



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Alta prevalencia e incidencia de lesiones precursoras de cáncer anal asociada a la infección por VPH en mujeres VIH positivas en la era tardía del TAR



Carmen Hidalgo-Tenorio^{a,*}, Samantha E. de Jesus^a, Javier Esquivias^b y Juan Pasquau^a

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2017

Aceptado el 12 de octubre de 2017

On-line el 6 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Virus del papiloma humano de alto riesgo

Mujeres seropositivas

Cáncer de cérvix

Cáncer de ano

Lesiones precursoras de cáncer de ano

R E S U M E N

Introducción: El cáncer de ano (CA) es uno de los tumores no defintorios de sida más frecuentes, principalmente en hombres que tienen sexo con hombres y mujeres infectadas por VIH.

Objetivos: Evaluar la prevalencia e incidencia de lesiones precursoras (HSIL) y CA en nuestra cohorte de mujeres, y compararlas con las de cérvix; analizar el porcentaje de pacientes que adquieren y aclaran genotipos oncogénicos (VPH-AR) del canal anal; y los factores predictores para dicha infección en ano.

Paciente y métodos: Estudio prospectivo-longitudinal (mayo de 2012-diciembre de 2016). En visita basal (V1) y posteriores se tomaban muestras de mucosa anal en medio líquido para citología, y PCR del VPH. En caso de citología anal patológica y/o PCR del VPH-AR positiva se realizaba anoscopia de alta resolución. Además, se enviaban al ginecólogo.

Resultados: Noventa y cinco mujeres de 43,7 años fueron incluidas. En V1, el 11,6% tenían patología cervical (4,1% CIN1; 2,2% CIN2/3; 1,1% cáncer de cérvix [CC]); el 64,3% presentaban patología anal (50% LSIL/AIN1, 9,5% HSIL/AIN2/3 y 2,4% CA) y el 49,4%, infección por VPH-AR. Durante 36 meses de seguimiento la incidencia de HSIL anal fue de 16 × 1.000 persona-año; el 14,8% adquirieron VPH-AR y el 51,2% los aclararon, $p = 0,007$; ninguna presentó CIN1/2/3 o CC. En el análisis multivariante encontramos como factores predictores de infección por VPH-AR: tabaquismo (RR: 1,55; IC 95%: 0,99-2,42), número de parejas sexuales > 3 (RR: 1,69; IC 95%: 1,09-2,62), displasia cervical (RR: 1,83; IC 95%: 1,26-2,67) y anal (RR: 1,55; IC 95%: 1,021-2,35).

Conclusiones: A pesar de que el aclaramiento de genotipos oncogénicos en ano era mayor que la adquisición, la prevalencia e incidencia de HSIL era elevada, y superior a la de cérvix, por lo que quizá debería ofertarse el cribado de dichas lesiones a todas las mujeres seropositivas.

© 2017 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

High prevalence and incidence of HPV-related anal cancer precursor lesions in HIV-positive women in the late HAART era

A B S T R A C T

Introduction: Anal cancer is one of the most common non-AIDS defining malignancies, especially in men who have sex with men and women living with HIV (WLHIV).

Objectives: To evaluate the prevalence and incidence of precursor lesions (high-grade squamous intraepithelial lesions [HSIL]) and anal cancer in our cohort of women and to compare them to cervical lesions; to calculate the percentage of patients that acquire and clear oncogenic genotypes (HR-HPV) in the anal canal; and to determine predictive factors for anal HPV infection.

Patients and methods: Prospective-longitudinal study (May 2012-December 2016). At baseline (V1) and follow up visits, anal mucosa samples were taken in liquid medium for cytology and HPV PCR. In cases of abnormal anal cytology and/or positive HR-HPV PCR results, a high resolution anoscopy was performed. Patients were also referred to the gynaecologist.

Keywords:

High-risk human papillomavirus

Women living with HIV

Cervical cancer

Anal cancer

Anal cancer precursor lesions

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: chidalgo72@gmail.com (C. Hidalgo-Tenorio).

Results: Ninety five women with an average age of 43.7 years were included. At baseline, 11.6% had cervical abnormalities (4.1% CIN1, 2.2% CIN2/3, 1.1% cervical cancer), 64.3% anal abnormalities (50% LSIL/AIN1, 9.5% HSIL/AIN2/3 and 2.4% anal cancer) and 49.4% had HR-HPV genotypes. During 36 months of follow up, the incidence of anal HSIL was $16 \times 1,000$ person-years; 14.8% acquired HR-HPV genotypes and 51.2% cleared them, $P = .007$. No patients presented CIN1/2/3/ or cervical cancer. In the multivariate analysis we found the following predictive factors for HR-HPV infection: smoking (RR: 1.55, 95% CI: 0.99–2.42), number of sexual partners > 3 (RR: 1.69; 95% CI: 1.09–2.62), cervical and anal dysplasia (RR: 1.83; 95% CI: 1.26–2.67) and (RR: 1.55; 95% CI: 1.021–2.35), respectively.

Conclusions: Despite clearance rates of anal oncogenic genotypes being higher than acquisition rates, prevalence and incidence of HSIL were still high and greater than cervical HSIL. Therefore, screening for these lesions should perhaps be offered to all WLHIV.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de ano (CA) en la actualidad es uno de los tumores no defintorios de sida más frecuente en los pacientes con infección por el VIH¹, sobre todo en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y mujeres, teniendo estas últimas una incidencia muy superior a la de mujeres seronegativas². El CA, así como el cáncer de cuello uterino (CC), han sido estrechamente relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (VPH)³. El CC es una neoplasia defintoria de sida, y era la más frecuente en mujeres seropositivas antes de la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TAR); tras el TAR y la instauración de programas de cribado de CC se produjo una importante reducción en su incidencia⁴. En cuanto al efecto que el TAR podría ocasionar sobre la aparición de CA, ha sido considerado controvertido; en trabajos realizados durante el período previo a su administración o cercanos a su introducción se encontró un incremento en la incidencia, posiblemente en relación con el aumento de la supervivencia de los pacientes^{5–8}. Sin embargo, en estudios más recientes realizados en HSH seropositivos se ha encontrado que el tratamiento antirretroviral podría ejercer cierto efecto protector frente a la presencia de lesión intraepitelial de alto grado o lesión precursora (HSIL) y CA^{9–11}.

Por el momento, entre las diferentes sociedades científicas de VIH no existe consenso ni homogeneidad en las recomendaciones sobre el cribado de HSIL y CA, no solo en relación al procedimiento y técnica, sino en lo referente al tipo de paciente en el que se debe implementar^{12,13}. En España, GESIDA, en su Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes de 2017, contempla la realización de citología anal en pacientes VIH positivos con condilomas, HSH y mujeres con displasia cervical¹². La citología es la técnica más empleada en el cribado de HSIL y CA, pero esta herramienta tiene una sensibilidad variable y limitada, lo que se traduce en un porcentaje no despreciable de pacientes infradiagnosticados con dichas lesiones, como se demuestra en algunos estudios^{14–16}.

Con este trabajo queremos evaluar la prevalencia e incidencia de HSIL y CA en nuestra cohorte de mujeres seropositivas (MVIH+), y compararlas con las de cérvix; así como analizar el porcentaje de mujeres que adquieren y aclaran la infección por genotipos oncogénicos del VPH en el canal anal y los factores predictores de la aparición de dichos genotipos en ano.

Pacientes y métodos

Diseño: estudio prospectivo, longitudinal, unicéntrico, compuesto por MVIH+ incluidas de forma consecutiva, tras la firma del consentimiento informado, en un programa de cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de lesiones displásicas de mucosa anal (mayo de 2012-diciembre de 2016). Las pacientes

procedían de la consulta de enfermedades infecciosas de un hospital español de tercer nivel. El estudio fue evaluado y aprobado por el comité ético del centro donde se obtuvieron las participantes. Criterios de inclusión: > 18 años, MVIH+. Criterios de exclusión: hombres con infección por el VIH y antecedentes de neoplasia de canal anal.

En la visita se explicaba a las pacientes las condiciones y los objetivos de la investigación, se les facilitaba un documento de consentimiento informado para su firma y se recogían datos epidemiológicos, clínicos y analíticos que fueron tratados siguiendo la ley de protección de datos vigente (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

En la visita basal (V1) y posteriores (Vx) se recogieron:

- Las variables clínico/epidemiológicas: edad, antecedentes de condilomas perianal-genital y patología cervical (CIN1/2/3, CC); sexo y número de parejas sexuales en los últimos 12 meses y en toda su vida, sexo anal, uso de condón, tabaquismo, consumo de alcohol (unidades de bebida estándar [UBE]), adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), nacionalidad, nivel de estudios, meses de diagnóstico de VIH, estadio del VIH según la clasificación CDC; meses en tratamiento antirretroviral (TAR), fracaso virológico (se consideró cuando había ARN-viral > 50 copias/ml en al menos dos determinaciones en 6 meses previos), uso de tratamiento concomitante. Otras infecciones: hepatopatía crónica por virus de la hepatitis B (VHB) o virus de la hepatitis C (VHC), serología luética positiva y otras enfermedades de transmisión sexual, e infección tuberculosa latente, tratada o activa.
- Las variables analíticas incluidas fueron linfocitos CD4 nadir, CD4 y carga viral al diagnóstico del VIH; CD4, CD8 y carga viral en el momento de inclusión en el estudio.

En V1 y Vx se procedía a la toma de 2 muestras de la mucosa del canal anal con un par de torundas de algodón impregnadas en suero fisiológico: una para la detección y genotipado del VPH mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cualitativa (*Linear Array HPV Genotyping Test*), realizada con el termociclador GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems, Roche, Suiza), y la segunda para realización de citología; ambas muestras eran incluidas en medio líquido (*liquid médium*, Thin Layer Liquid); para el estudio citológico se empleó la técnica *thin-layer* (Procesador Thin Prep 2000, Hologic). Ambas muestras se enviaban al laboratorio de anatomía patológica, donde un mismo patólogo (JE) llevaba a cabo el dictamen de las citologías y la validación de resultados de la PCR del VPH. Los genotipos 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51–53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82 fueron considerados de alto riesgo (VPH-AR). Los genotipos 6, 11, 34, 40, 42–44, 54, 55, 57, 61, 70–72, 81, 83, 84 y 89, de bajo riesgo (VPH-Br). Se clasificaron como subespecies del

genotipo VPH 18 los virus 39, 45, 59, 68, y del VPH 16, los genotipos 31, 33, 35, 52, 58, 67¹⁷.

En las visitas (V1 y Vx) a las pacientes con citología anormal y/o PCR de VPH de alto riesgo (AR) positiva se les hacía anoscopia de alta resolución (AAR). Las pacientes con AAR normal y PCR VPH-AR negativa eran evaluadas bianualmente con nueva citología y PCR; aquellas con PCR del VPH positiva y/o AAR con LSIL (AIN1) se evaluaban anualmente; las diagnosticadas de HSIL o CA eran tratadas (fig. 1). El algoritmo de seguimiento (fig. 1) lo desarrollamos a partir de datos propios sobre sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de la citología anal y de la PCR del VPH de alto riesgo para predecir HSIL¹⁴.

La AAR se efectuaba con el colposcopio Carl Zeiss 150 fc® (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania) en un intervalo de 4 a 12 semanas a la realización de la citología anal. Previa a la AAR se hacía inspección y tacto rectal, tras lo cual se introducía un anoscopio desechable transparente a través del cual se instilaban 5 ml de ácido acético que se dejaban durante unos 3 min, se retiraba y se inspeccionaba la mucosa; posteriormente se instilaba lugol al 5% un minuto y se volvía a inspeccionar. Se tomaban muestras, tanto de mucosa aparentemente normal de los 4 cuadrantes, como de aquellas zonas sugerentes de displasia (aceto-blanco/lugol negativas). Las biopsias

se hacían con un catéter de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

La clasificación que empleamos para la citología anal y cervical fue la de Bethesda¹⁸, que clasifica las lesiones en 4 tipos: células escamosas atípicas (*atypical squamous cells* [ASC]), células escamosas atípicas en las que no se puede descartar células de alto grado (*atypical squamous cells-high* [ASC-H]), lesión intraepitelial de bajo grado (*low-grade squamous intraepithelial lesions* [LSIL]) y lesiones intraepiteliales de alto grado (*high-grade squamous intraepithelial lesions* [HSIL]).

La clasificación histológica empleada fue la del consenso «Squamous Terminology (LAST) Standardization Project for HPV», tanto para ano como para cérvix. Esta clasifica a las lesiones anales en LSIL (AIN1/condiloma), HSIL (AIN2/AIN3) y carcinoma de canal anal invasivo (CA), y a las cervicales como CIN1, CIN2, CIN3, CC. La P16 se empleó según las recomendaciones del consenso LAST¹⁹.

El estudio citológico e histológico fue realizado siempre por el mismo patólogo (JE).

En V1 y Vx las mujeres fueron enviadas al ginecólogo para citología cervical (se empleaba el mismo medio líquido que para la anal); en caso de ser anormal, se les realizaba colposcopia con tinción de acético y lugol, tras lo cual tomaban biopsia solo de las zonas

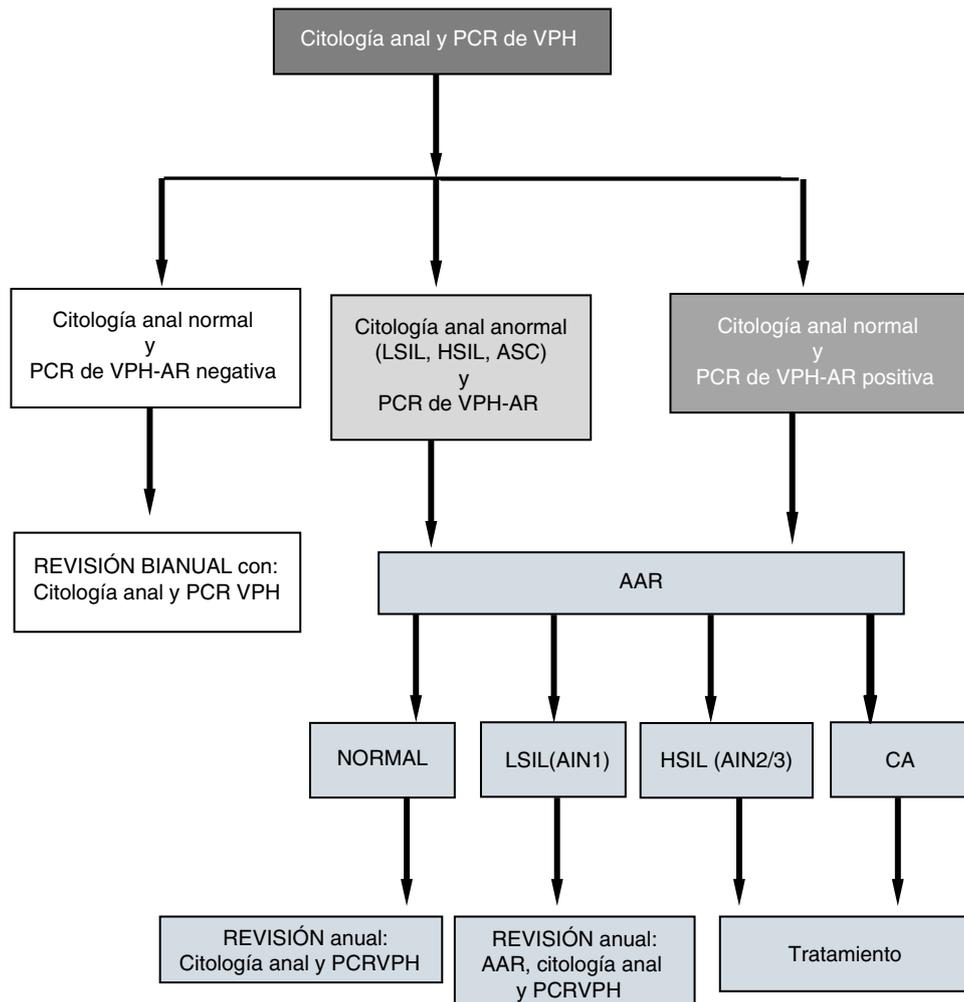


Figura 1. Algoritmo de seguimiento.

AAR: anoscopia de alta resolución; AIN: neoplasia intraepitelial anal; ASC: células atípicas; CA: cáncer de ano; HSIL: lesión intraepitelial de alto grado; LSIL: lesión intraepitelial de bajo grado; PCR-VPH: *Protein Chain Reaction* del virus del papiloma humano.

aceto-blanco lugol-negativas. Las muestras eran enviadas al mismo servicio de anatomía-patológica.

Definición de variables:

Citología anormal: la que incluye desde ASCUS, ASCUS-H, LSIL a HSIL.

Histología con lesión anal HSIL+: incluía desde HSIL (AIN2, AIN3) a cáncer invasivo.

Histología con lesión anal LSIL+: incluía desde LSIL (condiloma/AIN1) a cáncer invasivo.

Aclaramiento de la infección por VPH-AR: cuando en una paciente que tenía en visita basal (V1) infección en mucosa anal por cualquier genotipo del VPH-AR, no se detectaba ningún genotipo del VPH-AR en su última visita.

Adquisición de infección por VPH-AR: cuando en la última visita el paciente presentaba un nuevo genotipo del VPH-AR en mucosa anal que no tenía en visita basal (V1).

Análisis estadístico

Tamaño muestral. Se incluyeron 95 mujeres de un total de 149 atendidas en la consulta externa de un servicio de enfermedades infecciosas perteneciente a un hospital de tercer nivel español y que accedieron voluntariamente a formar parte del programa.

Análisis descriptivo. Realizamos una descripción de las principales variables recogidas en el estudio, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación típica, mediana, percentiles) para las variables cuantitativas, y frecuencias absolutas con intervalo de confianza del 95% para las cualitativas. Se calculó la prevalencia de VPH y los hallazgos de citología e histología de mucosa anal con intervalo de confianza del 95%.

Análisis bivariante. Se empleó para estudiar la relación entre los posibles factores de riesgo y la infección por VPH-AR. Para las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se aplicó el test de la t de Student para muestras independientes; para aquellas que no seguían una distribución normal, el test de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas se empleó el test de chi-cuadrado de Pearson, o Fisher si no se cumplían los criterios de aplicación. Para comprobar si las diferentes variables cumplían la hipótesis de normalidad, se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Para todos los test se consideró un nivel de significación de 0,05. El software estadístico utilizado fue el SPSS 20.0.

Análisis multivariante. Se realizó mediante regresión de Poisson, empleando el Stata Statistical Software: Release 12, con varianza robusta del error, calculando el riesgo relativo (RR), así como su intervalo de confianza del 95%. Realizamos este tipo de regresión basándonos en la elevada prevalencia de la infección anal por VPH-AR de nuestra cohorte de mujeres infectadas por VIH, por lo que resultaba más adecuado calcular el RR que la odds ratio. El método de selección de variables fue por pasos sucesivos hacia atrás, considerando como criterio de entrada $p < 0,05$ y de salida $p > 0,10$. En el modelo se incluyeron tanto las variables que habían resultado estadísticamente significativas en el análisis bivariante, como las clínicamente relevantes, quedando finalmente compuesto por las siguientes: número de parejas sexuales en toda su vida mayor de 3, tabaquismo, citología anal y cervical anormales.

Resultados

Características basales de las pacientes incluidas

Se incluyeron 95 mujeres de 43,7 años de edad media (el 75,8% se encontraban entre los 30 y los 50 años). La mediana de tiempo de evolución del VIH era de 13,6 años (P₂₅-P₇₅: 6,8-21,2); CD4 nadir 213,7 células/ μ l, el 93,6% en tratamiento antirretroviral, durante 10 años (P₂₅-P₇₅: 5-16,8), con una media de CD4 648,7 células/ μ l

(Cd4/CD8: 0,95), y el 7,8% en fracaso virológico; el resto de variables se encuentran en la [tabla 1](#).

El 29,5% no habían cursado ningún tipo de estudio, el 46,3% habían tenido más de 3 parejas sexuales en toda su vida y el 28,4% sexo anal. El 64,2% eran fumadoras, el 11,6% tenían verrugas genitales/perianales y el 18,9%, antecedentes de patología de cérvix (9,5% CIN1, 6,3% CIN2, 1,05% CIN3, 2,1% CC); el resto de variables se presentan en la [tabla 2](#).

Tabla 1
Características basales de la cohorte

Variables	MVIH+ (n=95)
Edad (\pm DS)	43,7 (\pm 8,3)
< 30 años, n (%)	5 (5,3)
30-50 años, n (%)	72 (75,8)
>50 años n (%)	17 (17,9)
Infección crónica por VHC, n (%)	24 (25,3)
Infección crónica por VHB, n (%)	1 (1,1)
Antecedentes de condiloma anal/genital n (%)	23 (34)
Condiloma anal/genital en visita basal	11 (11,6)
Historia de ITS, n (%)	15 (15,8)
Antecedentes de patología cervical, n(%)	
CIN 1	9 (9,4)
CIN 2	6 (6,3)
CIN 3	1 (1,05)
Cáncer de cérvix	2 (2,1)
Tabaquismo, n (%)	61 (64,2)
EXADVP, n (%)	21 (22,1)
Consumo de alcohol, n (%)	15 (14)
Alcohol (UBE) (P₂₅-P₉₅)	0 (0-1,1)
Forma de adquisición del VIH, n (%)	
Heterosexual	72 (75,8)
ADV	21 (22,1)
Vertical	1 (1,1)
Desconocida	1 (1,1)
Tiempo de evolución del VIH (años) (P₂₅-P₇₅)	13,6 (6,8-21,2)
CD4 diagnóstico de VIH (cél/μl) (\pm DS)	362,6 (\pm 315)
CD4 nadir (cél/μl) (\pm DS)	213,7 (\pm 172)
CD4 nadir < 200 células/μl, n (%)	46 (48,9)
CD4 en visita basal (cél/μl) (\pm DS)	645,6 (\pm 372)
CD8 en visita basal (cél/μl) (\pm DS)	797,6 (\pm 361)
CV del VIH en visita basal (log) (\pm DS)	4,8 (\pm 4,9)
Historia previa de sida, n (%)	49 (51,6)
Toma TAR, n (%)	89 (93,7)
Fracaso virológico, n (%)	7 (7,8)
Mediana de meses de TAR (P₂₅-P₇₅)	95,5 (18-172)

CV: carga viral del VIH; EXADVP: ex-adicta a drogas vía parenteral; ITS: infección de transmisión sexual; MVIH+: mujeres VIH positivas; VHB: infección crónica por el virus de la hepatitis B; VHC: infección crónica por el virus de la hepatitis C; UBE: unidad de bebida estándar.

Tabla 2
Características demográficas y relacionadas con hábitos sexuales

Variables	MVIH+n=95
Nivel de estudios	
Sin estudios primarios	28 (29,5)
Primaria	40 (42,1)
Secundaria	20 (21,1)
Universitario	7 (7,4)
Jubilado, n (%)	25 (26,3)
Procedencia, n (%)	
Europa	81 (85,3)
África	11 (11,6)
Otros	3 (3,2)
Edad de inicio sexo (\pm DS)	17,2 (\pm 3,6)
Sexo en 12 meses previos, n (%)	66 (69,5)
Mediana de parejas sexuales en su vida (P₂₅-P₇₅)	3 (2-10)
% de pacientes con parejas sexuales en su vida > 3, n(%)	44 (46,3)
Mediana de parejas sexuales 12 meses previos (P₂₅-P₇₅)	1 (0-1)
Sexo anal, n (%)	27 (28,4)
Uso de condón habitualmente, n (%)	35 (53,8)

Resultados de citologías, biopsias y PCR del VPH, visita basal

El 92,6% de las MVIH+ tenían una citología cervical normal, el 4,2% ASCUS, el 5,2% LSIL y el 3,2% HSIL (tabla 3). En cuanto a los resultados de la citología anal, encontramos que el 68,4% de las pacientes tenían una citología normal, el 25,3% LSIL, el 2,1% HSIL y el 4,2% ASCUS (fig. 2), con diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de citologías ($p = 0,0001$).

Por otra parte, en cuanto a los resultados de la PCR del VPH en ano, el 49,4% de las mujeres (IC 95%: 39-60) tenían infección por genotipos de alto riesgo, con una mediana de genotipos oncogénicos por paciente de 0 (P25-P75: 0-1); el 40%, de bajo riesgo (IC 95%: 29-51), con una mediana de 0 (P25-P75: 0-1), y el 31% tenían infección simultánea por genotipos de bajo y alto riesgo (IC 95%: 21-41) (tabla 3). Los genotipos de VPH más frecuentemente aislados en la mucosa anal fueron: de bajo riesgo el 6 (14,3%), el 42 (8,3%), el 62 (7,1%), el 73 (4,8%) y el 84 (4,8%), y de alto riesgo el 16 (19%), el 45 (8,3%), el 51 (8,3%) y el 55 (8,3%) (fig. 3).

De las 42 AAR realizadas, el 38,1% eran normales, el 50% LSIL (AIN 1), el 9,5% HSIL (AIN2/3) y el 2,4% CA (fig. 2). De las 12 colposcopias realizadas, el 5,2% fueron normales, el 4,2% CIN1, el 1,05% CIN2, el 1,05% CIN3 y el 1,05% CC.

Resultados del seguimiento

Durante los 36 meses (P25-75: 24,8-47,3) de mediana de seguimiento, tres mujeres desarrollaron nuevos casos de HSIL anal, cuya incidencia era de 16×1.000 personas-año. El 14,8% adquirieron VPH-AR y el 51,2% los aclararon, con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,007$).

Dos mujeres fueron *exitus letalis*, una por un cáncer anal a los 24 meses del diagnóstico, que se realizó en la visita basal, a la que se le administró radioterapia, quimioterapia y amputación abdominopélvica, y otra por recidiva de un linfoma de Hodgkin.

De las 8 mujeres que tuvieron lesiones precursoras de CA (HSIL) en la cohorte, una de ellas rehusó recibir tratamiento y en la revisión a los 12 meses la lesión (AIN2) había desaparecido, tenía LSIL (AIN1). Otra recibió imiquimod intra-anal 3 veces por semana durante 16 semanas sin respuesta e incluso progresión, con mayor afectación de los cuadrantes de 1 a 3, por lo que requirió electrocauterización/fulguración de las lesiones con bisturí; las otras 6 restantes, recibieron electrocauterización/fulguración. El 100% de las pacientes tratadas no volvieron a presentar lesiones precursoras

ni CA durante una mediana de seguimiento de 30,5 meses (P25-P75: 17,5-36,5).

Ninguna de las mujeres presentó durante el seguimiento CIN1, CIN2, CIN3 o CC. El 1,05% presentó neoplasia intraepitelial de vulva grado 1 (VIN1) y el 1,05%, VIN3.

Factores predictores de infección por VPH-AR

En el análisis bivariante encontramos como factores de riesgo para la infección anal por el VPH-AR el antecedente de infección de transmisión sexual (ITS) (26,2% vs. 4,7%; $p = 0,006$); displasia de cérvix (19,1% vs. 0%; $p = 0,005$); citología anal anómala (50% vs. 16,3%; $p = 0,001$), y número de parejas sexuales en toda su vida superior a 3 (64,3% vs. 30,2%; $p = 0,002$). El resto de variables pueden consultarse en la tabla 4.

Finalmente, en el análisis multivariante encontramos como factores de riesgo para infección anal por genotipos oncogénicos el tabaquismo (RR: 1,55; IC 95%: 0,99-2,42), número de parejas sexuales superior a 3 (RR: 1,69; IC 95%: 1,09-2,62), displasia cervical (RR: 1,83; IC 95%: 1,26-2,67) y anal (RR: 1,55; IC 95%: 1,021-2,35) (tabla 4).

Discusión

Una de cada 10 mujeres VIH positiva de nuestra cohorte tenía una lesión anal precursora de cáncer asociada al VPH, con una incidencia de 16×1.000 personas-año, y hasta el 50% presentaron lesión de bajo grado (LSIL/AIN1). En un estudio comparativo entre mujeres seropositivas vs. seronegativas encontraron una tasa de HSIL en mujeres infectadas por el VIH similar a la nuestra, del 9%²⁰; sin embargo, la prevalencia de LSIL que hallaron fue muy inferior, tan solo del 12%. La diferencia con nuestros resultados podría atribuirse a que en ese estudio la anoscopia solo era realizada en caso de citología anómala; en nuestro caso, y basándonos en datos propios sobre la sensibilidad de la citología y de la PCR del VPH en el cribado de HSIL¹⁴, se hacía tanto en mujeres con citología displásica como con PCR positiva de cualquier genotipo oncogénico del VPH. En otro trabajo realizado solo en MVIH+ la tasa de HSIL+ fue del 12%, y como principales factores de riesgo para este tipo de lesión encontraron patología cervical e infección anal por el genotipo 16²¹. Sin embargo, en un estudio retrospectivo, compuesto por 745 MVIH+, la prevalencia de HSIL fue muy superior, hasta del 26%, lo que se asociaba a tabaquismo y citología cervical anormal²². Por último, una revisión sistemática sobre las lesiones precursoras de cáncer de ano asociado al VPH en MVIH+ mostraba variabilidad en las cifras de prevalencias en dichas lesiones al comparar las diferentes cohortes, de forma que oscilaban entre el 3 y el 26%. Al comparar en nuestra cohorte la prevalencia de HSIL+ anal frente a la de cérvix descubrimos una mayor tasa de displasia en ano, con diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, durante los 3 años de mediana de seguimiento no hallamos ningún caso de lesión precursora cervical, ni de cáncer de cérvix. Estos resultados eran congruentes con los comunicados hasta el momento en la literatura, en los que la incidencia de CC se ha ido reduciendo de forma paulatina en las cohortes de mujeres infectadas por el VIH gracias, entre otros factores, a la introducción del tratamiento antirretroviral²³.

En cuanto al cáncer de ano, la prevalencia que descubrimos en nuestra cohorte fue superponible a la de CC, inferior al 3% en ambos casos; en los 36 meses de mediana de seguimiento ninguna mujer volvió a presentar cáncer anogenital, y las que fueron diagnosticadas y tratadas de lesión precursora asociada al VPH tampoco experimentaron progresión a CA; incluso una de ellas, con HSIL anal, regresó espontáneamente. Esto podría deberse, entre otras causas, a que más del 90% estaban en tratamiento antirretroviral y

Tabla 3

Resultados de la citología cervical, colposcopia y PCR de VPH de mucosa anal

	MVIH+ (n=95)
Citología cervical, n (%)	
Normal	88 (92,6)
ASCUS	4 (4,2)
LSIL	5 (5,3)
HSIL	3 (3,2)
Colposcopia, n(%)	
CIN 1	4 (4,2)
CIN2	1 (1,05)
CIN 3	1 (1,05)
Cáncer de cérvix	1 (1,05)
PCR de VPH	
VPH-AR, n (%) [IC 95%]	42 (49,4) [39-60]
VPH-BR, n (%) [IC 95%]	34 (40) [29-51]
VPH-AR y BR, n (%) [IC 95%]	26 (31) [21-41]
Mediana de VPH-AR (P ₂₅ -P ₇₅)	0 (0-1)
Mediana de VPH-BR (P ₂₅ -P ₇₅)	1 (0-1)

CIN: neoplasia intraepitelial de cérvix; VPH: virus papiloma humano; VPH-AR: VPH de alto riesgo, VPH-BR: VPH de bajo riesgo.

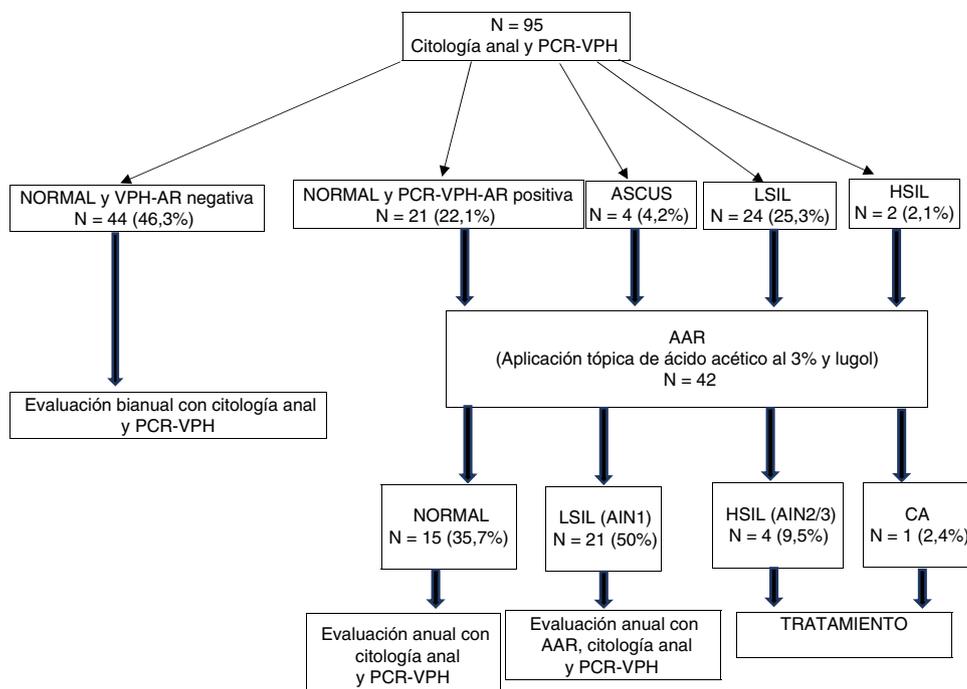


Figura 2. Flujo de pacientes desde la citología anal y PCR del VPH-AR a la AAR.

AAR: anoscopia de alta resolución; AIN: neoplasia intraepitelial anal; ASCUS: células atípicas; CA: cáncer de ano; HSIL: lesión intraepitelial de alto grado; LSIL: lesión intraepitelial de bajo grado; PCR-VPH: *Protein Chain Reaction* del virus del papiloma humano.

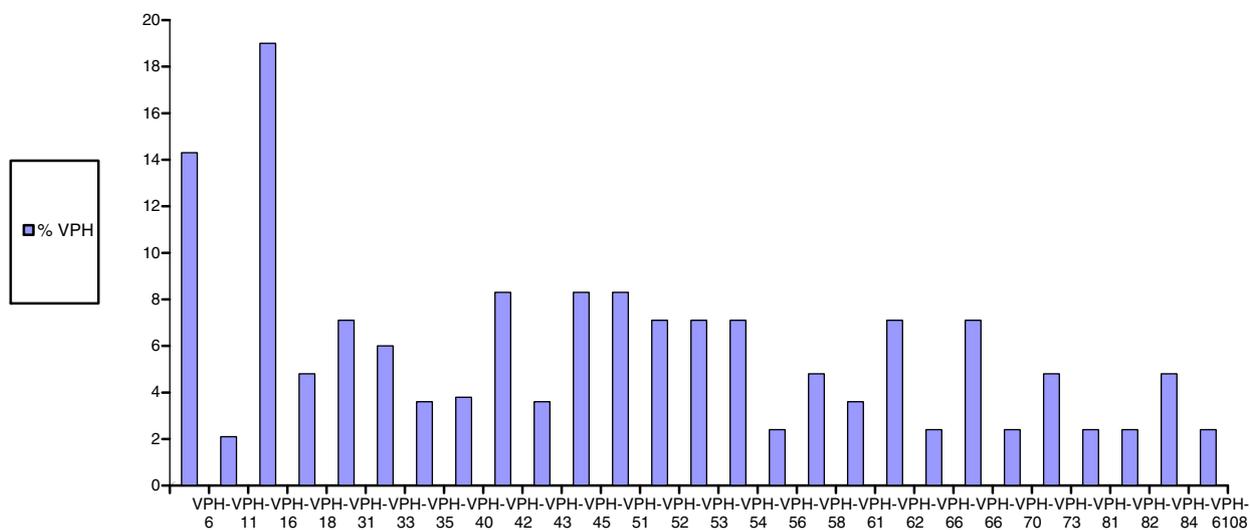


Figura 3. Prevalencia de los genotipos de VPH.

tenían un excelente estado viro-inmunológico. En un metaanálisis realizado en pacientes seropositivos sobre la infección anal por VPH y lesiones neoplásicas asociadas a dicha infección, hallaron que la progresión de neoplasia intraepitelial anal a cáncer de ano era más baja que la de CIN3 a cáncer de cérvix (1 en 600 × año en hombres que tienen sexo con hombres seropositivos vs. 1 en 80 × año en mujeres)²⁴.

El CA es una enfermedad no definitiva de sida, muy prevalente en población VIH positiva vs. población general²⁵; en mujeres infectadas por el VIH se ha comunicado una incidencia variable entre 3,9 a 30 × 100.000 personas-año, cifras que se llegan a incrementar hasta 63,8 casos por 100.000 persona-año en aquellas con CC o CIN3. Publicaciones recientes realizadas sobre cohortes de pacientes infectados por el VIH hombres que tienen sexo con hombres recogen el efecto protector del TAR frente a la aparición

de lesiones precursoras y CA asociadas al VPH^{9-11,26,27}, hecho que podría explicar nuestros hallazgos.

En cuanto a la prevalencia de la infección por VPH en la mucosa anal de nuestras mujeres, encontramos que hasta la mitad de ellas estaban infectadas por genotipos de alto riesgo, 2/5 por bajo riesgo y 1/3 por ambos genotipos. El genotipo VPH 16 fue el más frecuentemente aislado en mucosa anal, casi en una de cada cinco pacientes, y de los de bajo riesgo, fue el genotipo 6. Un estudio publicado recientemente sobre prevalencia del VPH en MVIH+ mostraba que aproximadamente la mitad de las pacientes estaban infectadas por genotipos oncogénicos, siendo el más frecuente el 16, datos muy similares a los de nuestro estudio²⁸. En la cohorte prospectiva Sun Study, compuesta por 120 MVIH+, hallaron una prevalencia del 85% de dichos genotipos en ano; la diferencia con nuestros datos y los previos²⁸ puede deberse, en parte, a que dicha

Tabla 4
Factores de riesgo de infección VPH-AR en mucosa anal de MVIH+. Análisis bivariante y multivariante

	Con HPV-AR (n=42)	Sin HPV-AR (n=43)	Bivariante: p	Multivariante: RR 95%CI
Edad media (años) (\pm DS)	44,5 (\pm 7,9)	43,4 (\pm 8,5)	0,5	
< 30 años, n (%)	2 (4,8)	2 (2,3)	1	
30-50 años, n (%)	30 (71,4)	34 (79,1)	0,4	
> 50 años, n (%)	10 (23,8)	6 (13,9)	0,25	
Jubilado, n (%)	13 (30,9)	11 (25,6)	0,6	
Sexo anal, n (%)	15 (35,7)	11 (25,6)	0,47	
Sexo en 12 meses, n (%)	28 (66,7)	31 (72,1)	0,8	
Parejas sexuales 12 meses (P_{25} - P_{75})	1 (0-1)	1 (1-1)	0,77	
Parejas sexuales en su vida (P_{25} - P_{75})	5 (3-20)	2,5 (1,7-5)	0,005	1,69 (1,09-2,62)
% de parejas sexuales > 3, n (%)	27 (64,3)	13 (30,2)	0,002	
Edad inicio relaciones sexuales (P_{25} - P_{75})	16 (15-18)	17 (16-18)	0,096	
Uso de condón, n (%)	17 (40,5)	16 (37,2)	0,3	1,83 (1,25-2,57)
Verrugas genital/anal, n (%)	8 (19,1)	3 (6,9)	0,09	1,55 (1,02-2,35)
Displasia de cérvix previa	9 (21,4)	6 (13,9)	0,4	
Citología anormal de cérvix actual	8 (19,1)	0	0,005	
Citología anormal de mucosa anal	21 (50)	7 (16,3)	0,001	
Historia previa de:				
ITS, n (%)	11 (26,2)	2 (4,7)	0,006	
Tabaquismo, n (%)	30 (71,4)	23 (53,5)	0,08	1,55 (0,99-2,44)
Tiempo evolutivo del VIH (meses) (P_{25} - P_{75})	180 (36-264)	153 (67,2-245)	0,6	
CD4 al diagnóstico VIH (cél./ μ l) (\pm DS)	359,7 (\pm 274)	349,5 (\pm 362,3)	0,9	
CD4 nadir (cél./ μ l) (\pm DS)	210,3 (\pm 190,9)	199,9 (\pm 162,9)	0,7	
CD4 nadir < 200 células/ μ l	23 (54,8)	21 (48,8)	0,7	
CD4 (cél./ μ l) (\pm DS)	559,9 (\pm 39,5)	710,5 (\pm 364,9)	0,07	
CD8 (cél./ μ l) (\pm DS)	733 (\pm 290,8)	880,6 (\pm 430,7)	0,07	
CD4/CD8, células/ μ l (\pm DS)	0,91 (\pm 0,72)	0,96 (\pm 0,58)	0,7	
CV del VIH (log) (\pm DS)	4,4 (\pm 4,2)	2,3 (\pm 2,99)	0,11	
CV < 50 cop/ml, n (%)	32 (76,1)	38 (88,4)	0,14	
Estadio sida (A3, B3, C), n (%)	25 (59,5)	22 (51,2)	0,44	
TAR, n (%)	38 (90,5)	41 (95,3)	0,43	
Mediana de meses de TAR (P_{25} - P_{75})	95 (8-172)	83,5 (24-154)	0,9	
Fracaso virológico, n (%)	5 (11,9)	1 (2,3)	0,10	

CV: carga viral; ITS: infección de transmisión sexual; RR: riesgo relativo; VPH: virus del papiloma humano.

cohorte, en comparación con la nuestra, tenía un menor porcentaje de pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR), en supresión virológica y con CD4 > 500 células/ml (solo el 77, el 73 y el 36%, respectivamente)²⁹.

Por otra parte, encontramos que la adquisición de genotipos de alto riesgo ocurría en una de cada 7 mujeres, y aunque más de la mitad los aclaraba durante el seguimiento, la incidencia de HSIL anal en nuestra cohorte era elevada. Un estudio retrospectivo del *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG) A5029 mostró que MVIH+ en tratamiento antirretroviral con CD4 > 350 células/ μ l tenían mayor tasa de aclaramiento, y en el caso de carga viral del VIH > 400 copias/ml, superior tasa de adquisición³⁰; estos datos podrían explicar nuestros resultados, ya que el 93,6% de nuestras pacientes recibían TAR, tenían una media de CD4 648,7 células/ μ l, y solo el 7,8% se encontraban en fracaso virológico.

Al analizar los posibles factores predictores de infección por genotipos oncogénicos de la mucosa anal descubrimos que los que se relacionaban de forma estadísticamente significativa fueron el tabaquismo, el número de parejas sexuales en toda su vida mayor a tres, la displasia cervical y la anal, datos en consonancia con los comunicados en 2016 por el grupo de estudio ANRS-C017 VIHGY, que descubrieron en MVIH+ como factores asociados a la infección anal por virus oncogénicos: presencia de citología cervical displásica, infección cervical por VPH de alto riesgo y CD4 < 350 células/ml. Esta cohorte tenía una tasa de TAR y CD4 > 500 células/ml, cercanas al 100%, y se encontraban en supresión virológica más del 80% de las pacientes²⁸. El consumo de tabaco en pacientes VIH positivos también ha sido relacionado previamente con la presencia de displasia de canal anal³¹, así como con la infección por virus de alto riesgo en cérvix y lesiones CIN2+ en MVIH+³². En cuanto a los hábitos sexuales, tanto el tipo de relación como el mayor número de parejas sexuales han sido considerados factores clásicos de la infección por VPH oncogénicos en mucosa anal³³.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio deriva del diseño unicéntrico y, por otra parte, del hecho de que no dispusiéramos de la PCR del VPH procedente del cérvix (por problemas ajenos a los investigadores y en relación con los presupuestos), así como de las derivadas de los criterios de exclusión. En cuanto a las fortalezas, se encuentran el diseño del estudio, longitudinal-prospectivo; el que las pacientes eran llevadas siempre por el mismo clínico que se encargaba de la toma de muestras, así como de la AAR, y finalmente, que la citología y la histología eran interpretadas por el mismo patólogo.

En conclusión, en este período tardío del tratamiento antirretroviral la prevalencia y la incidencia de lesiones precursoras de cáncer anal asociadas al VPH en nuestra cohorte de MVIH+ era superior a las de cérvix, a pesar de que el aclaramiento de genotipos oncogénicos en mucosa anal fuese mayor al de adquisición; por ello, creemos que se debería ofertar el cribado de dichas lesiones a todas las mujeres infectadas por el VIH, haciendo especial hincapié en las fumadoras, con mayor número de parejas sexuales o displasia anogenital indistintamente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Inf Dis*. 2012;54:1026–34.
- Stier EA, Sebring MC, Mendez AE, Ba FS, Trimble DD, Chiao EY. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:278–309.
- Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2009, featuring the burden and

- trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:175–201.
4. Firnhaber C, Westreich D, Schulze D, Williams S, Siminya M, Michelow P, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical dysplasia in HIV-positive women in South Africa. *J Int AIDS Soc.* 2012;15:17382.
 5. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2008;22:1203–11.
 6. D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48:491–9.
 7. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis.* 2005;32:314–20.
 8. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al., and North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1026–34.
 9. Franceschi S, Lise M, Clifford GM, Rickenbach M, Levi F, Maspoli M, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: The Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer.* 2010;103:416–22.
 10. Van der Snoek EM, van der Ende ME, den Hollander JC, Schutten M, Neumann HA, van Doornum GJ. Use of highly active antiretroviral therapy is associated with lower prevalence of anal intraepithelial neoplastic lesions and lower prevalence of human papillomavirus in HIV-infected men who have sex with men. *Sex Transm Dis.* 2012;39:495–500.
 11. Hidalgo-Tenorio C, Rivero-Rodríguez M, Gil-Anguita C, Lopez de Hierro M, Palma P, Ramírez-Taboada J, et al. Antiretroviral therapy as a factor protective against anal dysplasia in HIV-infected males who have sex with males. *PLoS One.* 2014;27:e92376.
 12. Panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA). Documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (actualización 16 Mar 2017). Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org>.
 13. European AIDS Clinical Society. Guidelines. Noviembre 2014: 28 (version 7.1). Disponible en: www.europeanaidscinicalociety.org.
 14. Hidalgo-Tenorio C, Rivero-Rodríguez M, Gil-Anguita C, Esquivias J, López-Castro R, Ramírez-Taboada J, et al. The role of polymerase chain reaction of high-risk human papilloma virus in the screening of high-grade squamous intraepithelial lesions in the anal mucosa of human immunodeficiency virus-positive males having sex with males. *PLoS One.* 2015;10:e0123590.
 15. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, et al. The role of cytology (Pap test) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS.* 2011;24:1307–13.
 16. Padilla-España L, Repiso-Jiménez B, Fernández-Sánchez F, Frieyro-EliceGUI M, Fernández-Morano T, Pereda T, et al. Usefulness of human papillomavirus testing in anal intraepithelial neoplasia screening in a risk behaviour population. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:560–4.
 17. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518–27.
 18. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda system: Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA.* 2002;287:2114–9.
 19. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: Background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16:205–42.
 20. Hessel NA, Holly EA, Efrid JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS.* 2009;23:59–70.
 21. Heard I, Etienney I, Potard V, Poizot-Martin I, Moore C, Lesage AC, et al. High prevalence of anal human papillomavirus-associated cancer precursors in a contemporary cohort of asymptomatic HIV-infected women. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1559–68.
 22. Gaisa M, Ita-Nagy F, Sigel K, Arens Y, Hennessy MA, Rodriguez-Caprio G, et al. High rates of anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women who do not meet screening guidelines. *Clin Infect Dis.* 2017;64:289–94.
 23. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schoni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer.* 2016;138:1732–40.
 24. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13:487–500.
 25. Kost BP, Hofmann J, Stoellnberger S, Bergauer F, Blankenstein T, Alba-Alejandre I, et al. Prevalence of human papillomavirus infection of the anal canal in women: A prospective analysis of high-risk populations. *Oncol Lett.* 2017;13:2495–501.
 26. Blaser N, Bertisch B, Kouyos RD, Calmy A, Bucher HC, Cavassini M, et al. Impact of screening and ART on anal cancer incidence in HIV-positive men who have sex with men: Mathematical modeling study. *AIDS.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000001546>.
 27. Chiu CG, Smith D, Salters KA, Zhang W, Kanters S, Milan D, et al. Overview of cancer incidence and mortality among people living with HIV/AIDS in British Columbia Canada: Implications for HAART use and NADM development. *BMC Cancer.* 2017;17:270.
 28. Heard I, Poizot-Martin I, Potard V, Etienney I, Crenn-Hebert C, Moore C, et al. Prevalence of and risk factors for anal oncogenic human papillomavirus infection among HIV-infected women in France in the combination antiretroviral therapy era. *J Infect Dis.* 2016;213:1455–61.
 29. Kojic EM, Cu-Uvin S, Conley L, Bush T, Onyekwuluje J, Swan DC, et al. Human papillomavirus infection and cytologic abnormalities of the anus and cervix among HIV-infected women in the study to understand the natural history of HIV/AIDS in the era of effective therapy (the SUN study). *Sex Transm Dis.* 2011;38:253–9.
 30. Kang M, Cu-Uvin S. Association of HIV viral load and CD4 cell count with human papillomavirus detection and clearance in HIV-infected women initiating highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2012;13:372–8.
 31. Hidalgo Tenorio C, Gil-Anguita C, Ramirez-Taboada J, Lopez-Ruz MA, Esquivias J, Omar Mohamed Balgahata M, et al. Risk factors for infection by oncogenic human papillomaviruses in HIV-positive MSM patients in the ART era (2010–2016). *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e8109. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000008109>.
 32. Feng RM, Hu SY, Zhao FH, Zhang R, Zhang X, Wallach AI, et al. Role of active and passive smoking in high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *J Gynecol Oncol.* 2017;28:E47. <http://dx.doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e47>.
 33. Faber MT, Munk C, Mwaiselage J, Dartell M, Kahesa C, Iftner T, et al. Risk factors for HIV positivity among more than 3,400 Tanzanian women. *Wom Health.* 2017;57:650–64.