,92	0,048
04:03:01	03:02:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,517	0	0,00	1	50,00	1	50,00	1,000	0	0,00	1	50,00	1	50,00	1,000
04:03:01G	03:02:01G	3	75,00	0	0,00	1	25,00	0,372	0	0,00	3	42,86	4	57,14	0,435	1	16,67	2	33,33	3	50,00	1,000
04:03:01G	04:02:01G	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,151	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,221	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,235
04:04:01	03:01:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,515	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,562
04:04:01	03:02:01G	9	34,62	6	23,08	11	42,31	0,486	7	31,82	7	31,82	8	36,36	0,518	4	19,05	9	42,86	8	38,10	0,650
04:04:01	04:02:01G	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000
04:05:01	02:01:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,517	1	33,33	1	33,33	1	33,33	1,000	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,161
04:05:01	03:02:01G	5	50,00	0	0,00	5	50,00	0,468	2	22,22	2	22,22	5	55,56	0,625	1	14,29	5	71,43	1	14,29	0,110
04:05:04	04:02:01G	3	23,08	1	7,69	9	69,23	0,427	5	50,00	3	30,00	2	20,00	0,091	3	27,27	6	54,55	2	18,18	0,167
04:07:01G	03:02:01G	31	34,07	13	14,29	47	51,65	0,752	16	21,33	35	46,67	24	32,00	0,112	21	27,63	25	32,89	30	39,47	0,559
04:07:01G	03:02:03	1	50,00	1	50,00	0	0,00	0,133	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0,713
04:08:01	03:01:01G	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,645	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0,048	1	50,00	1	50,00	0	0,00	0,315

132 Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

Haplotipo		VPH-16 (n=328)							VPH-18 (n=300)							VPH-31 (n=316)						
		Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p
		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
DRB1	DQB1																					
04:10:01G	04:02:01G	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,645	0	0,00	1	50,00	1	50,00	1,000	1	33,33	0	0,00	2	66,67	0,467
04:11:01	03:02:01G	6	54,55	1	9,09	4	36,36	0,581	3	25,00	5	41,67	4	33,33	0,806	0	0,00	4	36,36	7	63,64	0,129
07:01:01G	02:01:01G	17	37,78	6	13,33	22	48,89	0,938	13	30,95	16	38,10	13	30,95	0,232	15	32,61	15	32,61	16	34,78	0,234
07:01:01G	03:03:02G	2	33,33	1	16,67	3	50,00	1,000	1	33,33	2	66,67	0	0,00	0,332	1	16,67	0	0,00	5	83,33	0,113
07:11	02:01:01G	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,022	1	33,33	1	33,33	1	33,33	1,000	1	33,33	1	33,33	1	33,33	1,000
08:01:01G	04:02:01G	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,548	1	25,00	1	25,00	2	50,00	1,000	0	0,00	2	50,00	2	50,00	0,688
08:02:01	04:02:01G	9	34,62	6	23,08	11	42,31	0,486	7	33,33	9	42,86	5	23,81	0,213	5	18,52	8	29,63	14	51,85	0,660
08:02:01G	04:02:01G	2	50,00	0	0,00	2	50,00	1,000	3	60,00	0	0,00	2	40,00	0,059	1	14,29	3	42,86	3	42,86	0,795
08:03:02	04:02:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,515	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,562
08:04:01	03:01:01G	2	25,00	0	0,00	6	75,00	0,423	1	14,29	5	71,43	1	14,29	0,162	0	0,00	1	12,50	7	87,50	0,063
08:06	06:02:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000
08:07	04:02:01G	2	50,00	0	0,00	2	50,00	1,000	1	25,00	1	25,00	2	50,00	1,000	2	40,00	0	0,00	3	60,00	0,251
09:01:02G	03:02:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,517	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,515	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000
09:01:02G	03:03:02G	2	40,00	0	0,00	3	60,00	1,000	1	25,00	1	25,00	2	50,00	1,000	1	20,00	2	40,00	2	40,00	1,000
10:01:01G	05:01:01G	5	38,46	2	15,38	6	46,15	1,000	4	30,77	4	30,77	5	38,46	0,716	4	30,77	2	15,38	7	53,85	0,389
11:01:01G	03:01:01G	2	14,29	4	28,57	8	57,14	0,114	2	14,29	4	28,57	8	57,14	0,528	4	36,36	3	27,27	4	36,36	0,674
11:01:02	05:01:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na
11:01:02	05:02:01G	5	62,50	0	0,00	3	37,50	0,377	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,235
11:02:01	03:01:01G	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,151	2	40,00	2	40,00	1	20,00	0,371	1	14,29	4	57,14	2	28,57	0,491
11:04:01	03:01:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,221	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,562
11:04:01	02:01:01G	6	37,50	3	18,75	7	43,75	0,833	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na
11:04:01G	03:01:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	2	20,00	3	30,00	5	50,00	0,917	4	28,57	4	28,57	6	42,86	0,883
11:04:01G	06:03:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000
11:14:01	03:01:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,221	0	0,00	1	50,00	1	50,00	1,000
12:01:01G	03:01:01G	4	66,67	0	0,00	2	33,33	0,380	1	16,67	2	33,33	3	50,00	1,000	1	14,29	2	28,57	4	57,14	0,894
13:01:01G	06:03:01G	14	36,84	8	21,05	16	42,11	0,506	3	8,11	17	45,95	17	45,95	0,069	13	37,14	9	25,71	13	37,14	0,128
13:02:01G	05:01:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,235
13:02:01G	06:04:01G	3	30,00	1	10,00	6	60,00	0,908	1	10,00	3	30,00	6	60,00	0,542	1	11,11	5	55,56	3	33,33	0,460

Haplotipo		VPH-16 (n=328)							VPH-18 (n=300)							VPH-31 (n=316)						
		Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
13:02:01G	06:09:01G	3	21,43	2	14,29	9	64,29	0,452	2	16,67	5	41,67	5	41,67	1,000	2	16,67	5	41,67	5	41,67	0,806
13:03:01G	03:01:01G	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0,266	0	0,00	0	0,00	3	100,00	0,241	0	0,00	1	50,00	1	50,00	1,000
13:03:01G	03:01:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	1	33,33	2	66,67	0,797	1	20,00	0	0,00	4	80,00	0,205
13:04	03:01:01G	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,548	0	0,00	0	0,00	3	100,00	0,241	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,161
13:05:01	03:01:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,517	0	0,00	2	40,00	3	60,00	0,733	0	0,00	0	0,00	4	100,00	0,156
14:01:01G	05:03:01G	4	50,00	2	25,00	2	25,00	0,336	3	37,50	2	25,00	3	37,50	0,529	3	27,27	2	18,18	6	54,55	0,628
14:02:01	03:01:01G	8	61,54	2	15,38	3	23,08	0,102	2	11,76	6	35,29	9	52,94	0,502	2	11,76	6	35,29	9	52,94	0,588
14:02:01G	03:01:01G	1	25,00	0	0,00	3	75,00	0,812	1	50,00	1	50,00	0	0,00	0,350	1	20,00	0	0,00	4	80,00	0,205
14:04:01	05:03:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000
14:06:01	03:01:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,517	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,592	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,235
15:01:01G	05:01:01G	2	66,67	0	0,00	1	33,33	0,743	1	50,00	1	50,00	0	0,00	0,350	0	0,00	3	100,00	0	0,00	0,047
15:01:01G	05:02:01G	0	0,00	2	50,00	2	50,00	0,108	1	50,00	1	50,00	0	0,00	0,350	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0,055
15:01:01G	06:02:01G	11	32,35	7	20,59	16	47,06	0,617	8	28,57	11	39,29	9	32,14	0,549	6	17,65	9	26,47	19	55,88	0,321
15:02:01G	06:01:01G	2	28,57	1	14,29	4	57,14	0,881	1	16,67	3	50,00	2	33,33	0,874	1	16,67	3	50,00	2	33,33	0,768
15:03:01G	06:02:01G	2	66,67	0	0,00	1	33,33	0,743	0	0,00	0	0,00	5	100,00	0,027	1	33,33	1	33,33	1	33,33	1,000
16:01:01	05:02:01G	2	28,57	3	42,86	2	28,57	0,158	1	12,50	3	37,50	4	50,00	0,903	2	28,57	4	57,14	1	14,29	0,221
16:02:01G	03:01:01G	11	36,67	3	10,00	16	53,33	0,782	6	20,00	12	40,00	12	40,00	0,930	6	19,35	11	35,48	14	45,16	0,841
16:02:01G	05:02:01G	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,645	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,515	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,506

VPH: virus del papiloma humano, *DRB1*: DR beta 1, *DQB1*: DQ beta 1, ND-RD: no detección-redetección, na: no aplica.
Valores en negrita p<0,05.

L. Distribución de frecuencias haplotípicas *DRB1-DQB1* de acuerdo a la depuración, persistencia y eventos de no detección-redetección para VPH-33, -45 y -58

Haplotipos		VPH-33 (n=163)							VPH-45 (n=285)							VPH-58 (n=264)						
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p
		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
01:01:01G	05:01:01G	4	30,77	1	7,69	8	61,54	0,902	8	38,10	1	4,76	12	57,14	0,265	8	42,11	5	26,32	6	31,58	0,275
01:02:01	05:01:01G	1	14,29	1	14,29	5	71,43	0,409	4	23,53	3	17,65	10	58,82	0,634	6	42,86	3	21,43	5	35,71	0,571
01:02:01G	05:01:01G	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,125	2	33,33	2	33,33	2	33,33	0,483	3	50,00	0	0,00	3	50,00	0,750
01:03	05:01:01G	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,516	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,156
01:03:01	05:01:01G	4	80,00	0	0,00	1	20,00	0,060	6	85,71	0	0,00	1	14,29	0,019	3	42,86	0	0,00	4	57,14	0,765
03:01:01G	02:01:01G	8	42,11	0	0,00	11	57,89	0,270	12	35,29	4	11,76	18	52,94	0,694	12	41,38	6	20,69	11	37,93	0,559
03:02:01	04:02:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,348	1	33,33	0	0,00	2	66,67	1,000	1	33,33	0	0,00	2	66,67	1,000
03:02:02	03:01:01G	0	0,00	0	0,00	2	100,00	1,000	1	33,33	0	0,00	2	66,67	1,000	2	66,67	0	0,00	1	33,33	0,753
04:01:01G	03:02:01G	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,534
04:02:01	03:02:01G	1	25,00	2	50,00	1	25,00	0,024	4	33,33	3	25,00	5	41,67	0,740	2	20,00	1	10,00	7	70,00	0,351
04:03:01	03:02:01G	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,516	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,156
04:03:01G	03:02:01G	0	0,00	1	20,00	4	80,00	0,141	2	33,33	1	16,67	3	50,00	1,000	2	50,00	0	0,00	2	50,00	1,000
04:03:01G	04:02:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,156
04:04:01	03:01:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,348	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,534
04:04:01	03:02:01G	1	20,00	0	0,00	4	80,00	1,000	4	21,05	4	21,05	11	57,89	0,511	8	44,44	2	11,11	8	44,44	0,846
04:04:01	04:02:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na
04:05:01	02:01:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,674	0	0,00	1	50,00	1	50,00	0,431
04:05:01	03:02:01G	1	25,00	1	25,00	2	50,00	0,309	2	28,57	1	14,29	4	57,14	1,000	2	28,57	3	42,86	2	28,57	0,169
04:05:04	04:02:01G	2	28,57	0	0,00	5	71,43	1,000	3	27,27	3	27,27	5	45,45	0,662	3	33,33	3	33,33	3	33,33	0,336
04:07:01G	03:02:01G	16	32,65	2	4,08	31	63,27	0,565	24	32,43	14	18,92	36	48,65	0,959	27	42,86	6	9,52	30	47,62	0,276
04:07:01G	03:02:03	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,032	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,647

Haplotipos		VPH-33 (n=163)								VPH-45 (n=285)								VPH-58 (n=264)							
		Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p			
		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%				
04:08:01	03:01:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0,576	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,516	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0,285			
04:10:01G	04:02:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	1	50,00	1	50,00	0,440	0	0,00	1	50,00	1	50,00	0,431			
04:11:01	03:02:01G	0	0,00	0	0,00	5	100,00	0,527	2	22,22	1	11,11	6	66,67	0,663	0	0,00	5	55,56	4	44,44	0,001			
07:01:01G	02:01:01G	6	30,00	1	5,00	13	65,00	1,000	14	37,84	8	21,62	15	40,54	0,582	18	50,00	6	16,67	12	33,33	0,197			
07:01:01G	03:03:02G	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,125	1	33,33	0	0,00	2	66,67	1,000	1	16,67	1	16,67	4	66,67	0,540			
07:11	02:01:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,674	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,024			
08:01:01G	04:02:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0,576	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,763	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,554			
08:02:01	04:02:01G	1	7,69	2	15,38	10	76,92	0,102	3	14,29	8	38,10	10	47,62	0,025	6	35,29	2	11,76	9	52,94	0,891			
08:02:01G	04:02:01G	1	25,00	0	0,00	3	75,00	1,000	1	14,29	3	42,86	3	42,86	0,215	1	20,00	1	20,00	3	60,00	0,707			
08:03:02	04:02:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,348	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,534			
08:04:01	03:01:01G	1	20,00	0	0,00	4	80,00	1,000	2	33,33	2	33,33	2	33,33	0,483	5	83,33	0	0,00	1	16,67	0,135			
08:06	06:02:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,534			
08:07	04:02:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0,576	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,032	2	66,67	0	0,00	1	33,33	0,753			
09:01:02G	03:02:01G	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,516	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,647			
09:01:02G	03:03:02G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	2	50,00	0	0,00	2	50,00	1,000			
10:01:01G	05:01:01G	3	60,00	0	0,00	2	40,00	0,303	2	13,33	1	6,67	12	80,00	0,057	2	25,00	4	50,00	2	25,00	0,050			
11:01:01G	03:01:01G	1	16,67	0	0,00	5	83,33	0,785	1	8,33	4	33,33	7	58,33	0,078	1	8,33	2	16,67	9	75,00	0,055			
11:01:02	05:01:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na			
11:01:02	05:02:01G	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000			
11:02:01	03:01:01G	1	25,00	1	25,00	2	50,00	0,309	2	33,33	1	16,67	3	50,00	1,000	3	42,86	0	0,00	4	57,14	0,765			
11:04:01	03:01:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,156			
11:04:01	02:01:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	1	100,00	0	0,00	0,156			
11:04:01G	03:01:01G	3	50,00	1	16,67	2	33,33	0,145	5	41,67	2	16,67	5	41,67	0,923	2	18,18	3	27,27	6	54,55	0,261			
11:04:01G	06:03:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,348	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,516	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,647			
11:14:01	03:01:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	2	100,00	0	0,00	0,032	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,647			
12:01:01G	03:01:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0,576	2	66,67	0	0,00	1	33,33	0,586	2	28,57	0	0,00	5	71,43	0,455			
13:01:01G	06:03:01G	3	21,43	2	14,29	9	64,29	0,457	12	40,00	6	20,00	12	40,00	0,598	10	32,26	2	6,45	19	61,29	0,171			

136 Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

Haplotipos		VPH-33 (n=163)							VPH-45 (n=285)							VPH-58 (n=264)						
		Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p	Depuración		Persistencia		ND-RD		p
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
13:02:01G	05:01:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,516	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,534
13:02:01G	06:04:01G	1	16,67	0	0,00	5	83,33	0,785	3	27,27	4	36,36	4	36,36	0,304	1	11,11	0	0,00	8	88,89	0,051
13:02:01G	06:09:01G	4	50,00	0	0,00	4	50,00	0,299	5	31,25	3	18,75	8	50,00	1,000	5	38,46	0	0,00	8	61,54	0,295
13:03:01G	03:01:01G	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,348	2	100,00	0	0,00	0	0,00	0,144	0	0,00	0	0,00	4	100,00	0,164
13:03:01G	03:01:01G	1	33,33	0	0,00	2	66,67	1,000	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	3	100,00	0	0,00	0	0,00	0,118
13:04	03:01:01G	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000
13:05:01	03:01:01G	0	0,00	0	0,00	2	100,00	1,000	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,763	0	0,00	1	33,33	2	66,67	0,387
14:01:01G	05:03:01G	0	0,00	0	0,00	5	100,00	0,527	2	22,22	1	11,11	6	66,67	0,663	3	37,50	0	0,00	5	62,50	0,496
14:02:01	03:01:01G	0	0,00	0	0,00	4	100,00	0,487	8	53,33	0	0,00	7	46,67	0,077	6	42,86	1	7,14	7	50,00	0,815
14:02:01G	03:01:01G	1	25,00	1	25,00	2	50,00	0,309	1	25,00	0	0,00	3	75,00	0,668	1	20,00	1	20,00	3	60,00	0,707
14:04:01	05:03:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000
14:06:01	03:01:01G	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	1	100,00	0	0,00	0	0,00	0,534
15:01:01G	05:01:01G	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,125	1	33,33	1	33,33	1	33,33	0,763	0	0,00	0	0,00	3	100,00	0,284
15:01:01G	05:02:01G	1	50,00	0	0,00	1	50,00	0,576	0	0,00	0	0,00	3	100,00	0,295	1	33,33	0	0,00	2	66,67	1,000
15:01:01G	06:02:01G	5	33,33	0	0,00	10	66,67	0,669	11	36,67	5	16,67	14	46,67	0,966	12	42,86	6	21,43	10	35,71	0,433
15:02:01G	06:01:01G	1	16,67	2	33,33	3	50,00	0,032	2	33,33	2	33,33	2	33,33	0,483	3	75,00	1	25,00	0	0,00	0,118
15:03:01G	06:02:01G	0	0,00	1	50,00	1	50,00	0,209	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000	1	50,00	0	0,00	1	50,00	1,000
16:01:01	05:02:01G	0	0,00	0	0,00	2	100,00	1,000	3	50,00	1	16,67	2	33,33	0,758	2	40,00	2	40,00	1	20,00	0,241
16:02:01G	03:01:01G	4	23,53	0	0,00	13	76,47	0,644	12	48,00	3	12,00	10	40,00	0,286	11	47,83	4	17,39	8	34,78	0,463
16:02:01G	05:02:01G	0	0,00	0	0,00	0	0,00	na	0	0,00	0	0,00	1	100,00	1,000	0	0,00	0	0,00	2	100,00	0,647

VPH: virus del papiloma humano, *DRB1*: DR beta 1, *DQB1*: DQ beta 1, ND-RD: no detección-redetección, na: no aplica.

Valores en negrita p<0,05.

M. Modelos multivariados para evaluar la asociación de alelos *DRB1* y *DQB1* con la depuración de la infección por VPH-16, -18 y -31

Alelo	VPH-16			VPH-18			VPH-31		
	Coef.	IC95%		IC95%			Coef.	IC95%	
<i>DRB1</i>									
01:01:01G	0,31	0,91	1,05	0,32	0,08	1,33	-0,44*	-0,89	0,02
01:02:01G	1,08	0,58	2,03	2,50	1,12	5,60	0,32	0,06	1,68
01:03:01	3,39E-20	.	.	1,35	0,26	6,99	-0,75*	-1,31	-0,19
03:01:01G	0,99	0,43	2,25	0,95	0,37	2,40	0,09*	-0,51	0,68
03:02:01	7,16E-18	8,15E-19	6,30E-17	1,64	0,91	2,98	-1,55*	-2,01	-1,09
03:02:02	1,92	0,75	4,92	3,74	0,85	1,64	1,89	0,69	5,16
04:01:01G	-	.	.	1,00	.	.	-	.	.
04:02:01	0,34*	-0,52	1,20	0,41	0,05	3,46	8,00E-16	2,99E-16	2,14E-15
04:03:01G	1,25	0,32	4,87	1,35	0,09	2,08	-0,09*	-1,06	0,88
04:04:01	1,91	0,96	3,82	0,23	0,03	2,00	0,97	0,29	3,21
04:05:01	3,16	1,59	6,28	1,58	0,42	5,96	0,21	0,03	1,61
04:05:04	0,94	0,18	4,73	2,18	0,89	5,38	0,44*	-0,64	1,53
04:07:01G	0,88	0,53	1,44	1,01	0,52	1,95	1,68	0,95	2,96
04:08:01	3,64E-16	4,11E-17	3,23E-15	4,22	1,40	1,27	0,21*	-1,11	1,53
04:10:01G	-	.	.	1,00	.	.	-	.	.
04:11:01	1,25	0,68	2,29	2,67	0,98	7,25	4,43E-15	1,37E-15	1,43E-14
07:01:01G	1,12	0,58	2,17	1,85	0,91	3,78	1,17	0,59	2,32
07:11	3,47E-17	7,58E-18	1,59E-16	15,33	5,17	45,46	1,92	0,23	16,33
08:01:01G	0,41	0,04	4,06	1,00	0,18	5,51	1,15E-14	3,17E-15	4,15E-14
08:02:01G	-0,01*	-0,58	0,56	1,51	0,53	4,34	0,13*	-0,55	0,80
08:03:02	-	.	.	1,00	.	.	-	.	.
08:04:01	1,50	0,24	9,16	0,74	0,15	3,60	1,33E-15	3,53E-16	4,99E-15

Alelo	VPH-16			VPH-18			VPH-31		
	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
08:06	-	.	.	1,00	.	.	-	.	.
08:07	5,25	0,17	162,75	-1,47*	-2,10	-0,84	2,96	1,47	5,96
09:01:02G	1,40	0,58	3,39	1,60	0,19	13,51	0,73	0,15	3,45
10:01:01G	0,62	0,24	1,61	1,78	0,63	5,04	2,93	0,81	10,64
11:01:01G	0,55	0,17	1,76	0,86	0,25	3,00	-0,53*	-1,30	0,25
11:01:02	-	.	.	1,00	.	.	-	.	.
11:02:01	1,22	0,55	2,70	3,51	0,56	21,87	5,15E-15	1,31E-15	2,02E-14
11:04:01G	0,50	0,23	1,11	0,68	0,15	3,07	-0,01*	-0,69	0,68
11:14:01	1,25	0,42	3,76	3,43	1,21	9,74	1,58E-16	1,89E-17	1,33E-15
12:01:01G	4,80	2,67	8,64	2,79E-15	2,74E-16	2,84E-14	8,24E-17	1,68E-17	4,03E-16
13:01:01G	1,31	0,61	2,79	0,27	0,06	1,35	1,39	0,66	2,93
13:02:01G	0,51	0,14	1,91	0,23	0,04	1,55	0,94	0,26	3,38
13:03:01G	1,41	0,53	3,70	2,29E-16	4,88E-17	1,08E-15	0,04*	-1,42	1,50
13:04	0,44	0,04	5,32	5,04E-19	7,32E-20	3,48E-18	1,19E-14	2,24E-15	6,27E-14
13:05:01	3,21	1,68	6,12	6,84E-16	1,90E-16	2,46E-15	4,20*	3,08	5,31
14:01:01G	2,24	0,91	5,54	1,70	0,74	3,92	0,66	0,17	2,59
14:02:01G	1,55	0,78	3,11	0,64	0,15	2,75	0,05*	-0,57	0,68
14:04:01	-	.	.	1,00	.	.	-	.	.
14:06:01	-	.	.	1,00	.	.	-	.	.
15:01:01G	1,04	0,48	2,24	1,58	0,75	3,32	-0,09*	-0,66	0,48
15:02:01G	0,19*	-1,52	1,89	3,74E-16	7,98E-17	1,75E-15	0,83	0,08	8,36
15:03:01G	20,24	8,61	47,55	1,89E-17	3,79E-18	9,44E-17	1,24	0,06	27,89
16:01:01	0,92	0,17	4,89	0,65	0,10	4,29	0,98	0,17	5,54
16:02:01G	0,95	0,47	1,91	0,59	0,20	1,75	0,80	0,35	1,87
DQB1									
02:01:01G	0,93	0,53	1,64	1,53	0,79	2,95	0,96	0,50	1,85
03:01:01G	1,01	0,62	1,62	0,93	0,50	1,73	0,21*	-0,14	0,57
03:02:01G	1,15	0,73	1,80	0,91	0,51	1,62	1,03	0,58	1,81
03:02:03	2,25	1,23	4,11	1,62E-15	2,00E-16	1,30E-14	-1,22*	-1,67	-0,78

Alelo	VPH-16			VPH-18			VPH-31		
	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
03:03:02G	1,82	0,73	4,57	2,49	0,45	13,65	0,96	0,34	2,66
04:02:01G	0,91	0,41	2,01	-0,65*	-1,16	-1,16	0,03*	-0,44	0,51
05:01:01G	0,57	0,31	1,02	1,20	0,61	2,35	1,62	0,81	3,23
05:02:01G	0,48	0,09	2,53	0,67	0,19	2,36	-0,24*	-1,11	0,64
05:03:01G	2,24	0,91	5,54	1,70	0,74	3,92	0,66	0,17	2,59
06:01:01G	0,18*	-1,52	1,89	3,74E-16	7,98E-17	1,75E-15	0,83	0,08	8,36
06:02:01G	1,44	0,68	3,06	1,00	0,41	2,46	1,06	0,40	2,80
06:03:01G	1,31	0,61	2,79	0,27	0,06	1,35	1,39	0,66	2,93
06:04:01G	0,82	0,25	2,63	6,01,E-20	.	.	0,56	0,08	4,19
06:09:01G	0,30	0,02	3,68	0,37	0,06	2,31	1,19	0,22	6,56

Modelos ajustados por origen, edad, número de compañeros sexuales, antecedente de abortos, coinfección y carga viral (categorizada en baja: carga menor a $9,99E+5$, media: entre $1.00E+6$ y $9.99E+9$ y alta: mayor de $1.00E+10$).

IC95%: intervalo de confianza al 95%, VPH: virus del papiloma humano, Coef: coeficiente de regresión (HR para modelo de Cox y TR para modelo paramétrico log-normal), *DRB1*: *DR beta 1*, *DQB1*: *DQ beta 1*.

Valores en negrita $p < 0,05$.

*Modelo de riesgos proporcionales de Cox no cumplió supuesto de proporcionalidad, en estos casos, se empleó el modelo paramétrico log-normal.

N. Modelos multivariados para evaluar la asociación de alelos *DRB1* y *DQB1* con la depuración de la infección por VPH-33, -45 y -58

Alelo	VPH-33			VPH-45			VPH-58		
	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
<i>DRB1</i>									
01:01:01G	1,47	0,46	4,68	1,14	0,45	2,90	1,14	0,61	2,11
01:02:01G	0,50	0,08	2,97	0,05*	-0,49	0,58	-0,19*	-0,62	0,23
01:03:01	1,73	0,54	5,49	2,92	1,42	5,98	-0,51*	-1,23	0,21
03:01:01G	3,49	1,32	9,26	0,79	0,36	1,71	2,15E-04*	-0,39	0,40
03:02:01	8,59	2,76	26,73	1,65E-16	2,13E-17	1,28E-15	8,69E-17	1,02E-17	7,40E-16
03:02:02	2,60E-10	2,52E-11	2,68E-09	0,07*	-0,92	1,07	1,42	0,45	4,52
04:01:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
04:02:01	0,38	0,04	3,39	0,96	0,24	3,87	-0,04*	-1,12	1,05
04:03:01G	1,94E-19	.	.	2,17	0,60	7,86	2,29	0,66	7,97
04:04:01	6,15E-20	.	.	0,65	0,15	2,81	0,09*	-0,64	0,81
04:05:01	0,01*	-0,87	0,88	0,83	0,27	2,53	0,43*	-0,23	1,09
04:05:04	1,06	0,43	2,63	0,79	0,19	3,32	0,40	0,10	1,55
04:07:01G	1,07	0,49	2,33	0,83	0,48	1,42	1,72	1,03	2,85
04:08:01	0,42	0,15	1,19	0,77	0,39	1,53	2,13	0,44	10,25
04:10:01G	1,11E-17	1,11E-18	1,11E-16	4,02E-14	4,79E-15	3,37E-13	5,36E-19	.	.
04:11:01	8,78	.	.	5,48E-16	1,56E-16	1,92E-15	1,71E-18	5,97E-19	4,92E-18
07:01:01G	0,68	0,21	2,22	0,89	0,42	1,88	0,95	0,51	1,77
07:11	1,00	.	.	5,15E-19	6,56E-20	4,05E-18	3,52*	2,93	4,11
08:01:01G	1,06	0,43	2,63	0,64	0,08	5,14	0,31*	-0,18	0,81
08:02:01G	0,65	0,12	3,48	0,23	0,05	1,08	0,17*	-0,35	0,70
08:03:02	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
08:04:01	-0,67*	-0,97	-0,36	-0,58*	-1,39	0,23	3,80	1,47	9,86

Alelo	VPH-33			VPH-45			VPH-58		
	Coef.	IC95%		IC95%			Coef.	IC95%	
08:06	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
08:07	6,79E-17	7,26E-18	6,35E-16	6,78E-15	7,83E-16	5,87E-14	-0,28*	-0,52	-0,05
09:01:02G	1,00	.	.	-0,70*	-1,16	-0,24	0,84	0,33	2,17
10:01:01G	3,79	1,50	9,55	0,38	0,07	2,19	0,60	0,08	4,62
11:01:01G	1,31	0,26	6,59	0,36	0,05	2,73	0,58*	-0,44	1,60
11:01:02	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
11:02:01	3,32E-04	.	.	1,97	1,08	3,59	0,02*	-0,65	0,69
11:04:01G	0,84	0,28	2,55	0,76	0,33	1,76	0,53*	-0,10	1,16
11:14:01	1,00	.	.	8,05E-16	1,03E-16	6,30E-15	4,08*	3,35	4,81
12:01:01G	3,58	1,34	9,58	12,65	4,93	32,45	1,65E-14	3,59E-15	7,55E-14
13:01:01G	0,75	0,30	1,86	1,93	1,07	3,50	0,08*	-0,38	0,53
13:02:01G	0,83	0,29	2,36	1,13	0,47	2,72	-0,32*	-0,95	0,30
13:03:01G	10,94	2,66	45,00	22,15	8,34	58,85	-0,57*	-1,13	-0,01
13:04	1,00	.	.	2,67	1,22	5,81	2,75*	2,11	3,39
13:05:01	1,00	.	.	1,25	0,13	12,37	1,09E-17	1,65E-18	7,24E-17
14:01:01G	4,73E-20	.	.	0,51*	-0,33	1,35	0,03*	-0,74	0,80
14:02:01G	0,55	0,06	5,39	1,28	0,62	2,68	1,43	0,60	3,39
14:04:01	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
14:06:01	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
15:01:01G	1,26	0,42	3,80	-0,17*	-0,52	0,17	0,07*	-0,35	0,48
15:02:01G	1,49E-20	.	.	-0,15*	-0,97	0,68	-0,24*	-0,98	0,50
15:03:01G	1,03E-19	.	.	2,04	0,21	20,27	1,68	0,29	9,58
16:01:01	0,02	.	.	-0,13*	-0,71	0,44	-0,08*	-0,80	0,63
16:02:01G	1,61	0,58	4,47	1,77	0,89	3,49	1,16	0,60	2,25
DQB1									
02:01:01G	1,54	0,60	3,94	0,67	0,38	1,18	0,09*	-0,22	0,41
03:01:01G	1,09	0,54	2,22	1,34	0,80	2,26	1,15	0,70	1,89
03:02:01G	0,88	0,40	1,94	0,71	0,43	1,19	-0,09*	-0,36	0,18
03:02:03	1,00	.	.	7,39E-16	3,63E-17	1,50E-14	1,51E-15	1,76E-16	1,29E-14

Alelo	VPH-33			VPH-45			VPH-58		
	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
03:03:02G	1,30	0,09	1,86	2,39	0,57	9,97	0,99	0,46	2,13
04:02:01G	0,67	0,24	1,91	0,32	0,12	0,87	0,29*	-0,05	0,63
05:01:01G	0,75	0,33	1,72	-0,16*	-0,46	0,13	1,14	0,64	2,01
05:02:01G	8,59	2,76	2,67	0,18*	-0,46	0,82	0,20*	-0,51	0,92
05:03:01G	4,73E-20	.	.	0,51*	-0,33	1,35	0,03*	-0,74	0,80
06:01:01G	1,49E-20	.	.	-0,15*	-0,97	0,68	-0,24*	-0,98	0,50
06:02:01G	1,65	0,74	3,67	-0,24*	-0,55	0,08	-0,06*	-0,44	0,31
06:03:01G	0,90	0,42	1,91	1,82	1,08	3,07	0,10*	-0,34	0,54
06:04:01G	2,26E-20	.	.	0,70	0,20	2,42	0,78	0,14	4,44
06:09:01G	1,36	0,51	3,64	1,33	0,40	4,37	-0,53*	-1,25	0,19

Modelos ajustados por origen, edad, número de compañeros sexuales, antecedente de abortos, coinfección y carga viral (categorizada en baja: carga menor a $9,99E+5$, media: entre $1.00E+6$ y $9.99E+9$ y alta: mayor de $1.00E+10$).

IC95%: intervalo de confianza al 95%, VPH: virus del papiloma humano, Coef: coeficiente de regresión (HR para modelo de Cox y TR para modelo paramétrico log-normal), *DRB1*: DR beta 1, *DQB1*: DQ beta 1.

Valores en negrita $p < 0,05$.

*Modelo de riesgos proporcionales de Cox no cumplió supuesto de proporcionalidad, en estos casos, se empleó el modelo paramétrico log-normal.

O. Modelos multivariados para evaluar la asociación de haplotipos *DRB1-DQB1* con la depuración de la infección por VPH-16, -18 y -31

Haplotipo		VPH-16			VPH-18			VPH-31		
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
01:01:01G	05:01:01G	0,32	0,09	1,11	0,32	0,08	1,33	-0,51*	-0,96	-0,07
01:02:01	05:01:01G	1,08	0,58	2,03	2,59	1,19	5,66	0,35	0,07	1,85
01:02:01G	05:01:01G	1,00	.	.	4,61E-19	.	.	1,29E-19	.	.
01:03	05:01:01G	1,00	.	.	4,24	1,54	11,70	1,28E-14	1,49E-15	1,10E-13
01:03:01	05:01:01G	2,03E-15	2,60E-16	1,59E-14	2,74E-18	5,06E-19	1,48E-17	-0,87*	-1,41	-0,33
03:01:01G	02:01:01G	0,99	0,43	2,25	0,95	0,37	2,40	0,09*	-0,51	0,68
03:02:01	04:02:01G	2,14E-14	2,43E-15	1,88E-13	1,64	0,91	2,98	-1,55*	-2,01	-1,09
03:02:02	03:01:01G	1,92	0,75	4,92	3,74	0,85	16,42	1,89	0,69	5,16
04:01:01G	03:02:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
04:02:01	03:02:01G	0,34*	-0,34	1,02	0,41	0,05	3,46	8,00E-16	2,99E-16	2,14E-15
04:03:01	03:02:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
04:03:01G	03:02:01G	1,48	0,33	6,65	9,07E-20	.	.	0,57	0,07	4,53
04:03:01G	04:02:01G	2,13E-15	2,75E-16	1,65E-14	20,30	8,25	49,94	7,66	3,19	18,38
04:04:01	03:01:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
04:04:01	03:02:01G	1,91	0,96	3,82	0,23	0,03	2,00	1,11	0,33	3,76
04:04:01	04:02:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	1,02E-15	1,32E-16	7,85E-15
04:05:01	02:01:01G	1,04	0,52	2,06	2,37	0,75	7,46	8,58E-15	1,98E-15	3,71E-14
04:05:01	03:02:01G	4,80	2,54	9,05	1,33	0,23	7,80	0,30	0,04	2,29
04:05:04	04:02:01G	0,94	0,18	4,73	2,18	0,89	5,38	0,44*	-0,64	1,53
04:07:01G	03:02:01G	0,84	0,51	1,40	1,06	0,56	2,03	1,56	0,88	2,75
04:07:01G	03:02:03	2,25	1,23	4,11	1,62E-15	2,00E-16	1,30E-14	-1,22*	-1,67	-0,78
04:08:01	03:01:01G	1,99E-14	2,24E-15	1,76E-13	4,22	1,40	12,70	0,21*	-1,11	1,53
04:10:01G	04:02:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.

Haplotipo		VPH-16			VPH-18			VPH-31		
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
04:11:01	03:02:01G	1,25	0,68	2,29	2,67	0,98	7,25	4,43E-15	1,37E-15	1,43E-14
07:01:01G	02:01:01G	0,90	0,45	1,79	1,72	0,83	3,55	1,18	0,57	2,45
07:01:01G	03:03:02G	6,83	1,42	32,89	4,79	0,20	112,60	1,07	0,27	4,26
07:11	02:01:01G	1,40E-14	3,06E-15	6,41E-14	15,33	5,17	45,46	1,92	0,23	1,63
08:01:01G	04:02:01G	0,41	0,04	4,06	1,00	0,18	5,51	1,15E-14	3,17E-15	4,15E-14
08:02:01	04:02:01G	-0,01*	-0,58	0,56	1,02	0,32	3,31	0,17*	-0,57	0,92
08:02:01G	04:02:01G	1,25	0,42	3,76	5,17	1,22	21,96	-0,04*	-1,45	1,37
08:03:02	04:02:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
08:04:01	03:01:01G	1,50	0,24	9,16	0,74	0,15	3,60	1,33E-15	3,53E-16	4,99E-15
08:06	06:02:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
08:07	04:02:01G	5,25	0,17	162,75	-1,47*	-2,10	-0,84	2,96	1,47	5,96
09:01:02G	03:02:01G	5,04	2,91	8,73	2,79E-15	2,74E-16	2,84E-14	6,58E-16	8,17E-17	5,30E-15
09:01:02G	03:03:02G	0,99	0,39	2,56	1,68	0,20	14,40	0,86	0,20	3,79
10:01:01G	05:01:01G	0,62	0,24	1,61	1,78	0,63	5,04	2,93	0,81	1,06
11:01:01G	03:01:01G	0,55	0,17	1,76	0,86	0,25	3,00	-0,53*	-1,30	0,25
11:01:02	05:01:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
11:01:02	05:02:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
11:02:01	03:01:01G	1,22	0,55	2,70	3,51	0,56	21,87	5,15E-15	1,31E-15	2,02E-14
11:04:01	03:01:01G	7,52E-20	.	.	5,82	2,66	12,72	2,05E-14	2,59E-15	1,62E-13
11:04:01G	02:01:01G	2,88E-16	3,72E-17	2,24E-15	9,18E-17	8,97E-18	9,40E-16	-	.	.
11:04:01G	03:01:01G	0,60	0,27	1,31	0,40	0,05	3,41	1,13	0,36	3,53
11:04:01G	06:03:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
11:14:01	03:01:01G	1,25	0,42	3,76	3,43	1,21	9,74	1,58E-16	1,89E-17	1,33E-15
12:01:01G	03:01:01G	4,80	2,67	8,64	2,79E-15	2,74E-16	2,84E-14	8,24E-17	1,68E-17	4,03E-16
13:01:01G	06:03:01G	1,31	0,61	2,79	0,27	0,06	1,35	1,39	0,66	2,93
13:02:01G	05:01:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
13:02:01G	06:04:01G	0,82	0,25	2,63	6,01E-20	.	.	0,56	0,08	4,19
13:02:01G	06:09:01G	0,30	0,02	3,68	0,37	0,06	2,31	1,19	0,22	6,56
13:03:01	03:01:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.

Haplotipo		VPH-16			VPH-18			VPH-31		
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
13:03:01G	03:01:01G	1,41	0,53	3,70	2,29E-16	4,88E-17	1,08E-15	0,04*	-1,42	1,50
13:04	03:01:01G	0,44	0,04	5,32	5,04E-19	7,32E-20	3,48E-18	1,19E-14	2,24E-15	6,27E-14
13:05:01	03:01:01G	3,21	1,68	6,12	6,84E-16	1,90E-16	2,46E-15	4,20*	3,08	5,31
14:01:01G	05:03:01G	2,24	0,91	5,54	1,70	0,74	3,92	0,66	0,17	2,59
14:02:01	03:01:01G	1,55	0,78	3,11	0,30	0,06	1,55	0,29*	-0,37	0,96
14:02:01G	03:01:01G	0,34	.	.	158,37	31,25	802,67	4,61	0,22	9,64
14:04:01	05:03:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
14:06:01	03:01:01G	1,00	.	.	1,00	.	.	-	.	.
15:01:01G	05:01:01G	1,00	.	.	6,72	2,46	18,36	1,28E-14	1,53E-15	1,07E-13
15:01:01G	05:02:01G	2,14E-14	2,43E-15	1,88E-13	1,64	0,91	2,98	-1,55*	-2,01	-1,09
15:01:01G	06:02:01G	1,09	0,50	2,38	1,31	0,52	3,26	0,05*	-0,55	0,65
15:02:01G	06:01:01G	0,19*	-1,52	1,89	3,74E-16	7,98E-17	1,75E-15	0,83	0,08	8,36
15:03:01G	06:02:01G	20,24	8,61	47,55	1,89E-17	3,79E-18	9,44E-17	1,24	0,06	2,79
16:01:01	05:02:01G	0,92	0,17	4,89	0,65	0,10	4,29	0,98	0,17	5,54
16:02:01G	03:01:01G	1,15	0,59	2,24	0,69	0,23	2,06	0,85	0,37	1,97
16:02:01G	05:02:01G	1,10E-15	1,43E-16	8,39E-15	2,25E-15	2,63E-16	1,93E-14	1,05E-16	1,31E-17	8,43E-16

Modelos ajustados por origen, edad, número de compañeros sexuales, antecedente de abortos, coinfección y carga viral (categorizada en baja: carga menor a 9,99E+5, media: entre 1.00E+6 y 9.99E+9 y alta: mayor de 1.00E+10).

IC95%: intervalo de confianza al 95%, VPH: virus del papiloma humano, Coef: coeficiente de regresión (HR para modelo de Cox y TR para modelo paramétrico log-normal), *DRB1*: DR beta 1, *DQB1*: DQ beta 1.

Valores en negrita p<0,05.

*Modelo de riesgos proporcionales de Cox no cumplió supuesto de proporcionalidad, en estos casos, se empleó el modelo paramétrico log-normal.

P. Modelos multivariados para evaluar la asociación de haplotipos *DRB1-DQB1* con la depuración de la infección por VPH-33 -45 y -58

Haplotipo		VPH-33			VPH-45			VPH-58		
<i>DRB1</i>	<i>DRB1</i>	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
01:01:01G	05:01:01G	1,15	0,34	3,85	1,16	0,46	2,96	1,01	0,53	1,91
01:02:01	05:01:01G	0,43	0,03	6,15	4,30E-03*	-0,61	0,62	1,06	0,38	2,99
01:02:01G	05:01:01G	0,63	0,04	9,63	0,20*	-0,70	1,10	-0,8*	-1,16	-0,43
01:03	05:01:01G	1,00	.	.	1,66	0,77	3,59	2,20E-19	.	.
01:03:01	05:01:01G	1,73	0,54	5,49	2,98	1,38	6,44	-0,59*	-1,35	0,17
03:01:01G	02:01:01G	3,49	1,32	9,26	0,79	0,36	1,71	2,15E-04*	-0,39	0,40
03:02:01	04:02:01G	8,59	2,76	26,73	5,53E-20	.	.	8,69E-17	1,02E-17	7,40E-16
03:02:02	03:01:01G	2,60E-10	2,52E-11	2,68E-09	0,07*	-0,92	1,07	1,42	0,45	4,52
04:01:01G	03:02:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.
04:02:01	03:02:01G	0,38	0,04	3,39	0,96	0,24	3,87	-0,04*	-1,12	1,05
04:03:01	03:02:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.
04:03:01G	03:02:01G	5,78E-16	5,03E-17	6,65E-15	2,17	0,60	7,86	4,29	1,86	9,89
04:03:01G	04:02:01G	1,00	.	.	-	.	.	8,57E-20	.	.
04:04:01	03:01:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.
04:04:01	03:02:01G	1,23E-04	.	.	0,24*	-0,47	0,95	0,09*	-0,64	0,81
04:04:01	04:02:01G	6,15E-20	.	.	4,75E-18	5,83E-19	3,86E-17	-	.	.
04:05:01	02:01:01G	1,00	.	.	3,30E-16	3,96E-17	2,75E-15	3,63*	3,08	4,19
04:05:01	03:02:01G	0,01*	-0,87	0,88	0,94	0,30	2,92	0,24*	-0,40	0,90
04:05:04	04:02:01G	1,06	0,43	2,63	0,79	0,19	3,32	0,40	0,10	1,55
04:07:01G	03:02:01G	1,07	0,49	2,33	0,83	0,48	1,43	1,75	1,06	2,91
04:07:01G	03:02:03	1,00	.	.	7,39E-16	3,63E-17	1,50E-14	1,51E-15	1,76E-16	1,29E-14
04:08:01	03:01:01G	0,42	0,15	1,19	0,77	0,39	1,53	2,13	0,44	1,03
04:10:01G	04:02:01G	1,11E-17	1,11E-18	1,11E-16	4,02E-14	4,79E-15	3,37E-13	5,36E-19	.	.

Haplotipo		VPH-33			VPH-45			VPH-58		
DRB1	DRB1	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
04:11:01	03:02:01G	8,78	.	.	5,48E-16	1,56E-16	1,92E-15	1,71E-18	5,97E-19	4,92E-18
07:01:01G	02:01:01G	0,59	0,18	1,94	0,81	0,39	1,71	0,97	0,50	1,91
07:01:01G	03:03:02G	1,30	0,09	18,64	2,29	0,15	34,87	0,80	0,16	3,86
07:11	02:01:01G	1,00	.	.	6,97E-20	.	.	3,52*	2,93	4,11
08:01:01G	04:02:01G	1,06	0,43	2,63	0,64	0,08	5,14	0,31*	-0,18	0,81
08:02:01	04:02:01G	0,33	0,04	2,78	0,19	0,03	1,32	0,32*	-0,21	0,85
08:02:01G	04:02:01G	4,56	0,44	47,64	0,33	0,03	4,34	-0,21*	-1,15	0,73
08:03:02	04:02:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.
08:04:01	03:01:01G	-0,67*	-0,97	-0,36	1,47*	0,29	7,37	3,80	1,47	9,86
08:06	06:02:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.
08:07	04:02:01G	6,79E-17	7,26E-18	6,35E-16	2,27E-18	2,63E-19	1,97E-17	-0,28*	-0,52	-0,05
09:01:02G	03:02:01G	1,00	.	.	23,73	7,92	71,10	3,25*	2,71	3,79
09:01:02G	03:03:02G	1,00	.	.	2,59	0,94	7,14	1,13	0,52	2,42
10:01:01G	05:01:01G	3,79	1,50	9,55	0,38	0,07	2,19	0,60	0,08	4,62
11:01:01G	03:01:01G	1,31	0,26	6,59	0,36	0,05	2,73	0,58*	-0,44	1,60
11:01:02	05:01:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.
11:01:02	05:02:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.
11:02:01	03:01:01G	3,32E-04	.	.	1,97	1,08	3,59	0,02*	-0,65	0,69
11:04:01	03:01:01G	1,00	.	.	-	.	.	9,89E-16	1,31E-16	7,47E-15
11:04:01G	02:01:01G	1,00	.	.	2,75E-15	3,32E-16	2,28E-14	3,33*	2,76	3,89
11:04:01G	03:01:01G	0,73	0,24	2,26	0,73	0,28	1,88	0,50	0,14	1,73
11:04:01G	06:03:01G	1,87	0,40	8,63	1,25	0,61	2,59	4,60E-14	5,56E-15	3,81E-13
11:14:01	03:01:01G	1,00	.	.	0,00	.	.	4,08*	3,35	4,81
12:01:01G	03:01:01G	3,58	1,34	9,58	12,65	4,93	32,45	1,65E-14	3,59E-15	7,55E-14
13:01:01G	06:03:01G	0,75	0,30	1,86	1,93	1,07	3,50	0,08*	-0,38	0,53
13:02:01G	05:01:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.
13:02:01G	06:04:01G	2,26E-20	.	.	0,70	0,20	2,42	0,78	0,14	4,44
13:02:01G	06:09:01G	1,36	0,51	3,64	1,33	0,40	4,37	-0,53*	-1,25	0,19
13:03:01	03:01:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.

Haplotipo		VPH-33			VPH-45			VPH-58		
<i>DRB1</i>	<i>DRB1</i>	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
13:03:01G	03:01:01G	10,94	2,66	45,00	22,15	8,34	58,85	-0,57*	-1,13	-0,01
13:04	03:01:01G	1,00	.	.	2,67	1,22	5,81	2,75*	2,11	3,39
13:05:01	03:01:01G	1,00	.	.	1,25	0,13	12,37	1,09E-17	1,65E-18	7,24E-17
14:01:01G	05:03:01G	4,73E-20	.	.	0,77*	0,12	5,11	0,03*	-0,74	0,80
14:02:01	03:01:01G	5,52E-15	8,03E-16	3,80E-14	1,33	0,69	2,57	1,26	0,53	3,02
14:02:01G	03:01:01G	1,13	0,09	14,99	0,98	0,08	12,06	-0,38*	-1,33	0,57
14:04:01	05:03:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.
14:06:01	03:01:01G	1,00	.	.	-	.	.	-	.	.
15:01:01G	05:01:01G	2,81E-20	.	.	8,04	3,74	17,28	8,79E-15	1,09E-15	7,06E-14
15:01:01G	05:02:01G	8,59	2,76	26,73	5,53E-20	.	.	8,69E-17	1,02E-17	7,40E-16
15:01:01G	06:02:01G	2,36	1,07	5,19	-0,23*	-0,55	0,09	-0,03*	-0,45	0,38
15:02:01G	06:01:01G	1,49E-20	.	.	-0,15*	-0,97	0,68	-0,24*	-0,98	0,50
15:03:01G	06:02:01G	1,03E-19	.	.	2,04	0,21	20,27	1,68	0,29	9,58
16:01:01	05:02:01G	0,02	.	.	-0,13*	-0,71	0,44	-0,08*	-0,80	0,63
16:02:01G	03:01:01G	1,61	0,58	4,47	1,97	0,98	3,93	1,17	0,60	2,27
16:02:01G	05:02:01G	1,00	.	.	1,79E-19	.	.	4,36*	3,68	5,05

Modelos ajustados por origen, edad, número de compañeros sexuales, antecedente de abortos, coinfección y carga viral (categorizada en baja: carga menor a 9,99E+5, media: entre 1,00E+6 y 9,99E+9 y alta: mayor de 1,00E+10).
 IC95%: intervalo de confianza al 95%, VPH: virus del papiloma humano, Coef: coeficiente de regresión (HR para modelo de Cox y TR para modelo paramétrico log-normal), *DRB1*: DR beta 1, *DQB1*: DQ beta 1.
 Valores en negrita p<0,05.
 *Modelo de riesgos proporcionales de Cox no cumplió supuesto de proporcionalidad, en estos casos, se empleó el modelo paramétrico log-normal.

Q. Modelos multivariados para evaluar la asociación de alelos DRB1 y DQB1 con la redetección de VPH-AR

Alelo	VPH-16			VPH-18			VPH-31*			VPH-45*			VPH-58*		
	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
DRB1															
01:01:01G	1,26	0,49	3,19	2,88	1,34	6,17	0,21	-0,11	0,52	0,15	-0,34	0,64	0,16	-0,34	0,67
01:02:01G	0,76	0,28	2,05	0,63	0,28	1,39	-0,37	-0,68	-0,06	-0,14	-0,57	0,28	-0,16	-0,66	0,34
01:03:01	2,79	1,56	5,02	4,87E-15	5,84E-16	4,06E-14	0,23	-0,06	0,52	3,31	2,82	3,80	0,22**	0,02	2,87
03:01:01G	1,01	0,51	2,01	2,01	0,89	4,54	0,06	-0,30	0,42	-0,42	-0,79	-0,05	0,23	-0,39	0,85
03:02:01	-0,33*	-0,69	0,03	7,21E-16	8,94E-17	5,82E-15	2,63	2,24	3,02	-0,41	-0,68	-0,14	-0,38	-0,84	0,07
03:02:02	0,20*	-1,14	1,53	2,88E-20	.	.	1,92	1,55	2,30	-0,29	-0,73	0,15	1,81	1,05	2,57
04:01:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
04:02:01	-0,22*	-0,57	0,12	-0,28*	-0,63	0,07	-0,45	-0,66	-0,23	0,37	-0,33	1,07	0,00	-0,47	0,46
04:03:01G	-0,05*	-0,58	0,48	3,28	1,15	9,33	-0,15	-0,71	0,41	0,08	-0,36	0,53	2,74	2,12	3,36
04:04:01	0,92	0,50	1,70	2,42	0,94	6,18	0,20	-0,27	0,67	-0,30	-0,80	0,20	-0,23	-0,90	0,44
04:05:01	1,08	0,47	2,47	1,69	0,85	3,34	-0,40	-0,96	0,17	-0,27	-0,95	0,40	-0,01	-0,59	0,56
04:05:04	-0,10*	-0,60	0,40	0,23	0,05	1,16	-0,12	-0,71	0,47	-0,01	-0,70	0,68	2,92	2,24	3,60
04:06:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
04:07:01G	1,36	0,81	2,28	0,89	0,51	1,58	0,14	-0,12	0,40	-0,09	-0,36	0,18	0,07	-0,27	0,41
04:08:01	32,15	8,08	127,87	1,05E-19	.	.	2,13	1,73	2,52	2,27	1,78	2,77	3,47	2,98	3,96
04:10:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
04:11:01	0,37*	-0,18	0,92	0,56	0,23	1,36	-0,67	-0,97	-0,38	-0,41	-0,75	-0,07	-0,41	-0,77	-0,05
07:01:01G	1,19	0,64	2,21	0,34	0,10	1,15	0,02	-0,26	0,30	0,30	-0,15	0,76	-0,06	-0,52	0,41
07:11	-	.	.	1,22	0,40	3,72	-0,32	-0,96	0,31	-0,21	-0,55	0,12	-0,15	-0,83	0,54
08:01:01G	2,02	0,19	21,17	1,41	0,25	7,96	-0,71	-0,99	-0,42	2,83	2,31	3,35	2,05	1,40	2,70
08:02:01G	0,92	0,35	2,41	0,65	0,23	1,80	-0,21	-0,54	0,12	-0,52	-0,80	-0,23	3,27**	0,93	1,15
08:03:02	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
08:04:01	0,11*	-0,33	0,55	3,57	0,55	23,13	-0,62	-0,97	-0,27	0,10	-0,72	0,93	2,85	2,28	3,43
08:06	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
08:07	0,45*	0,18	0,71	4,56E-15	5,50E-16	3,78E-14	0,20	-0,17	0,57	-	.	.	2,52	1,90	3,14
09:01:02G	0,91	0,23	3,59	1,03	0,32	3,33	0,10	-0,28	0,48	0,52	0,12	0,92	-0,21	-0,72	0,31
10:01:01G	1,15	0,43	3,11	0,42	0,20	0,86	-0,17	-0,53	0,19	-0,49	-0,83	-0,16	-0,02	-0,75	0,71
11:01:01G	2,82	1,15	6,87	1,15	0,24	5,39	2,73	2,34	3,13	-0,21	-0,63	0,22	-0,48	-1,40	0,44

150 Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

Alelo	VPH-16			VPH-18			VPH-31*			VPH-45*			VPH-58*		
	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
11:01:02	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
11:02:01	0,91	0,34	2,46	1,10E-19	.	.	0,75	0,29	1,21	0,07	-0,16	0,31	2,65	1,72	3,58
11:04:01G	1,19	0,58	2,46	0,17	0,06	0,45	0,02	-0,32	0,36	0,55	0,24	0,86	-0,10	-0,63	0,43
11:14:01	1,55	0,51	4,67	8,94E-20	.	.	-0,71	-0,99	-0,42	-0,88	-1,32	-0,43	-0,81	-1,35	-0,26
12:01:01G	4,31E-20	.	.	2,58	1,30	5,13	-0,41	-0,67	-0,14	2,85	2,33	3,36	-0,55	-1,03	-0,06
13:01:01G	-0,11*	-0,35	0,14	2,00	1,18	3,41	0,11	-0,21	0,43	0,22	-0,20	0,63	-0,32	-0,80	0,16
13:02:01G	1,44	0,39	5,26	1,52	0,46	5,02	0,34	-0,41	1,08	-0,01	-0,43	0,41	-0,07	-0,44	0,30
13:03:01G	1,56E-19	.	.	3,55	1,09	11,59	-0,03	-0,67	0,61	2,38	1,76	3,00	2,42	1,84	2,99
13:04	-0,14*	-1,04	0,77	-0,69*	-0,96	-0,41	0,48	0,05	0,92	2,83	2,31	3,35	0,64	0,01	1,26
13:05:01	2,60E-19	.	.	2,58	1,30	5,13	-0,60	-1,13	-0,07	2,50	2,00	3,00	0,82	0,25	1,39
14:01:01G	3,98E-21	.	.	0,51	0,10	2,57	-0,11	-0,47	0,25	-0,55	-1,02	-0,07	-0,57	-1,29	0,15
14:02:01G	0,49	0,18	1,34	2,12	1,04	4,34	0,03	-0,32	0,39	0,26	-0,03	0,56	0,30	-0,19	0,80
14:04:01	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
14:06:01	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
15:01:01G	0,76	0,37	1,59	0,67	0,25	1,78	-0,02	-0,35	0,30	0,14	-0,19	0,46	-0,04	-0,45	0,38
15:02:01G	1,01	0,35	2,87	3,66	1,56	8,60	2,73	2,19	3,28	0,34	-0,63	1,32	2,76	2,14	3,38
15:03:01G	0,39*	0,12	0,67	-0,74*	-1,13	-0,35	0,36	0,10	0,62	2,16	1,51	2,81	3,26	2,76	3,76
16:01:01	-0,30*	-0,83	0,22	4,42	1,94	10,10	0,57	0,15	1,00	2,74	2,31	3,18	3,10	2,46	3,75
16:02:01G	0,19*	-0,16	0,54	0,63	0,24	1,67	-0,05	-0,44	0,34	-0,06	-0,55	0,42	0,48	0,04	0,92
DQB1															
02:01:01G	1,07	0,59	1,94	1,35	0,64	2,84	0,02	-0,25	0,28	-0,12	-0,42	0,18	0,10	-0,35	0,55
03:01:01G	0,76	0,45	1,26	0,79	0,42	1,50	-0,03	-0,25	0,18	0,09	-0,17	0,35	0,52**	0,22	1,22
03:02:01G	1,26	0,75	2,12	1,33	0,81	2,20	0,01	-0,22	0,25	-0,14	-0,40	0,13	0,01	-0,29	0,32
03:02:03	2,87	1,39	5,89	-	.	.	0,12	-0,16	0,40	-0,72	-1,05	-0,39	-1,01	-1,47	-0,54
03:03:02G	0,21*	-0,20	0,62	0,38	0,07	2,19	-3,48E-03	-0,34	0,33	0,52	0,09	0,94	-0,15	-0,54	0,24
04:02:01G	1,06	0,53	2,11	0,41	0,17	0,98	-0,11	-0,39	0,16	-0,36	-0,66	-0,06	-0,16	-0,54	0,23
05:01:01G	1,15	0,66	2,03	0,76	0,39	1,46	0,02	-0,21	0,25	0,10	-0,20	0,41	-0,03	-0,37	0,31
05:02:01G	-0,39*	-0,72	-0,06	2,35	1,06	5,19	0,31	-0,30	0,92	0,19	-0,41	0,78	-0,03	-0,48	0,43
05:03:01G	3,98E-21	.	.	0,51	0,10	2,57	-0,11	-0,47	0,25	-0,55	-1,02	-0,07	-0,57	-1,29	0,15
06:01:01G	1,01	0,35	2,87	3,66	1,56	8,60	2,73	2,19	3,28	0,34	-0,63	1,32	2,76	2,14	3,38
06:02:01G	0,25*	-0,05	0,54	1,28	0,47	3,51	-0,06	-0,36	0,24	0,19	-0,14	0,53	0,29	-0,23	0,82
06:03:01G	-0,11*	-0,35	0,14	2,00	1,18	3,41	0,11	-0,21	0,43	0,23	-0,18	0,63	-0,36	-0,79	0,07
06:04:01G	1,11	0,27	4,55	0,94	0,52	1,71	2,71	2,13	3,29	-0,13	-0,56	0,30	-0,25	-0,53	0,04
06:09:01G	-0,36*	-1,02	0,29	4,23	0,38	46,71	0,10	-0,63	0,83	0,06	-0,55	0,67	0,01	-0,58	0,59

Modelos ajustados por origen, edad, número de compañeros sexuales, antecedente de abortos, coinfección y carga viral (categorizada en baja: carga menor a $9,99E+5$, media: entre $1,00E+6$ y $9,99E+9$ y alta: mayor de $1,00E+10$).

IC95%: intervalo de confianza al 95%, VPH: virus del papiloma humano, Coef: coeficiente de regresión (HR para modelo de Cox y TR para modelo paramétrico log-normal), *DRB1: DR beta 1*, *DQB1: DQ beta 1*.

Valores en negrita $p < 0,05$.

*Modelo de riesgos proporcionales de Cox no cumplió supuesto de proporcionalidad, en estos casos, se empleó el modelo paramétrico log-normal.

**Se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

R. Modelos multivariados para evaluar la asociación de haplotipos *DRB1-DQB1* con la redetección de VPH-AR

Haplotipo		VPH-16			VPH-18			VPH-31*			VPH-45*			VPH-58*		
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
01:01:01G	05:01:01G	1,26	0,49	3,19	2,88	1,34	6,17	0,30	-0,03	0,63	0,28	-0,26	0,82	0,12	-0,39	0,64
01:02:01	05:01:01G	0,76	0,28	2,05	0,63	0,28	1,39	-0,37	-0,68	-0,06	-0,18	-0,63	0,27	-0,20	-0,73	0,32
01:02:01G	05:01:01G	-	-	-	-	-	-	0,36	-0,11	0,83	2,22	1,61	2,82	2,08	1,56	2,60
01:03	05:01:01G	-	-	-	8,13E-20	-	-	0,00	-	-	3,07	2,54	3,60	-	-	-
01:03:01	05:01:01G	2,79	1,56	5,02	-	-	-	0,23	-0,06	0,52	3,21	2,71	3,70	0,22**	0,02	2,87
03:01:01G	02:01:01G	1,01	0,51	2,01	2,01	0,89	4,54	0,06	-0,30	0,42	-0,42	-0,79	-0,05	0,23	-0,39	0,85
03:02:01	04:02:01G	-0,33*	-0,69	0,03	7,21E-16	8,94E-17	5,82E-15	2,63	2,24	3,02	-0,41	-0,68	-0,14	-0,38	-0,84	0,07
03:02:02	03:01:01G	0,20*	-1,14	1,53	2,88E-20	-	-	1,92	1,55	2,30	-0,29	-0,73	0,15	1,81	1,05	2,57
04:01:01G	03:02:01G	-	-	-	-	-	-	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-
04:02:01	03:02:01G	-0,22*	-0,57	0,12	-0,28*	-0,63	0,07	-0,45	-0,66	-0,23	0,37	-0,33	1,07	-0,004	-0,47	0,46
04:03:01	03:02:01G	-	-	-	-	-	-	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-
04:03:01G	03:02:01G	-0,05*	-0,58	0,48	5,00	2,09	12,00	-0,34	-0,92	0,24	0,08	-0,36	0,53	2,74	2,12	3,36
04:03:01G	04:02:01G	-	-	-	6,67E-19	8,19E-20	5,43E-18	2,17	1,71	2,62	-	-	-	-0,25	-0,99	0,49
04:04:01	03:01:01G	-	-	-	-	-	-	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-
04:04:01	03:02:01G	0,92	0,50	1,70	2,42	0,94	6,18	0,20	-0,27	0,67	-0,30	-0,80	0,20	-0,23	-0,90	0,44
04:04:01	04:02:01G	-	-	-	-	-	-	0,37	-0,05	0,78	1,10	0,42	1,79	-	-	-
04:05:01	02:01:01G	2,64E-19	-	-	3,12	1,27	7,67	0,50	0,10	0,91	1,19	0,55	1,82	0,49	-0,09	1,07
04:05:01	03:02:01G	1,16	0,50	2,70	1,44	0,72	2,88	-0,40	-0,96	0,17	-0,27	-0,95	0,40	-0,01	-0,59	0,56
04:05:04	04:02:01G	-0,10*	-0,60	0,40	0,23	0,05	1,16	-0,12	-0,71	0,47	-0,01	-0,70	0,68	2,92	2,24	3,60
04:06:01G	04:02:01G	-	-	-	-	-	-	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-
04:07:01G	03:02:01G	1,30	0,77	2,19	0,89	0,51	1,58	0,13	-0,13	0,40	-0,04	-0,32	0,23	0,15	-0,20	0,49
04:07:01G	03:02:03	2,87	1,39	5,89	-	-	-	0,12	-0,16	0,40	-0,72	-1,05	-0,39	-1,01	-1,47	-0,54
04:08:01	03:01:01G	32,15	8,08	127,87	1,05E-19	-	-	2,13	1,73	2,52	2,27	1,78	2,77	3,47	2,98	3,96
04:10:01G	04:02:01G	-	-	-	-	-	-	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-
04:11:01	03:02:01G	0,37*	-0,18	0,92	0,56	0,23	1,36	-0,67	-0,97	-0,38	-0,41	-0,75	-0,07	-0,41	-0,77	-0,05
04:11:01	04:02:01G	-	-	-	-	-	-	0,00	-	-	-	-	-	-	-	-
07:01:01G	02:01:01G	1,44	0,70	2,95	0,40	0,12	1,34	0,05	-0,27	0,36	0,27	-0,19	0,74	0,04	-0,53	0,62
07:01:01G	03:03:02G	0,54*	0,26	0,81	1,68E-15	2,02E-16	1,39E-14	-0,14	-0,61	0,33	2,41	1,90	2,92	-0,34	-0,77	0,10

Haplotipo		VPH-16			VPH-18			VPH-31*			VPH-45*			VPH-58*		
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
07:11	02:01:01G	-	.	.	1,22	0,40	3,72	-0,32	-0,96	0,31	-0,21	-0,55	0,12	-0,15	-0,83	0,54
08:01:01G	04:02:01G	2,02	0,19	21,17	1,41	0,25	7,96	-0,71	-0,99	-0,42	2,83	2,31	3,35	2,05	1,40	2,70
08:02:01	04:02:01G	0,85	0,29	2,46	0,86	0,33	2,25	-0,18	-0,55	0,20	-0,52	-0,80	-0,25	-0,28	-0,77	0,22
08:02:01G	04:02:01G	1,55	0,51	4,67	1,79E-15	3,45E-16	9,31E-15	-0,29	-0,97	0,39	-0,47	-1,22	0,28	4,47**	0,64	3,13
08:03:02	04:02:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
08:04:01	03:01:01G	0,11*	-0,33	0,55	3,57	0,55	23,13	-0,62	-0,97	-0,27	0,10	-0,72	0,93	2,85	2,28	3,43
08:06	06:02:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
08:07	04:02:01G	0,45*	0,18	0,71	4,56E-15	5,50E-16	3,78E-14	0,20	-0,17	0,57	-	.	.	2,52	1,90	3,14
09:01:02G	03:02:01G	1,26E-19	.	.	2,58	1,30	5,13	0,41	0,02	0,80	2,50	2,00	3,00	-0,77	-1,20	-0,34
09:01:02G	03:03:02G	1,16	0,30	4,54	0,62	0,12	3,19	0,10	-0,28	0,48	0,43	-0,01	0,87	0,13	-0,33	0,60
10:01:01G	05:01:01G	1,15	0,43	3,11	0,42	0,20	0,86	-0,17	-0,53	0,19	-0,49	-0,83	-0,16	-0,02	-0,75	0,71
11:01:01G	03:01:01G	2,82	1,15	6,87	1,15	0,24	5,39	2,73	2,34	3,13	-0,21	-0,63	0,22	-0,48	-1,40	0,44
11:01:02	05:01:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
11:01:02	05:02:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
11:02:01	03:01:01G	0,91	0,34	2,46	1,10E-19	.	.	0,75	0,29	1,21	0,07	-0,16	0,31	2,65	1,72	3,58
11:04:01	03:01:01G	-	.	.	3,55E-17	4,45E-18	2,84E-16	0,37	-0,08	0,81	-	.	.	0,01	-0,63	0,64
11:04:01G	02:01:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	1,34	0,70	1,97	-0,26	-0,89	0,38
11:04:01G	03:01:01G	1,19	0,58	2,46	0,18	0,07	0,49	0,02	-0,32	0,36	0,53	0,22	0,84	0,49**	0,10	2,37
11:04:01G	06:03:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	2,12	1,59	2,65	-0,69	-1,19	-0,19
11:14:01	03:01:01G	1,55	0,51	4,67	8,94E-20	.	.	-0,71	-0,99	-0,42	-0,88	-1,32	-0,43	-0,81	-1,35	-0,26
12:01:01G	03:01:01G	4,31E-20	.	.	2,58	1,30	5,13	-0,41	-0,67	-0,14	2,85	2,33	3,36	-0,55	-1,03	-0,06
13:01:01G	06:03:01G	-0,11*	-0,35	0,14	2,00	1,18	3,41	0,11	-0,21	0,43	0,22	-0,20	0,63	-0,32	-0,80	0,16
13:02:01G	05:01:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
13:02:01G	06:04:01G	1,11	0,27	4,55	0,94	0,52	1,71	2,71	2,13	3,29	-0,13	-0,56	0,30	-0,25	-0,53	0,04
13:02:01G	06:09:01G	-0,36*	-1,02	0,29	4,23	0,38	46,71	0,10	-0,63	0,83	0,06	-0,55	0,67	0,01	-0,58	0,59
13:03:01	03:01:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
13:03:01G	03:01:01G	1,56E-19	.	.	3,55	1,09	11,59	-0,03	-0,67	0,61	2,38	1,76	3,00	2,42	1,84	2,99
13:04	03:01:01G	-0,14*	-1,04	0,77	-0,69*	-0,96	-0,41	0,48	0,05	0,92	2,83	2,31	3,35	0,64	0,01	1,26
13:05:01	03:01:01G	2,60E-19	.	.	2,58	1,30	5,13	-0,60	-1,13	-0,07	2,50	2,00	3,00	0,82	0,25	1,39
14:01:01G	05:03:01G	3,98E-21	.	.	0,51	0,10	2,57	-0,11	-0,47	0,25	-0,55	-1,02	-0,07	-0,57	-1,29	0,15
14:02:01	03:01:01G	0,49	0,18	1,34	2,63	1,31	5,25	-0,04	-0,41	0,34	0,24	-0,07	0,54	0,57**	0,16	2,09
14:02:01G	03:01:01G	-	.	.	1,95E-19	.	.	2,27	1,77	2,78	2,31	1,69	2,93	2,14	1,54	2,74
14:04:01	05:03:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.
14:06:01	03:01:01G	-	.	.	-	.	.	0,00	.	.	-	.	.	-	.	.

154 Asociación de los alelos de HLA con la persistencia, depuración y reinfección de tipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

Haplotipo		VPH-16			VPH-18			VPH-31*			VPH-45*			VPH-58*		
<i>DRB1</i>	<i>DQB1</i>	Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%		Coef.	IC95%	
15:01:01G	05:01:01G	-	.	.	4,52E-19	.	.	0,00	.	.	2,35	1,87	2,83	-0,53	-0,92	-0,14
15:01:01G	05:02:01G	-0,33*	-0,69	0,03	7,21E-16	8,94E-17	5,82E-15	2,63	2,24	3,02	-0,41	-0,68	-0,14	-0,38	-0,84	0,07
15:01:01G	06:02:01G	0,70	0,32	1,54	0,77	0,28	2,12	-0,11	-0,41	0,19	0,18	-0,16	0,52	0,16	-0,34	0,66
15:02:01G	06:01:01G	1,01	0,35	2,87	3,66	1,56	8,60	2,73	2,19	3,28	0,34	-0,63	1,32	2,76	2,14	3,38
15:03:01G	06:02:01G	0,39*	0,12	0,67	-0,74*	-1,13	-0,35	0,36	0,10	0,62	2,16	1,51	2,81	3,26	2,76	3,76
16:01:01	05:02:01G	-0,30*	-0,83	0,22	4,42	1,94	10,10	0,57	0,15	1,00	2,74	2,31	3,18	3,10	2,46	3,75
16:02:01G	03:01:01G	0,28*	-0,09	0,65	0,52	0,18	1,52	0,02	-0,42	0,46	-0,06	-0,55	0,42	0,66	0,09	1,24
16:02:01G	05:02:01G	-0,55*	-0,76	-0,33	-0,53*	-1,01	-0,06	-0,43	-0,69	-0,17	1,00	0,36	1,63	-0,19	-0,54	0,16

Modelos ajustados por origen, edad, número de compañeros sexuales, antecedente de abortos, coinfección y carga viral (categorizada en baja: carga menor a 9,99E+5, media: entre 1,00E+6 y 9,99E+9 y alta: mayor de 1,00E+10).

IC95%: intervalo de confianza al 95%, VPH: virus del papiloma humano, Coef: coeficiente de regresión (HR para modelo de Cox y TR para modelo paramétrico log-normal), *DRB1*: DR beta 1, *DQB1*: DQ beta 1.

Valores en negrita p<0,05.

*Modelo de riesgos proporcionales de Cox no cumplió supuesto de proporcionalidad, en estos casos, se empleó el modelo paramétrico log-normal.

**Se empleó el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Bibliografía

1. Tommasino M. The human papillomavirus family and its role in carcinogenesis. *Seminars in cancer biology*. 2014;26:13-21.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018.
3. Camargo M, Soto-De Leon SC, Sanchez R, Perez-Prados A, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Frequency of human papillomavirus infection, coinfection, and association with different risk factors in Colombia. *Ann Epidemiol*. 2011;21(3):204-13.
4. Munoz N, Hernandez-Suarez G, Mendez F, Molano M, Posso H, Moreno V, et al. Persistence of HPV infection and risk of high-grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. *Br J Cancer*. 2009;100(7):1184-90.
5. Ibeanu OA. Molecular pathogenesis of cervical cancer. *Cancer biology & therapy*. 2011;11(3):295-306.
6. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007;370(9590):890-907.
7. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus research*. 2002;89(2):191-9.
8. Chen D, Gyllensten U. Lessons and implications from association studies and post-GWAS analyses of cervical cancer. *Trends in genetics : TIG*. 2015;31(1):41-54.
9. Magnusson PK, Lichtenstein P, Gyllensten UB. Heritability of cervical tumours. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2000;88(5):698-701.
10. Vink JM, van Kemenade FJ, Meijer CJ, Casparie MK, Meijer GA, Boomsma DI. Cervix smear abnormalities: linking pathology data in female twins, their mothers and sisters. *European journal of human genetics : EJHG*. 2011;19(1):108-11.
11. Moore EE, Wark JD, Hopper JL, Erbas B, Garland SM. The Roles of Genetic and Environmental Factors on Risk of Cervical Cancer: A Review of Classical Twin Studies. *Twin Research and Human Genetics*. 2011;15(1):79–86.
12. Zhang X, Zhang L, Tian C, Yang L, Wang Z. Genetic variants and risk of cervical cancer: epidemiological evidence, meta-analysis and research review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121(6):664-74.
13. Chen D, Enroth S, Ivansson E, Gyllensten U. Pathway analysis of cervical cancer genome-wide association study highlights the MHC region and pathways involved in response to infection. *Human molecular genetics*. 2014;23(22):6047-60.
14. Chen D, Juko-Pecirep I, Hammer J, Ivansson E, Enroth S, Gustavsson I, et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(9):624-33.
15. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *The New England journal of medicine*. 2000;343(10):702-9.
16. Zhang X, Lv Z, Yu H, Wang F, Zhu J. The HLA-DQB1 gene polymorphisms associated with cervical cancer risk: A meta-analysis. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2015;73:58-64.

17. Alaez-Verson C, Berumen-Campos J, Munguia-Saldana A, Flores-Aguilar H, Guardado-Estrada M, Rodriguez-Gomez A, et al. HPV-16 and HLA-DRB1 alleles are associated with cervical carcinoma in Mexican Mestizo women. *Archives of medical research*. 2011;42(5):421-5.
18. Bernal-Silva S, Granados J, Gorodezky C, Alaez C, Flores-Aguilar H, Cerda-Flores RM, et al. HLA-DRB1 Class II antigen level alleles are associated with persistent HPV infection in Mexican women; a pilot study. *Infectious agents and cancer*. 2013;8(1):31.
19. Chuang LC, Hu CY, Chen HC, Lin PJ, Lee B, Lin CY, et al. Associations of human leukocyte antigen class II genotypes with human papillomavirus 18 infection and cervical intraepithelial neoplasia risk. *Cancer*. 2012;118(1):223-31.
20. Beskow AH, Josefsson AM, Gyllensten UB. HLA class II alleles associated with infection by HPV16 in cervical cancer in situ. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2001;93(6):817-22.
21. Mahmud SM, Robinson K, Richardson H, Tellier PP, Ferenczy AS, Roger M, et al. HLA polymorphisms and cervical human Papillomavirus infection in a cohort of Montreal University students. *The Journal of infectious diseases*. 2007;196(1):82-90.
22. OPS. Estrategia y plan de acción regional para la prevención y el control del cáncer cervicouterino en América Latina y el Caribe. Washington, D.C. : OPS; 2008. p. 1-24.
23. Piñeros M, Cendales R, Murillo R, C W, S T. Cobertura de la Citología de Cuello Uterino y Factores Relacionados en Colombia, 2005. *Revista de Salud Pública*. 2007;9(3):327-41.
24. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 2013.
25. Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2003(31):35-40.
26. Fernandes Veríssimo JV, Araújo de Medeiros Fernandes T, Veríssimo de Azevedo J, Oliveira Cobucci R, Freire de Carvalho M, Sousa Andrade V, et al. Link between chronic inflammation and human papillomavirus-induced carcinogenesis (Review). *Oncology letters*. 2015;9(3):1015-26.
27. Maciag PC, Schlecht NF, Souza PS, Rohan TE, Franco EL, Villa LL. Polymorphisms of the human leukocyte antigen DRB1 and DQB1 genes and the natural history of human papillomavirus infection. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186(2):164-72.
28. Maciag PC, Schlecht NF, Souza PS, Franco EL, Villa LL, Petzl-Erler ML. Major histocompatibility complex class II polymorphisms and risk of cervical cancer and human papillomavirus infection in Brazilian women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(11):1183-91.
29. Chan DP, Cheung TH, Tam AO, Cheung JL, Yim SF, Lo KW, et al. Risk association between human leukocyte antigen-A allele and high-risk human papillomavirus infection for cervical neoplasia in Chinese women. *The Journal of infectious diseases*. 2005;192(10):1749-76.
30. Madeleine MM, Johnson LG, Smith AG, Hansen JA, Nisperos BB, Li S, et al. Comprehensive analysis of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, and HLA-DQB1 loci and squamous cell cervical cancer risk. *Cancer research*. 2008;68(9):3532-9.
31. OMS. Control integral del cáncer cervicouterino. Guía de prácticas esenciales Colombia 2007. p. 292.
32. Del Rio-Ospina L, Soto-De Leon SC, Camargo M, Moreno-Perez DA, Sanchez R, Perez-Prados A, et al. The DNA load of six high-risk human papillomavirus types and its association with cervical lesions. *BMC cancer*. 2015;15:100.

33. Soto-De Leon S, Camargo M, Sanchez R, Munoz M, Perez-Prados A, Purroy A, et al. Distribution patterns of infection with multiple types of human papillomaviruses and their association with risk factors. *PLoS One*. 2011;6(2):1-7.
34. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2006;2006:1-5.
35. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjose S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012;131(10):2349-59.
36. Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2011;128(4):927-35.
37. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13.
38. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16086.
39. Mittal S, Banks L. Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation. *Mutat Res Rev*. 2017;772:23-35.
40. Quint W, Jenkins D, Molijn A, Struijk L, van de Sandt M, Doorbar J, et al. One virus, one lesion--individual components of CIN lesions contain a specific HPV type. *The Journal of pathology*. 2012;227(1):62-71.
41. McLaughlin-Drubin ME, Meyers C. Evidence for the coexistence of two genital HPV types within the same host cell in vitro. *Virology*. 2004;321(2):173-80.
42. Mejlhede N, Pedersen BV, Frisch M, Fomsgaard A. Multiple human papilloma virus types in cervical infections: competition or synergy? *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2010;118(5):346-52.
43. Soto-De León SC, Del Río-Ospina L, Camargo M, Sánchez R, Moreno-Pérez DA, Pérez-Prados A, et al. Persistence, clearance and reinfection regarding six high risk human papillomavirus types in colombian women: a follow-up study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:395.
44. Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N, Sorensen P, Qwarforth-Tubbin P, Andersen PK, et al. Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet*. 2000;355(9222):2189-93.
45. Moberg M, Gustavsson I, Wilander E, Gyllensten U. High viral loads of human papillomavirus predict risk of invasive cervical carcinoma. *Br J Cancer*. 2005;92(5):891-4.
46. McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog*. 2017;13(4):e1006211.
47. Junes-Gill K, Sichero L, Maciag PC, Mello W, Noronha V, Villa LL. Human papillomavirus type 16 variants in cervical cancer from an admixed population in Brazil. *J Med Virol*. 2008;80(9):1639-45.
48. Tornesello ML, Losito S, Benincasa G, Fulciniti F, Botti G, Greggi S, et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants and risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecologic oncology*. 2011;121(1):32-42.
49. Xi LF, Kiviat NB, Hildesheim A, Galloway DA, Wheeler CM, Ho J, et al. Human papillomavirus type 16 and 18 variants: race-related distribution and persistence. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(15):1045-52.

50. Shew ML, Ermel AC, Tong Y, Tu W, Qadadri B, Brown DR. Episodic detection of human papillomavirus within a longitudinal cohort of young women. *J Med Virol.* 2015;87(12):2122-9.
51. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest.* 2011;121(12):4593-9.
52. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, Silver MI, Chang K, Gravitt PE. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer research.* 2012;72(23):6183-90.
53. Trottier H, Ferreira S, Thomann P, Costa MC, Sobrinho JS, Prado JC, et al. Human papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer research.* 2010;70(21):8569-77.
54. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Low risk of type-specific carcinogenic HPV re-appearance with subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3. *International journal of cancer Journal international du cancer.* 2012;131(8):1874-81.
55. Moscicki AB, Ma Y, Farhat S, Darragh TM, Pawlita M, Galloway DA, et al. Redetection of cervical human papillomavirus type 16 (HPV16) in women with a history of HPV16. *The Journal of infectious diseases.* 2013;208(3):403-12.
56. Ermel A, Shew ML, Imburgia TM, Brown M, Qadadri B, Tong Y, et al. Redetection of human papillomavirus type 16 infections of the cervix in mid-adult life. *Papillomavirus Res.* 2018;5:75-9.
57. Shew ML, Ermel AC, Weaver BA, Tong Y, Tu W, Kester LM, et al. Association of Chlamydia trachomatis infection with redetection of human papillomavirus after apparent clearance. *The Journal of infectious diseases.* 2013;208(9):1416-21.
58. Zoodsma M, Nolte IM, Te Meerman GJ, De Vries EG, Van der Zee AG. HLA genes and other candidate genes involved in susceptibility for (pre)neoplastic cervical disease. *Int J Oncol.* 2005;26(3):769-84.
59. Teran-Figueroa Y, Muniz-Carreón P, Moya MF, Galan-Cuevas S, Noyola-Range N, Gutierrez-Enriquez SO, et al. The burden of cervical cancer in patients with limited access to health services. *Ginecol Obstet Mex.* 2015;83(3):162-72.
60. Bravo IG, Felez-Sanchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evolution, medicine, and public health.* 2015;2015(1):32-51.
61. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 5:F55-70.
62. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70-9.
63. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology.* 2013;445(1-2):2-10.
64. Arbyn M, Tommasino M, Depuydt C, Dillner J. Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer?. *The Journal of pathology.* 2014;234(4):431-5.
65. Munger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol.* 2004;78(21):11451-60.
66. Pinidis P, Tsikouras P, Iatrakis G, Zervoudis S, Koukouli Z, Bothou A, et al. Human Papilloma Virus' Life Cycle and Carcinogenesis. *Maedica (Buchar).* 2016;11(1):48-54.
67. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(17):2201-21.
68. Spurgeon ME, Lambert PF. Human Papillomavirus and the Stroma: Bidirectional Crosstalk during the Virus Life Cycle and Carcinogenesis. *Viruses.* 2017;9(8).

69. Stanley MA. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clinical microbiology reviews*. 2012;25(2):215-22.
70. Akagi K, Li J, Broutian TR, Padilla-Nash H, Xiao W, Jiang B, et al. Genome-wide analysis of HPV integration in human cancers reveals recurrent, focal genomic instability. *Genome Res*. 2014;24(2):185-99.
71. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2005;32 Suppl 1:S7-15.
72. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 1:S16-22.
73. Westrich JA, Warren CJ, Pyeon D. Evasion of host immune defenses by human papillomavirus. *Virus research*. 2017;231:21-33.
74. DiGiuseppe S, Bienkowska-Haba M, Sapp M. Human Papillomavirus Entry: Hiding in a Bubble. *J Virol*. 2016;90(18):8032-5.
75. Thompson MR, Sharma S, Atianand M, Jensen SB, Carpenter S, Knipe DM, et al. Interferon gamma-inducible protein (IFI) 16 transcriptionally regulates type I interferons and other interferon-stimulated genes and controls the interferon response to both DNA and RNA viruses. *J Biol Chem*. 2014;289(34):23568-81.
76. Unterholzner L, Keating SE, Baran M, Horan KA, Jensen SB, Sharma S, et al. IFI16 is an innate immune sensor for intracellular DNA. *Nat Immunol*. 2010;11(11):997-1004.
77. Rincón OL, Pareja LR, Jaramillo S, Aristizabal BH. Virus del papiloma Humano, respuesta inmune y Cáncer cervical: una relación compleja. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2007;58(3):202-12.
78. Deligeoroglou E, Giannouli A, Athanasopoulos N, Karountzos V, Vatopoulou A, Dimopoulos K, et al. HPV infection: immunological aspects and their utility in future therapy. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2013;2013:1-9.
79. Orange JS. Natural killer cell deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(3):515-25.
80. Niedergang F, Didierlaurent A, Kraehenbuhl JP, Sirard JC. Dendritic cells: the host Achilles's heel for mucosal pathogens? *Trends in microbiology*. 2004;12(2):79-88.
81. Quayle AJ. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells. *Journal of reproductive immunology*. 2002;57(1-2):61-79.
82. Janssen EM, Lemmens EE, Wolfe T, Christen U, von Herrath MG, Schoenberger SP. CD4+ T cells are required for secondary expansion and memory in CD8+ T lymphocytes. *Nature*. 2003;421(6925):852-6.
83. Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, Kulski JK. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *Journal of human genetics*. 2009;54(1):15-39.
84. Shankarkumar U. The Human Leukocyte Antigen (HLA) System. *Int J Hum Genet*. 2004;4(2):91-103.
85. Hosomichi K, Shiina T, Tajima A, Inoue I. The impact of next-generation sequencing technologies on HLA research. *Journal of human genetics*. 2015;60(11):665-73.
86. Bodis G, Toth V, Schwarting A. Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. *Rheumatol Ther*. 2018;5(1):5-20.
87. Mohajer B, Abbasi N, Pishgar F, Abdolalizadeh A, Ebrahimi H, Razaviyoun T, et al. HLA-DRB1 polymorphism and susceptibility to multiple sclerosis in the Middle East North Africa region: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2018;321:117-24.
88. Scepanovic P, Alanio C, Hammer C, Hodel F, Bergstedt J, Patin E, et al. Human genetic variants and age are the strongest predictors of humoral immune responses to common pathogens and vaccines. *Genome Med*. 2018;10(1):59.

89. Mozzi A, Pontremoli C, Sironi M. Genetic susceptibility to infectious diseases: Current status and future perspectives from genome-wide approaches. *Infect Genet Evol.* 2017.
90. Mansouri L, Messalmani M, Klai S, Bedoui I, Derbali H, Gritli N, et al. Association of HLA-DR/DQ polymorphism with Alzheimer's disease. *Am J Med Sci.* 2015;349(4):334-7.
91. Puangpetch A, Suwannarat P, Chamnanphol M, Koomdee N, Ngamsamut N, Limsila P, et al. Significant association of HLA-B alleles and genotypes in thai children with autism spectrum disorders: A case-control study. *Dis Markers.* 2015;2015:724935.
92. Wang SS, Carrington M, Berndt SI, Slager SL, Bracci PM, Voutsinas J, et al. HLA Class I and II Diversity Contributes to the Etiologic Heterogeneity of Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes. *Cancer research.* 2018;78(14):4086-96.
93. Wei LZ, Wang HL, Liu X, Lu YP, Xu F, Yuan JQ, et al. Meta-analysis on the relationship between HLA-DRB1 gene polymorphism and cervical cancer in Chinese population. *PLoS One.* 2014;9(2):e88439.
94. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA. HLA in transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(9):558-70.
95. Ruggeri A, Paviglianiti A, Gluckman E, Rocha V. Impact of HLA in cord blood transplantation outcomes. *HLA.* 2016;87(6):413-21.
96. Robinson J, Halliwell JA, Marsh SG. IMGT/HLA and the Immuno Polymorphism Database. *Methods Mol Biol.* 2014;1184:109-21.
97. Bontadini A. HLA techniques: typing and antibody detection in the laboratory of immunogenetics. *Methods.* 2012;56(4):471-6.
98. HLA Informatics Group. Nomenclature for Factors of the HLA System: hla.alleles.org; 2015 [Available from: <http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>].
99. Marsh SG, Albert ED, Bodmer WF, Bontrop RE, Dupont B, Erlich HA, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens.* 2010;75(4):291-455.
100. Erlich H. HLA DNA typing: past, present, and future. *Tissue Antigens.* 2012;80(1):1-11.
101. Heinemann FM. HLA Genotyping and Antibody Characterization Using the Luminex Multiplex Technology. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie.* 2009;36(4):273-8.
102. Erlich HA. HLA typing using next generation sequencing: An overview. *Human immunology.* 2015;76(12):887-90.
103. Tipu HN, Shabbir A. Evolution of DNA sequencing. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(3):210-5.
104. Carapito R, Radosavljevic M, Bahram S. Next-Generation Sequencing of the HLA locus: Methods and impacts on HLA typing, population genetics and disease association studies. *Human immunology.* 2016;77(11):1016-23.
105. Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, Flicek P, Parham P, Marsh SG. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res.* 2015;43(Database issue):D423-31.
106. Sanchez-Mazas A, Meyer D. The relevance of HLA sequencing in population genetics studies. *J Immunol Res.* 2014;2014:971818.
107. Yang YC, Chang TY, Lee YJ, Su TH, Dang CW, Wu CC, et al. HLA-DRB1 alleles and cervical squamous cell carcinoma: experimental study and meta-analysis. *Human immunology.* 2006;67(4-5):331-40.
108. Ades S, Koushik A, Duarte-Franco E, Mansour N, Ar-seneau J, Provencher D. Biomarkers of Cervical Cancer Risk (BCCR) Study Team. Selected class I and class II HLA

- alleles and haplotypes and risk of high- grade cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2008;122:2820-6.
109. Wang SS, Wheeler CM, Hildesheim A, Schiffman M, Herrero R, Bratti MC, et al. Human leukocyte antigen class I and II alleles and risk of cervical neoplasia: results from a population-based study in Costa Rica. *The Journal of infectious diseases*. 2001;184(10):1310-4.
110. Banura C, Sandin S, van Doorn LJ, Quint W, Kleter B, Wabwire-Mangen F, et al. Type-specific incidence, clearance and predictors of cervical human papillomavirus infections (HPV) among young women: a prospective study in Uganda. *Infectious agents and cancer*. 2010;5:7.
111. Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1419-24.
112. Histogenetics. [Available from: <http://histogenetics.com/>].
113. Begovich AB, McClure GR, Suraj VC, Helmuth RC, Fildes N, Bugawan TL, et al. Polymorphism, recombination, and linkage disequilibrium within the HLA class II region. *J Immunol*. 1992;148(1):249-58.
114. Fernandez-Viña MA, Gao XJ, Moraes ME, Moraes JR, Salatiel I, Miller S, et al. Alleles at four HLA class II loci determined by oligonucleotide hybridization and their associations in five ethnic groups. *Immunogenetics*. 1991;34(5):299-312.
115. Guo SW, Thompson EA. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles. *Biometrics*. 1992;48(2):361-72.
116. Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform Online*. 2007;1:47-50.
117. Jaisamrarn U, Castellsague X, Garland SM, Naud P, Palmroth J, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the large, randomised PATRICIA study. *PLoS One*. 2013;8(11):e79260.
118. Cuschieri K, Brewster DH, Graham C, Nicoll S, Williams AR, Murray GI, et al. Influence of HPV type on prognosis in patients diagnosed with invasive cervical cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2014;135(11):2721-6.
119. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika*. 1994;81(3):515-26.
120. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis part II: multivariate data analysis--an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer*. 2003;89(3):431-6.
121. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis Part III: multivariate data analysis -- choosing a model and assessing its adequacy and fit. *Br J Cancer*. 2003;89(4):605-11.
122. Armstrong RA. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2014;34(5):502-8.
123. Resolución N008430 de 1993. 8430. Colombia1993.
124. Xiao X, Liu L, Li WJ, Liu J, Chen DJ. HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 polymorphisms and risk of cervical squamous epithelial cell carcinoma: a population study in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(7):4427-33.
125. Wu Y, Liu B, Lin W, Xu Y, Li L, Zhang Y, et al. Human leukocyte antigen class II alleles and risk of cervical cancer in China. *Human immunology*. 2007;68(3):192-200.
126. Liang J, Xu A, Xie Y, Awonuga AO, Lin Z. Some but not all of HLA-II alleles are associated with cervical cancer in Chinese women. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;187(2):95-100.

127. Eiguchi K, Tatti S, Alonio LV, Gonzalez JV, Leiros GJ, Fleider L, et al. Association of DRB1 and DQB1 HLA class II polymorphisms in high-grade and neoplastic cervical lesions of women from Argentina. *J Low Genit Tract Dis.* 2008;12(4):262-8.
128. Schiff MA, Apple RJ, Lin P, Nelson JL, Wheeler CM, Becker TM. HLA alleles and risk of cervical intraepithelial neoplasia among southwestern American Indian women. *Human immunology.* 2005;66(10):1050-6.
129. Ossa H, Manrique A, Quintanilla S, Peña A. Polimorfismos del sistema HLA (loci A*, B* y DRB1*) en población colombiana NOVA - PUBLICACIÓN CIENTÍFICA. 2007;5(7):25-30.
130. Rodríguez LM, Giraldo MC, García N, Velásquez L, París SC, Alvarez CM, et al. Human leucocyte antigen gene (HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1) frequencies in deceased organ donors. *Biomédica.* 2007;27(4):537-47.
131. Arias YR, Osorio-Arango K, Bayona B, Ercilla G, Beltrán-Durán M. Determination of HLA-A, -B and -DRB1 polymorphism in brain dead organ donors representative of the Colombian general population, 2007-2014. *Biomédica.* 2017;37(2):184-90.
132. Ávila-Portillo LM, Carmona A, Franco L, Briceño I, Casas MC, Gómez A. Bajo polimorfismo en el sistema de antígenos de leucocitos humanos en población mestiza colombiana. *Universitas Medica.* 2010;54(4):359-70.
133. Arias Murillo YR, Castro-Jiménez MÁ, Ríos-Espinosa MF, López-Rivera JJ, Echeverry-Coral SJ, Martínez-Nieto O. Analysis of HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1 allelic, genotypic, and haplotypic frequencies in colombian population. *Colombia Médica.* 2010;41(4):336-43.
134. Arnaiz-Villena A, Palacio-Grüber J, Juarez I, Hernández E, Muñoz E, Bayona B, et al. HLA in North Colombia Chimila Amerindians. *Human immunology.* 2018;79(4):189-90.
135. Arnaiz-Villena A, Palacio-Grüber J, Juarez I, Muñoz E, Hernández E, Bayona B, et al. Study of Colombia North Wiwa El Encanto Amerindians HLA- genes: Pacific Islanders relatedness. *Human immunology.* 2018;79(7):530-1.
136. Yunis JJ, Yunis EJ, Yunis E. MHC Class II haplotypes of Colombian Amerindian tribes. *Genetics and molecular biology.* 2013;36(2):158-66.
137. Arnaiz-Villena A, Juarez I, Palacio-Gruber J, Muñoz E, Campos C, Martinez-Laso J, et al. The first free Africans in America: HLA study in San Basilio de Palenque (Colombia). *Human immunology.* 2018;79(8):585-6.
138. Velásquez EP, Quintero JC, Aristizábal BH, Rincón OL, Velásquez CJ, Pinto LF, et al. Frequency of HLA alleles class I and II in a cohort of northwestern Colombian patients with spondyloarthritis. *Biomédica.* 2012;32(1):43-51.
139. Arnaiz-Villena A, Regueral R, Parga-Lozano C, Abd-El-Fatah-Khalil S, Monleon L, Barbolla L, et al. HLA Genes in Afro-American Colombians (San Basilio de Palenque): The First Free Africans in America. *The Open Immunology Journal.* 2009;2:59-66.
140. Homburger JR, Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Nelson D, Sanchez E, Ortiz-Tello P, et al. Genomic Insights into the Ancestry and Demographic History of South America. *PLoS Genet.* 2015;11(12):e1005602.
141. Fernandez Vina MA, Hollenbach JA, Lyke KE, Sztein MB, Maiers M, Klitz W, et al. Tracking human migrations by the analysis of the distribution of HLA alleles, lineages and haplotypes in closed and open populations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2012;367(1590):820-9.
142. Costantino PR, Zeck SC, da Silva WA, Bicalho MDG. Human leukocyte antigen allele linkage disequilibrium and haplotype structure in volunteer bone marrow donors of Paraná State. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017;39(3):229-36.

143. Allen ES, Yang B, Garrett J, Ball ED, Maiers M, Morris GP. Improved accuracy of clinical HLA genotyping by next-generation DNA sequencing affects unrelated donor search results for hematopoietic stem cell transplantation. *Human immunology*. 2018.
144. Hernandez-Hernandez DM, Cerda-Flores RM, Juarez-Cedillo T, Granados-Arriola J, Vargas-Alarcon G, Apresa-Garcia T, et al. Human leukocyte antigens I and II haplotypes associated with human papillomavirus 16-positive invasive cervical cancer in Mexican women. *Int J Gynecol Cancer*. 2009;19(6):1099-106.
145. Gokhale P, Kerkar S, Tongaonkar H, Chaudhari H, Warke H, Salvi V, et al. Variations in immunogenetics, human papillomavirus (HPV) infection & predisposition to cervical cancer in Indian women. *Indian J Med Res*. 2014;140 Suppl:S36-43.
146. Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, Razzaghi H, Backes DM, Pimenta JM, et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2013;133(6):1271-85.
147. Trottier H, Mahmud S, Prado JC, Sobrinho JS, Costa MC, Rohan TE, et al. Type-specific duration of human papillomavirus infection: implications for human papillomavirus screening and vaccination. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(10):1436-47.
148. Cho HW, So KA, Lee JK, Hong JH. Type-specific persistence or regression of human papillomavirus genotypes in women with cervical intraepithelial neoplasia 1: A prospective cohort study. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58(1):40-5.
149. Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(5):315-24.
150. Trowsdale J. The MHC, disease and selection. *Immunol Lett*. 2011;137(1-2):1-8.
151. Gough SC, Simmonds MJ. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Curr Genomics*. 2007;8(7):453-65.
152. National Library of Medicine (US). Genetics Home Reference [Internet]. Bethesda (MD): The Library. HLA-DRB1 gene 2018 [updated 2014 June]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HLA-DRB1>].
153. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, del Junco D, Reveille JD, Gonzalez EB, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):530-4.
154. Fernandez CA, Smith C, Yang W, Daté M, Bashford D, Larsen E, et al. HLA-DRB1*07:01 is associated with a higher risk of asparaginase allergies. *Blood*. 2014;124(8):1266-76.
155. Maciel LM, Rodrigues SS, Dibbern RS, Navarro PA, Donadi EA. Association of the HLA-DRB1*0301 and HLA-DQA1*0501 alleles with Graves' disease in a population representing the gene contribution from several ethnic backgrounds. *Thyroid*. 2001;11(1):31-5.
156. Salazar M, Varela A, Ramirez LA, Uribe O, Vasquez G, Egea E, et al. Association of HLA-DRB1*1602 and DRB1*1001 with Takayasu arteritis in Colombian mestizos as markers of Amerindian ancestry. *Int J Cardiol*. 2000;75 Suppl 1:S113-6.
157. National Library of Medicine (US). Genetics Home Reference [Internet]. Bethesda (MD): The Library. HLA-DQB1 gene 2018 [updated 2013 March]; cited 2018 October]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HLA-DQB1>].
158. Rossman MD, Thompson B, Frederick M, Maliarik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in blacks and whites. *Am J Hum Genet*. 2003;73(4):720-35.

159. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, De Jager PL, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *The New England journal of medicine*. 2007;357(9):851-62.