



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tasas de aclaramiento y adquisición de genotipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hombres que tienen sexo con hombres (HSH) en la era de la terapia antirretroviral (TAR).

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Doctoranda	Concepción Gil Anguita
Directora	Carmen Hidalgo Tenorio

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Concepción Gil Anguita
ISBN: 978-84-1195-266-8
URI: <https://hdl.handle.net/10481/90787>

El doctorando / The *doctoral candidate* [**Concepción Gil Anguita**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**Carmen Hidalgo Tenorio**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

Granada, 21 de febrero de 2020

Director/es de la Tesis / *Thesis supervisor/s*;

Doctorando / *Doctoral candidate*:

Agradecimientos

A Carmen Hidalgo Tenorio por su trabajo y dedicación, sin el cual no habría sido posible la realización de este estudio y de esta tesis. Por transmitirme el entusiasmo ante el trabajo y la vida, por ser un referente profesional y sobre todo por su amistad incondicional.

A Mercedes Álvarez, enfermera de la Unidad de enfermedades Infecciosas, por su ayuda, organización y sobre todo por el cariño y la simpatía que desprende al realizar cada una de las actividades la cual nos transmite a todos.

A todos mis compañeros implicados en este proyecto que iniciamos hace ya unos años y en el que nos mantenemos incansables: Juan Pasquau, Miguel Ángel López-Ruz, Javier Esquivias, Rodrigo López-Castro, Mercedes López de Hierro, Omar Mohamed Balgahata, Javier López-Hidalgo, Rosario Javier y Pablo Palma.

Al Hospital Virgen de las Nieves por el apoyo a este proyecto, tanto económico como organizativo, para la programación de este proyecto asistencial.

A todos los pacientes, sin los cuales nada habría sido posible y quienes son los destinatarios de todo el esfuerzo y dedicación realizado en este proyecto.

A mis adjuntos y compañeros residentes, junto a quienes me he ido formando como médico y de los que tanto he aprendido.

Y finalmente quiero dedicar este trabajo a mi familia. A mi marido, Jesús, por su comprensión y ayuda durante todo este tiempo, por ser mi apoyo incondicional, por todo... A mis padres, Manuel y María Luisa, quienes me han enseñado los valores de la vida, que las cosas importantes se consiguen con esfuerzo y trabajo y quienes son mi ejemplo a seguir. A mis hermanas, María Luisa y Virginia, uno de los ejes de mi vida.

Abreviaturas

Abreviatura	Significado
5-FU	5-Fluoracilo
AAR	Anoscopia de alta resolución
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADVP	Adicción a drogas por vía parenteral
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	ARN mensajero
ASCC	Carcinoma invasivo del canal anal
CCA	Carcinoma de canal anal
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (centros para el control y prevención de enfermedad)
CHC	Carcinoma hepatocelular
CP	Cáncer de pulmón
CPRE	Colangio pancreatografía retrógrada endoscópica
DE	Desviación estándar
E	Early (temprana)
ENOS	Evento no asociado a SIDA
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
HSIL	Lesiones intraepiteliales de alto grado
HSIL +	Lesiones intraepiteliales de alto grado incluyendo desde HSIL a cáncer de ano
HSM	Hombres que tienen sexo con mujeres
IC	Intervalo de confianza
II	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos
ITINAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos
ITS	Infeción de transmisión sexual

L	Large (tardía)
L1	Large 1 (tardía 1)
LCR	Large Control Region (región larga de control)
LH	Linfoma de Hodgkin
LSIL	Lesión intraepitelial de bajo grado
MAP	Proteína activadora de la quinasa mitógena
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
ORFs	Open Reading Frames (marcos de lectura abiertos)
PAE	Position of the early polyadenylation site (posición del sitio de poliadenilación temprana)
PAL	Position of the late polyadenylation site (posición del sitio de poliadenilación tardía)
PCR	Reacción en cadena de la polimerada
PE	Early promoter (promotor temprano)
PID	Personas que se inyectan drogas
PL	Late promoter (promotor tardío)
PVVIH	Personas que viven con el VIH
qVPH	Vacuna tetravalente frente VPH
RQ	Rango intercuartílico
RR	Riesgo relativo
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIR	Tasas de incidencia estandarizadas
TAR	Tratamiento antirretroviral
TCR	Quimiorradioterapia concurrente
TDS	Tumores definitorios de SIDA
TNDS	Tumores no definitorios de SIDA
UBE	Unidades de bebida estándar
UE	Unión Europea
V0	Visita basal
Vf	Visita final

VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano
VPH-AR	Genotipos de Alto Riesgo de Malignidad
VPH-BR	Genotipos de Bajo Riesgo de Malignidad
VPN	Valor predictivo negativo

Agradecimientos.....	3
Abreviaturas	4
Índice	7
CAPÍTULO 1. El VPH y su relación con el cáncer de ano.....	9
1.1 Virus del papiloma humano. Virología	10
1.2 Ciclo de vida y patogénesis del VPH	12
1.3 Desregulación del ciclo de vida del VPH y su progresión a cáncer	15
1.4 Epidemiología	17
1.5 Relación entre VPH y cáncer	18
CAPÍTULO 2. VIH y cáncer de ano.....	21
2.1 Epidemiología del VIH.....	22
2.2 Tumores no definitorios de SIDA (TNDS)	26
2.3 Cáncer de ano en pacientes con VIH	28
2.3.1 Epidemiología del cáncer de ano en pacientes con VIH	28
2.3.2 Prevención primaria del cáncer de ano en pacientes con VIH.....	30
2.3.3 Prevención secundaria y diagnóstico del cáncer de ano en pacientes con VIH	33
2.3.4 Tratamiento del HSIL y del cáncer de ano en pacientes con infección por VIH	38
CAPÍTULO 3. Hipótesis	44
CAPÍTULO 4. Objetivo general y objetivos específicos.....	46
4.1 Objetivo principal	47
4.2 Objetivos específicos	47
CAPÍTULO 5. Material y métodos	48

5.1 Diseño	49
5.2 Definición de variables	52
5.3 Análisis estadístico.....	52
5.3.1 Análisis descriptivo	52
5.3.2 Análisis bivariante.....	52
5.3.3 Análisis multivariante	53
CAPÍTULO 6. Resultados	54
6.1 Características basales de la cohorte	55
6.2 Aclaramiento y adquisición de la infección por VPH-AR e incidencia de lesiones HSIL en mucosa anal	59
6.3 Factores asociados con el aclaramiento de genotipos oncogénicos del VPH.....	61
6.4 Factores asociados con la infección por genotipos oncogénicos del VPH	63
6.5 Distribución de los genotipos del VPH según la histología	65
6.6 Correlación de la citología anal y PCR del VPH con los hallazgos histológicos	67
CAPÍTULO 7. Discusión.....	69
CAPÍTULO 8. Conclusiones.....	76
8.1 Conclusiones del objetivo principal.....	77
8.2 Conclusiones de los objetivos específicos.....	77
Bibliografía.....	78

CAPÍTULO 1. El VPH y su relación con el cáncer de ano

1.1 Virus del papiloma humano. Virología

Los papilomavirus pertenecen al género *Papillomavirus* de la familia Papillomaviridae; no presentan envoltura, tienen un diámetro de 55nm, una cápside icosaédrica y un ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena circular contenido en el interior. Los viriones contienen al menos dos cápsides proteicas(1).

Los papilomavirus se han detectado en un elevado número de vertebrados, habiendo sido identificados y completamente secuenciados alrededor de 300 genotipos diferentes, de los cuales más de 200 genotipos afectan a humanos (2,3).

Los papilomavirus encontrados en humanos (VPH) se dividen en cinco géneros diferentes: α , β , γ , μ y ν . Estos géneros presentan distintas estrategias en su ciclo de vida, lo que les confiere a su vez una distinta capacidad para interactuar con el sistema inmune del huésped y causar distintas enfermedades. Cada género a su vez presenta distintas especies y éstas se dividen en genotipos. Cada genotipo difiere de otro en, al menos, el 10% de la secuencia de nucleótidos de la región denominada large 1 (L1). El grupo más amplio es el α , que cuenta con 64 genotipos diferentes. Infecta a las células epiteliales de las mucosas, causando, entre otras, las infecciones del área anogenital. Dentro de este grupo se encuentran los genotipos de alto riesgo de malignidad (VPH-AR) u oncogénicos, que son responsables de cánceres del área anogenital(3). El grupo β cuenta con más de 50 genotipos diferentes. Infectan células epiteliales cutáneas, produciendo lesiones benignas, aunque junto a radiación ultravioleta pueden dar lugar a patología tumoral como el cáncer de células escamosas no melanoma. El resto de los géneros (γ , μ y ν) producen patología benigna (4).

Los VPH tienen preferencia por diferentes localizaciones anatómicas o distinto tropismo en función del grupo y/o genotipo (Figura1). Dicho tropismo se encuentra controlado por el código genético del virus y regulado en la región larga de control (LCR), más que por la zona por donde ingresa el VPH al huésped(2).

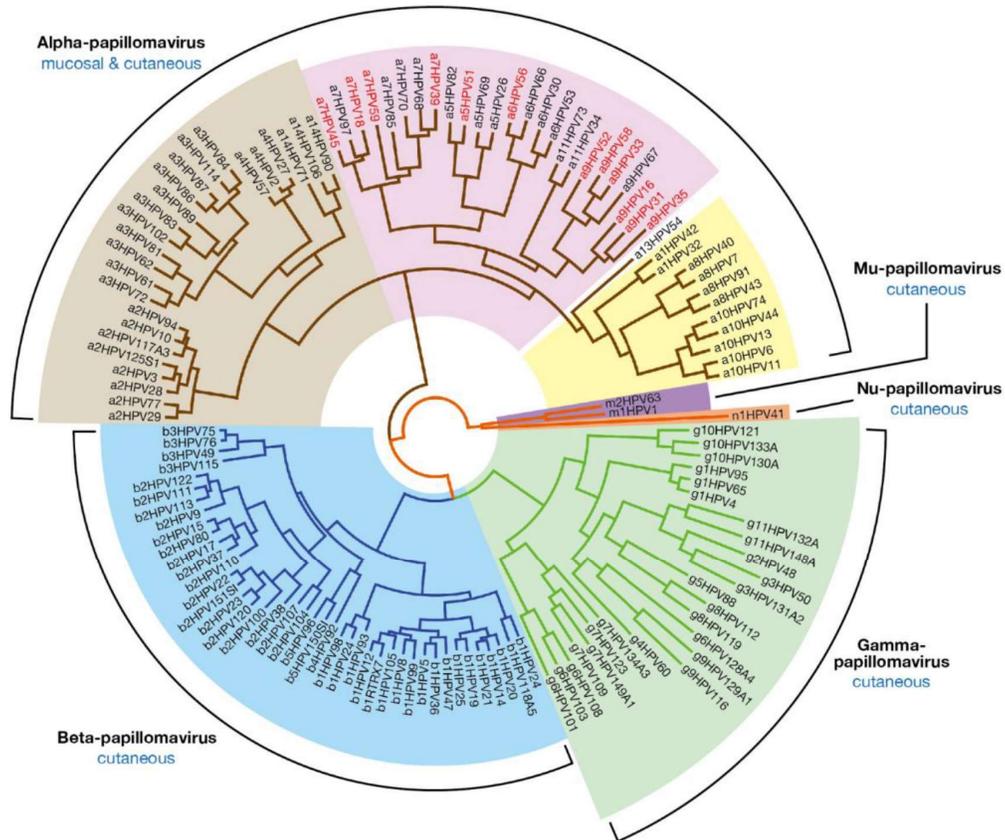


Figura 1. Relación evolutiva entre los VPH. Figura tomada de Egawa et al. (2015).

El genoma del VPH tiene aproximadamente 7.900 pares de bases que se organizan en marcos de lectura abiertos (ORFs) y que se dividen funcionalmente en tres grupos. La organización genómica es compartida por todos los genotipos de VPH(1). Dentro de la organización funcional se encuentran dos regiones no codificadoras, que se encargan del control de la replicación del ADN y de la transcripción de otros ORFs. Estas regiones no codificadoras se dividen en regiones tempranas (E) de E1 a E7 y regiones tardías (L) L1 y L2. A parte de las anteriormente mencionadas, existe una región larga de control (LCR) que contiene las secuencias para le replicación y transcripción viral(3,5).

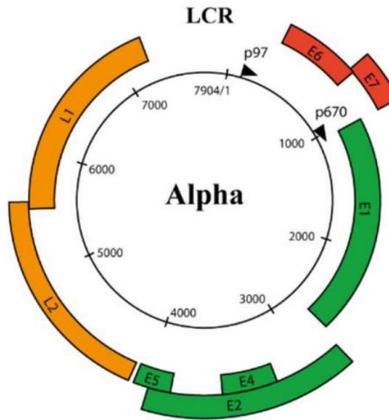


Figura 2. Organización genómica típica de los AR-VPH ilustrada en el genoma del VPH-16. Figura tomada de Egawa et al. (2015).

1.2 Ciclo de vida y patogénesis del VPH

La infección ocurre cuando el VPH accede a las células epiteliales basales, lo cual suele requerir de un traumatismo o microabrasión del epitelio(3,4,6). Estas son las únicas células proliferantes en epitelios normales, ya que las células diferenciadas en las capas suprabasales han salido del ciclo celular. Los viriones se anclan a las cadenas de glucosaminoglicano del proteoglicano heparina sulfato de la célula por diferencia de carga. Esto conlleva cambios conformacionales en la cápside del virión, quedando expuesta una proteína de la región aminoterminal de L2 de la que se escinde una furina. Esto permite la unión a un segundo receptor de la membrana plasmática celular y la unión de distintos factores como integrinas y factores de crecimiento. Las estrategias de adhesión a la membrana celular son diferentes según el genotipo de VPH y del tipo de célula huésped (1–4).

El ADN viral ingresa en la célula mediante endocitosis y llega al núcleo celular, donde entra mediante poros nucleares o por ruptura de la membrana nuclear durante la mitosis. Esto ocurre en aproximadamente 24 horas tras la unión celular(3). El genoma viral se une al ADN celular y a proteínas de la célula huésped mediante la región E2. Se

produce un homodímero que se une por cuatro puntos a la región LCR viral, tres de los cuales son adyacentes al punto de origen de la replicación y necesarios para la misma. Seguidamente, se une E2 con E1 y, con ello, la unión del dímero de hexámeros al origen de replicación viral, poniendo en marcha la replicación del ADN celular(3). Las proteínas virales se expresan a menor nivel que las de la célula infectada para evitar la activación del sistema inmunitario local y con ello la destrucción celular. Esto es llevado a cabo por E2, que produce una inhibición transcripcional que hace que se generen solo entre 50 y 100 copias de ADN viral. De este modo se puede mantener una célula infectada durante un largo período de tiempo evitando su apoptosis, ya que el ciclo viral tiene como objetivo su replicación y no la destrucción celular(5). La división de una célula epitelial basal infectada puede producir una célula amplificadora de tránsito, que tiene la capacidad de moverse hasta capas epiteliales superiores. El genoma viral amplificado se encuentra empaquetado en partículas virales producidas por L1 y L2 en dichas células(2,3).

El papel de E6 y E7 es modificar el ambiente celular para permitir la amplificación del virus, provocando que las células pasen a la fase S o G2 del ciclo celular [en el caso de los genotipos de alto riesgo (VPH-AR) ocurre en la capa basal y parabasal del epitelio](2). La región E6 de los VPH-AR se encarga de regular la integridad del telómero en las divisiones celulares repetidas y la degradación de p53. La región E7 de estos genotipos provoca inestabilidad del genoma de la célula huésped a través de la desregulación del centrosoma de las células basales y se une a la proteína del retinoblastoma produciendo su degradación, entre otras funciones(4). E5 contribuye a la amplificación, estabilizando el receptor del factor de crecimiento epidermal y mejorando la actividad de la proteína activadora de la quinasa mitógena (MAP)(5).

La capacidad de proliferación de las células basales infectadas no se encuentra acoplada con la diferenciación celular. Esto es debido a que este proceso está regulado por las proteínas de la familia del retinoblastoma (entre ellas p105, p107 y p130), y en el caso de las células infectadas por VPH, las proteínas E7 se unen a éstas, provocando su degradación(4,6). El producto final de esta degradación es la liberación y activación de los factores de transcripción E2F, que impulsan a las células hacia la fase S del ciclo celular(7). La unión de las proteínas del retinoblastoma y E7 de los genotipos

oncogénicos presenta una elevada afinidad, lo que puede llevar a la inhibición del crecimiento celular y apoptosis mediado por p53. Las proteínas E6 de los VPH-AR han desarrollado la habilidad de unirse al p53 y producir su degradación, evitando la inhibición del crecimiento celular tanto de las células diferenciadas como de las no diferenciadas. Por tanto, la acción combinada de las proteínas E6 y E7 provocan una desregulación del ciclo celular, manteniendo a la célula en fase S y provocando la anulación de los puntos de control(6).

Las células basales infectadas forman el reservorio de infección y, en éstas, el genoma viral se mantiene como un episoma (elemento extracromosómico) de bajo número de copias. A medida que se dividen, se producen células hijas que se empujan hacia la superficie epitelial. De este modo, se pueden apreciar células en diferentes etapas del ciclo, según va produciéndose la migración de las mismas hacia la superficie(2). En las lesiones causadas por los genotipos de alto riesgo, las células en las capas inferiores expresan E6 y E7, siendo impulsadas a través del ciclo celular y estimuladas para dividirse. Las células de las capas medias se encuentran en las fases S o G2 del ciclo, presentan una elevada cantidad de proteínas amplificadoras de la replicación y expresan E4, siendo las responsables de la amplificación del genoma. Las células de las capas superiores abandonan el ciclo celular y en ellas se forman las proteínas L2 y L1 del virus. Esto permite el empaquetamiento de los genomas virales amplificados(4). Por otra parte, algunas células, conocidas como coilocitos, sufren una transformación característica. Se transforman en células escamosas grandes, poligonales, con un núcleo alargado en el interior de una vacuola citoplasmática y con cuerpos de inclusión de queratohialina citoplasmática(1). Su identificación, junto con la división celular anormal, es indicativa de infección por VPH, sirviendo para el diagnóstico mediante la citología(3).

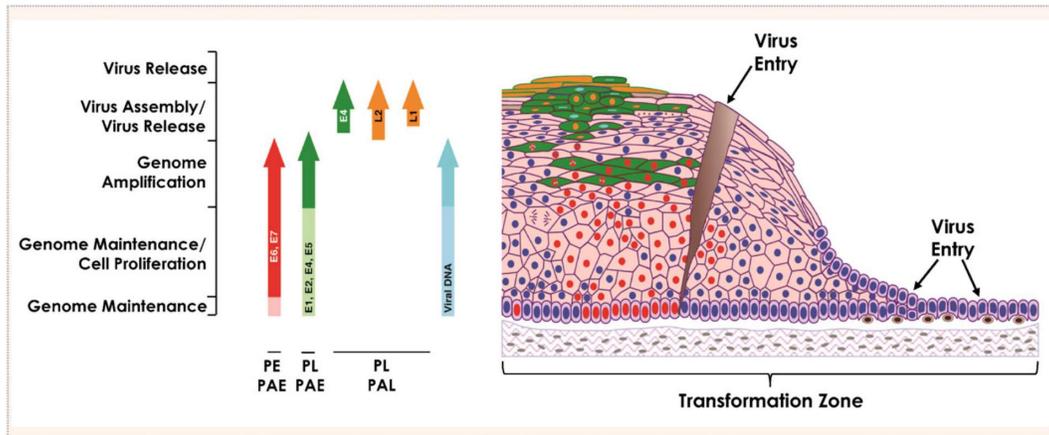


Figura 3. Ciclo de vida de un VPH-AR en el epitelio cervical. PAE: Position of the early polyadenylation site; PAL: Position of the late polyadenylation site; PE: Early promoter; PL: late promoter. Tomada de Doorbar et al. Vaccine (2012)(5).

En una verruga o condiloma la replicación se asocia a una proliferación excesiva de todas las capas de la epidermis, a excepción de la capa basal, produciendo acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis con profundización de las crestas(1).

1.3 Desregulación del ciclo de vida del VPH y su progresión a cáncer

La infección por el VPH y su relación con la progresión tumoral ha sido objeto de estudio en los últimos 50 años(3). Hoy en día existe una evidencia clara de que los genotipos oncogénicos presentan una asociación causal con varios tipos de cáncer, entre ellos el carcinoma de cuello uterino, vagina, vulva, ano, pene y orofaringe(8–10). Como se mencionó anteriormente, en términos de replicación viral, la progresión a cáncer es un evento improductivo o "sin salida" para el virus; cuya causa principal parece ser la infección persistente, durante varios años, de las células epiteliales basales y madre con al menos uno de los VPH-AR(3,6,11,12). La infección persistente por VPH es una condición necesaria para la tumorigénesis, pero parece que no es una condición suficiente para la tumorigénesis completa(13). La necesidad de un largo período de tiempo para la progresión a cáncer, el que la mayoría de las personas infectadas sean

adultos jóvenes y la rareza de ese evento indican que se precisa de la cooperación de otros factores secundarios para provocar dicha progresión(3). Los principales factores de riesgo identificados son: el estado inmunitario (inmunocomprometido, inmunodeprimido), tabaquismo, uso de anticonceptivos orales combinados, alta paridad y otras infecciones de transmisión sexual (en particular la clamidia)(1,3,14). En un metaanálisis hallaron que los pacientes infectados por el VIH tienen un riesgo treinta veces mayor de desarrollar cáncer anal asociado al VPH que la población general(10), probablemente debido a la mayor probabilidad de contraer una infección persistente por VPH.

El cambio clave para la progresión a malignidad es el aumento de la expresión de los genes E6 y E7 en las células infectadas. Esta sobreexpresión estimula el crecimiento, inhibe la diferenciación e induce inestabilidad cromosómica en la célula huésped, dando lugar a un acúmulo de fallos genéticos(2-4,6). En el 70 - 85% de los casos estos cambios en E6 y E7 conllevan la integración del genoma del VPH-AR con el de la célula huésped(3). La integración del genoma es una infección abortiva de la célula, ya que se pierde parte del genoma viral pero se mantiene la región promotora de la replicación y la región codificadora de E6 y E7(3). El ARN (ácido ribonucleico) mensajero (ARNm) producido a partir del genoma integrado es más estable y su traducción es más eficiente, lo que conlleva una mayor sobreexpresión de las oncoproteínas de E6 y E7. Además, se pierde la expresión de E2 (encargada de regular la expresión genética y de mantener un bajo número de copias del genoma), lo que contribuye a la desregulación de la expresión de los genes tempranos, entre ellos E6 y E7 y por ello un aumento de la capacidad proliferativa de la célula(3,6).

Se cree que la integración del genoma es un paso clave para la progresión tumoral. Se ha observado que en las lesiones precancerosas asociadas al VPH su genoma persiste en estado episomal. Sin embargo, en las lesiones de alto grado, en más de la mitad de los cánceres asociados a VPH 16 y en la mayoría de los asociados al VPH 18, se encuentra integrado en el genoma de la célula huésped(6). En estudios recientes se sugiere que un paso importante para mantener la oncogénesis es la coexistencia de episomas con copias integradas del genoma del VPH en el de la célula infectada(15). De este modo, las proteínas de E1 y E2 de los episomas podrían iniciar la replicación del ADN en los

orígenes integrados, produciendo una amplificación del genoma y con ello un aumento en las anomalías cromosómicas; así mismo, activan el sistema de reparación y recombinación del ADN y con ello provocan un aumento en la probabilidad de adquirir mutaciones celulares, mayor inestabilidad cromosómica y progresión hacia la malignidad.

Las proteínas de E6 bloquean a p53 facilitando la replicación viral productiva y la progresión tumoral. Esto es debido a que cuando un genotipo de VPH persiste durante largos períodos de tiempo, la inhibición persistente de la función del p53 permite la acumulación de mutaciones genéticas que se habrían reparado en caso contrario(3,6).

Otro camino o vía que conduce hacia la malignidad es la activación por parte de E6 de la telomerasa y su transcriptasa inversa, que son esenciales en el mantenimiento de la longitud de los telómeros y con ello de llevar a la célula hacia la inmortalidad(3,6).

1.4 Epidemiología

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el ser humano(1,3,16–18). Aproximadamente el 50% de los hombres y el 40% de las mujeres en los Estados Unidos han estado infectados con el VPH en algún momento de su vida(18). Se ha estimado que 6,2 millones de personas adquirieron una infección genital por VPH en el 2000(16). Sin embargo, el 75% de todas las infecciones son eliminadas en el primer año gracias a un óptimo funcionamiento del sistema inmunitario del huésped(19).

La transmisión del VPH ocurre a través del contacto de piel con piel o con mucosa, generalmente durante las relaciones sexuales y a menudo sin saberlo; pues la mayoría de las infecciones son asintomáticas(1). La infección por VPH puede provocar una enfermedad benigna, como son las verrugas anogenitales, o cánceres malignos, como son los de cuello uterino, vagina, vulva, canal anal, pene y orofaringe(1–4,19,20).

Los factores de riesgo para la adquisición de la infección son: la historia sexual actual y pasada, inicio temprano de relaciones sexuales, circuncisión en varones, no uso de

condón, presentar otras ITS, tabaco, nivel educativo bajo, inmunodepresión o trasplante de órgano sólido y el ser un hombre que tiene sexo con hombres (HSH)(8,16–19,21).

En varias publicaciones se describe que el uso de condón es un factor protector frente a la infección por VPH(16,18). En un estudio multicéntrico realizado por Campbell et al. se objetiva que, entre los hombres sin pareja sexual estable, aquellos que siempre usaron condón tuvieron el riesgo más bajo de adquirir cualquier genotipo dentro de los 12 meses siguientes (32,2%; 50,3% para aquellos que a veces los usaron y 49,9% para aquellos que nunca usaron condones). Así mismo, encontraron que la probabilidad de eliminar una infección oncogénica por VPH fue 30% más alta entre los hombres no monógamos que siempre usaron condones con parejas sexuales no estables, en comparación con los hombres que nunca los usaron (OR 1,29; IC 95%; 1,03 – 1,61)(18).

1.5 Relación entre VPH y cáncer

Aunque la mayoría de las infecciones por VPH son asintomáticas y desaparecen espontáneamente, la infección persistente por genotipos oncogénicos del VPH favorece la progresión a lesiones precursoras o a cáncer(2–4,11,12,22).

El 4,5% de todos los cánceres en todo el mundo (630.000 nuevos casos de cáncer por año) son atribuibles al VPH (8,6% en mujeres y 0,8% en hombres)(20). Según los datos publicados en agosto de 2018 por la Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de 2011 a 2015 se produjeron aproximadamente 42.700 nuevos casos de cánceres asociados al VPH en los Estados Unidos cada año, de los cuales 24.400 fueron en mujeres y 18.300 en hombres(11). El cáncer cervical es la neoplasia asociada al VPH más frecuente entre las mujeres, mientras que el de orofaringe es el más común entre los hombres. De estos, la CDC estimó que 33.700 cánceres (79%) fueron atribuibles al VPH cada año durante dicho período. Además, se estimó que la vacuna nonavalente del VPH podría haber evitado 31.200 cánceres, incluidos 27.100 causados por los genotipos 16 y 18, y 4.100 causados por los genotipos 31/33/45/52/58(11). Por esto, se cree que el acceso universal a la vacuna puede ser la clave para evitar la mayoría de los casos de

cáncer atribuible a este virus(20), así como disminuir el riesgo de recurrencia de lesiones de alto grado de malignidad en la mucosa de pacientes previamente infectados por VPH(22).

La tasa de incidencia (número de casos por cada 100.000 personas, ajustada por edad a la población estándar de EE.UU.) de los cánceres asociados al VPH varía según la localización de éste, el sexo y la raza, como se puede apreciar en la figura 4(11).

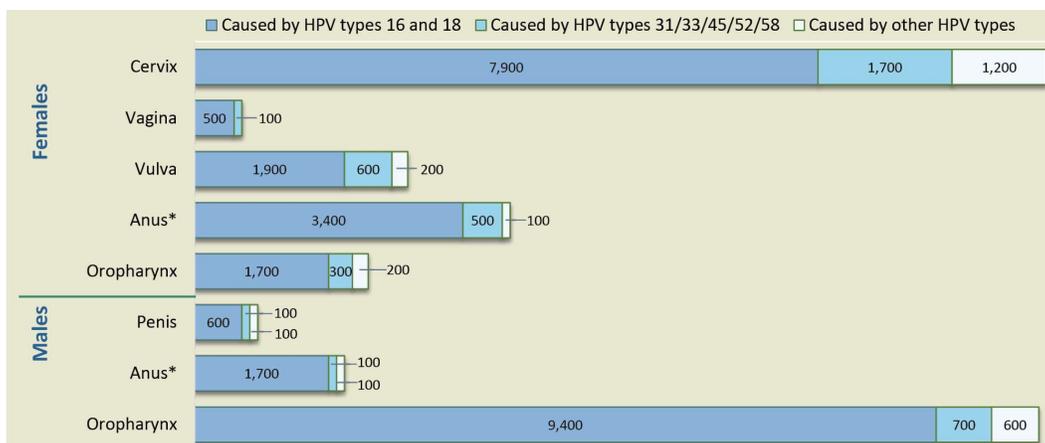


Figura 4. Número estimado de casos de cáncer atribuibles al VPH por sexo, tipo de cáncer y genotipo de VPH. Tomada de los CDC (2018)(12).

El cáncer de cuello uterino representa el 83% de las neoplasias atribuibles al VPH. Otros cánceres anogenitales atribuibles al VPH son el de vulva con 8.500 casos por año, vagina 12.000 casos por año, ano (la mitad de ellos ocurre en hombres) 35.000 casos por año y pene 13.000 casos por año(20).

En el área de cabeza/cuello los cánceres atribuibles representan unos 38.000 casos por año, de los cuales 21.000 son de orofaringe, siendo estos más frecuentes en países desarrollados. Las contribuciones relativas de los genotipos 16 y 18 y VPH de los 6/11/16/18/31/33/45/52/58 son 73% y 90%, respectivamente(20).

Como se puede observar en la tabla 1, de los cánceres asociados al VPH los que se han atribuido con mayor porcentaje a algún genotipo son el de ano, recto y cérvix. De los de cérvix diagnosticados en Estados Unidos entre 2008 y 2012 el 90,6% fueron atribuidos a algún genotipo del VPH y de ellos el 66,2% al 16 y 18. De los cánceres de ano se

atribuyeron a algún genotipo de VPH el 91,1% y de ellos el 79,4% al 16 y 18(12). Por último, es importante destacar, dado su auge en los últimos años, que se atribuyeron el 70,1% de los cánceres orofaríngeos a algún genotipo de VPH y de estos, el 60,2% al 16 y 18(12).

Tabla 1. Media anual estimada y número de cáncer atribuible al VPH por localización anatómica y genotipo en Estados Unidos, 2008–2012. Tabla adaptada de Martel et al. (2017)(20).

Cáncer	Media anual n.	Atribuibles a cualquier genotipo	Atribuibles al VPH 16/18
		N. (%)	N. (%)
Cervical	11.771	10.700(90,6)	7.800(66,2)
Vaginal	802	600(75,0)	400(55,1)
Vulva	3.554	2.400(68,8)	1.700(48,6)
Pene	1.168	700(63,3)	600(47,9)
Todos los cánceres anales	5.010	4.600(91,1)	4.000(79,4)
Mujeres	3.260	3.000(92,5)	2.600(79,5)
Hombres	1.750	1.600(88,7)	1.400(79,1)
Todos los cánceres rectales	750	700(91,1)	600(79,4)
Mujeres	513	500(92,5)	400(79,5)
Hombres	237	200(88,7)	200(79,1)
Todos los cánceres orofaríngeos	15.738	11.000(70,1)	9.500(60,2)
Mujeres	3.100	2.000(63,3)	1.600(50,8)
Hombres	12.638	9.100(72,4)	8.000(63,4)
Total	38.793	30.700	24.600

CAPÍTULO 2. VIH y cáncer de ano

2.1 Epidemiología del VIH

La transmisión del VIH sigue siendo una importante preocupación mundial en materia de salud pública. En 2018, 37,9 millones de personas vivían con el VIH. Solo un 79% de éstos conocían su condición de seropositividad. El porcentaje de pacientes con infección por el VIH que tienen acceso al tratamiento antirretroviral (TAR) es del 62%; y de los que conocen su infección el 78%, habiendo logrado la supresión viral el 86%(23). Estas cifras distan mucho del objetivo 90-90-90 planteado por la OMS para el 2020, que consiste en que el 90% de las personas con infección por VIH conozcan su diagnóstico, de éstas, el 90% tenga acceso al TAR y de los que tienen acceso, el 90% se encuentren controlados virológicamente(24).

Aun así, a nivel mundial se ha visto un descenso del 40% en las nuevas infecciones, tras el pico alcanzado en 1997, habiéndose diagnosticado en 2018 1,7 millones de nuevas infecciones, en comparación con los 2,9 millones de 1997(23). La reducción en las nuevas infecciones entre 2010 y 2018 fue más acusada en África oriental y meridional (con una disminución del 28%), Caribe (disminución del 16%) y África oeste y central (disminución del 13%). Sin embargo ha aumentado en Europa oriental y Asia central (aumento del 29%), Medio Oriente y África del Norte (aumento 10%) y América Latina (aumento del 7%)(25).

Centrándonos en Europa, el VIH afecta a más de 2 millones de personas en la Región Europea de la OMS, en particular en la parte oriental. Cerca de 160.000 personas fueron diagnosticadas de esta infección en 2017, lo que supone una tasa de 20 casos por cada 100.000 habitantes, siendo la más alta registrada hasta el momento. De estos, el 82% se realizó en el este de la Región y el 16% en la Unión Europea (UE). Solo las infecciones diagnosticadas recientemente en dos países, Rusia y Ucrania, contribuyeron con el 75% de todos los casos en dicha región y el 92% en el este de Europa. En la UE se diagnosticaron 25.353 personas de VIH en 2017, lo que supone una tasa de 6,2 casos por 100.000 habitantes, siendo mayor en hombres (9 por 100.000 habitantes) que en mujeres (2,8 por 100.000 habitantes). Por grupos de edad, la mayor tasa de nuevos diagnósticos se encuentran entre los 25 y los 29 años (14,4 casos por 100.000 habitantes)(26).

En España, hubo 3.381 nuevos diagnósticos de VIH en 2017, lo que supone una tasa estimada (tras corregir por retraso de notificación) de 8,82 por 100.000 habitantes. Esto confirma la tendencia ligeramente descendiente en nuestro país entre 2009 y 2017. De los nuevos diagnósticos el 84,6% eran hombres, con una mediana de edad de 35 años(27) y el 36,1% eran extranjeros.

Con respecto a los modos de transmisión, a nivel mundial el riesgo de adquisición del VIH entre hombres que tienen sexo con hombres fue 22 veces mayor en 2018 de lo que era entre todos los hombres adultos. Del mismo modo, el riesgo de las personas que se inyectan drogas (PID) fue 22 veces mayor que el de las que no. Por último, el riesgo fue 21 veces mayor para los trabajadores del sexo que para los adultos de 15 a 49 años(25).

Los HSH representaron el 17% de las nuevas infecciones por VIH a nivel mundial (más de la mitad en Europa occidental y central y América del Norte, 40% en América Latina, 30% en Asia y el Pacífico, 22% en el Caribe, 22% en Europa oriental y Asia central, 18% en Medio Oriente y África del Norte, y 17% en África occidental y central). Las PID representaron el 12% de las infecciones globales (el 41% en Europa oriental y Asia central, el 37% en el Medio Oriente y África del Norte y 13% en Asia y el Pacífico). Los trabajadores del sexo representaron el 6% (el 14% en África occidental y central y menos del 1% en África occidental y Europa central y América del Norte)(25).

En la UE el sexo entre hombres fue el principal modo de transmisión, suponiendo el 38% de los nuevos diagnósticos, mientras que la transmisión heterosexual supuso el 33% y la inyección de drogas parenterales solo el 4%. En la figura 5 se muestran los modos de transmisión por países de la UE(26).

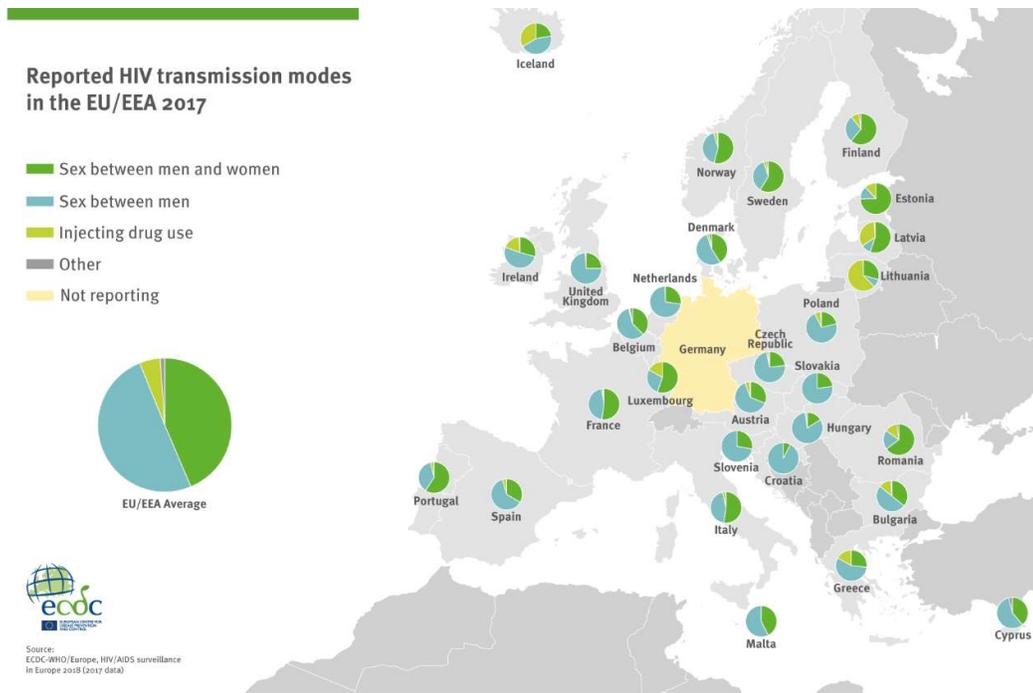


Figura 5. Modos de transmisión de VIH en EU/EEA 2017. Figura tomada de HIV/AIDS surveillance in Europe. WHO y ECDC (2018)(28).

En España, el modo de transmisión más frecuente fue entre los HSH (54,3%), seguida de la transmisión heterosexual (28,2%) y la adicción a drogas por vía parenteral (3,1%)(27), como se muestra en la figura 6(27).

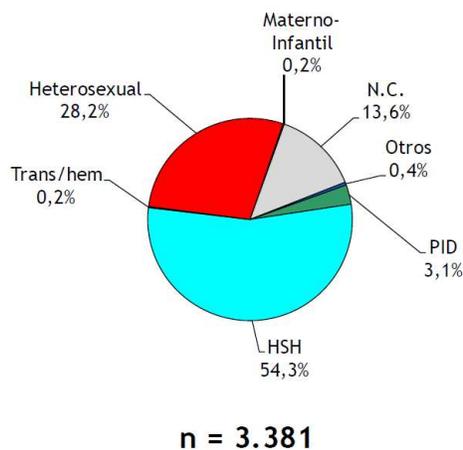


Figura 6. Nuevos diagnósticos de VIH. Distribución por modo de transmisión. Figura tomada de: VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIH y SIDA EN ESPAÑA 2017. Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social (2018)(27).

El 53% de los nuevos casos en toda la Región Europea de la OMS reciben un diagnóstico tardío, es decir, presentan una cifra de CD4 igual o inferior a 350 células/ μ L, lo que aumenta su riesgo de enfermedad, muerte y transmisión del VIH. Cuando hablamos de la UE, el 49% de los nuevos diagnósticos fueron tardíos, y el 28% presentaba ya una infección por VIH avanzada con CD4 inferiores a 200 células/ μ L. Se comunicaron 3.130 nuevos diagnósticos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), con una tasa de 0,7 casos por 100.000 habitantes, correspondiendo el 89% de estos casos a un diagnóstico tardío de la infección por VIH(26).

En España, en 2017, el 47,8% de los nuevos diagnósticos con información sobre el valor de CD4 presentaron diagnóstico tardío(27). Se notificaron 571 casos de SIDA, lo que supone una tasa de 2/100.000 habitantes. Desde el inicio de la epidemia en España hasta el 30 de junio de 2018 se han notificado un total de 87.369 casos de SIDA. Así mismo, la proporción de casos de SIDA en extranjeros ha ido aumentando progresivamente desde el año 1998 hasta alcanzar el 33% en 2017(27).

El número anual de muertes por enfermedades relacionadas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida a nivel mundial ha disminuido desde 1,7 millones en 2004 a 770.000 en 2018, con un descenso del 30% desde 2010. Este descenso ha sido impulsado en gran medida por el progreso en África oriental y meridional, que alberga a más de la mitad de todos las personas que viven con el VIH en el mundo(25).

En el año 2016 se produjeron en España 498 fallecimientos asociados a VIH y SIDA, de los cuales el 77,3% se produjeron en hombres el 22,7% en mujeres, siendo la tasa de mortalidad global por VIH y SIDA de 1,1 por 100.000 habitantes(29).

Desde la generalización de la terapia antirretroviral combinada, las muertes por VIH y SIDA han disminuido drásticamente(24,30–35), sin embargo, sigue siendo superior a la de la población general(30–33,36). Esto se puede comprobar en la dinámica de la mortalidad, descrita en algunos estudios, donde se pueden observar tres grandes períodos: el primero comprendido entre 1997 y 2000, donde se refleja un descenso asociado a la introducción del tratamiento antirretroviral; el segundo entre 2000 y 2004, donde se produce una fase de meseta o “plateau”; y el último de 2005 en adelante, donde a pesar de apreciar disminución de la mortalidad, esta sigue siendo mayor que la

de la población general(30). En la cohorte CORIS se describió una mortalidad 6,8 veces superior en pacientes con infección por VIH que en seronegativos del mismo sexo y edad(31). En numerosas cohortes se ha objetivado un descenso de la mortalidad por eventos asociados a SIDA y un incremento en la frecuencia de enfermedades no asociadas directamente con este síndrome, conocidos como “eventos no SIDA” (ENOS)(9,30,32–35,37–39). La génesis de los ENOS se ha asociado a múltiples factores, entre los que se encuentran la toxicidad atribuible al TAR, edad avanzada, recuentos bajos de CD4, activación inmunológica a pesar de la terapia antirretroviral eficaz y problemas de estilo de vida(39). Por tanto, se espera que a medida que los pacientes envejecen, las principales causas de muerte sean los ENOS, en particular el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, más frecuentes que en la población general.

En un estudio realizado por Masiá et al. se objetivó un descenso de la proporción de muertes por enfermedades asociadas a SIDA del 46,8% en el periodo comprendido entre el año 1998 y 2004, al 18,5% entre 2005 y 2011; asociado a un aumento de fallecidos por ENOS, que pasaron del 45% al 68%. En cuanto a las causas específicas de muerte por ENOS observaron diferencias en los distintos periodos, con un aumento de la mortalidad por neoplasias no SIDA y en menor medida por causas cardiovasculares durante los últimos años(32). Estos datos coinciden con lo publicados por otras cohortes (35).

2.2 Tumores no definatorios de SIDA (TNDS)

Desde el inicio de la epidemia, la infección por el VIH se asoció a un mayor riesgo de desarrollar determinados tumores; los conocidos como oportunistas o tumores definatorios de SIDA (TDS). Estos son el sarcoma de Kaposi, los linfomas no Hodgkin (linfoma cerebral primario, linfoma tipo Burkitt, inmunoblásticos, etc.) y el carcinoma de cérvix(40).

A raíz de la disminución en la mortalidad relacionada con el VIH como resultado de los avances en el TAR, la mayor esperanza de vida y el envejecimiento de las personas infectadas por el VIH, existe una creciente preocupación por los eventos no definatorios de SIDA y, dentro de ellos, por los TNDS, que en la actualidad se asocian a una

importante morbimortalidad, suponiendo una de las causas más frecuentes de muerte en esta población(41,42). En el registro estadounidense HIV/AIDS Cancer Match se observó que, tras la introducción del TAR, la proporción de TNDS ascendió del 31% al 66% en 2010. En la cohorte española CoRIS también se ha descrito un descenso significativo de los TDS junto a un aumento de los TNDS entre 2004 y 2015, con unas tasas de incidencia estandarizadas (SIR) (intervalo de confianza [IC] 95%) en el periodo 2010 - 2015 de TDS y TNDS de 163,90 (113,65 - 214,14) y 664,44 (422,28 - 906,70) por 100.000 personas/año, respectivamente. Los TNDS son la causa más frecuente de muerte por ENOS en personas que viven con el VIH (PVVIH) en Europa y Norteamérica, y la segunda causa global de muerte después del SIDA(40). Los TNDS más frecuentes son el linfoma de Hodgkin (LH), el cáncer de pulmón (CP), el carcinoma hepatocelular (CHC) y el carcinoma de canal anal (CCA)(39,40,42).

Shiels et al. realizaron un metaanálisis donde se objetivó que las personas infectadas por el VIH tenían el doble de riesgo de contraer una neoplasia no asociada a SIDA que la población general. Así mismo, las SIR para todos los TNDS fueron mayores entre los hombres y aquellos con SIDA. Es reseñable que las SIR más elevadas se encontraron en neoplasias relacionadas con infecciones. Por ejemplo, se halló que los cánceres de ano, vagina, pene y orofaringe, asociados con la infección por el VPH, ocurren con mayor frecuencia en seropositivos que en la población general; así como el cáncer de hígado (asociado con la infección crónica por el virus de la hepatitis B y C), el cáncer nasofaríngeo y el linfoma de Hodgkin (ambos asociados con el virus de Epstein-Barr) (10,37,38,40,42,43).

Silverberg et al., en un estudio realizado en California en personas infectadas por el VIH inscritas en un sistema de salud integrado, encontraron que los cánceres relacionados con infecciones (tanto TDS como TNDS) comprendían casi el 70% de todas las neoplasias y, sin embargo, suponían solo el 12% en seronegativos de igual edad y sexo. Estos datos se vieron influenciados por las diferencias en el riesgo de CCA y el LH en ambas poblaciones. Además, encontraron que las personas infectadas por el VIH presentaban un riesgo del 30% mayor de padecer un TNDS no relacionado con infecciones (entre ellos cáncer de pulmón, cabeza y cuello), pero que fue disminuyendo con el paso del tiempo, posiblemente en relación al control inmunológico y virológico. Por el contrario, el riesgo

general de TNDS no relacionado con infecciones no cambió con el tiempo para ambos grupos(38).

La disminución de la función inmune, junto a una mayor incidencia de infecciones, puede ser responsable del aumento de las tasas de cánceres asociados a etiología viral en PVVIH(10), debido a la menor capacidad de control de éstas y a la capacidad oncogénica del virus(38). Esta afirmación se encuentra respaldada por los resultados del metaanálisis realizado por Grulich et al. que comparaba el riesgo de sufrir cáncer en pacientes infectados por el VIH con trasplantados de órganos sólido(44). Además de la alteración en la inmunidad, una carga viral detectable aumenta el riesgo de desarrollar neoplasia, de tal forma que una viremia inferior a 50 copias/mL y cifras de linfocitos CD4 superiores a 500 células/ μ L son factores que protegen del desarrollo de algunos tumores, fundamentalmente los TDS. Por tanto, el tratamiento de éstos se basa en tres pilares: la terapia frente al cáncer, el TAR; y la profilaxis y tratamiento de las enfermedades oportunistas(40,43).

2.3 Cáncer de ano en pacientes con VIH

2.3.1 Epidemiología del cáncer de ano en pacientes con VIH

El cáncer de ano es relativamente poco frecuente en la población general. Sin embargo, es el tercer TNDS más frecuente en los pacientes infectados por VIH (tras el de pulmón y el LH) y el primero de los TNDS asociados con infecciones. Un metaanálisis describió una incidencia de cáncer anal 30 veces superior en personas con infección por VIH que en la población general(10). Aproximadamente el 1% de las mujeres y el 28% de los hombres con cáncer anal están infectados por el VIH(45), grupo de pacientes en los que su incidencia sigue aumentando(9,46,47).

En la cohorte NA-ACCORD se describió una tasa de incidencia de cáncer anal en pacientes con infección por VIH de 131 casos por 100.000 personas-año en HSH, de 46 en hombres que tienen sexo con mujeres (HSM) y de 30 en mujeres. Por el contrario,

fue de 2 y 0 casos por 100.000 personas-año en hombres y mujeres, respectivamente, en seronegativos(41). Sin embargo, en HSH seronegativos la incidencia se incrementa llegando a situarse en torno a 35 casos por 100.000 personas-año(48). El riesgo relativo (RR) de cáncer de ano en pacientes con infección por VIH era de 80,3 (IC 95%; 42,7 – 151,1) para HSH y 26,7 (IC 95%; 11,5 – 61,7) para HSM(41).

La infección por VIH se asocia a una mayor prevalencia, persistencia prolongada y menor aclaramiento de la infección anal por genotipos oncogénicos del VPH(49,50), y dicha persistencia se asocia con un mayor riesgo de lesión intraepitelial y cáncer(49). Entre los factores que han sido relacionados con la persistencia de VPH-AR se encuentran la mayor edad, tabaco, número de parejas en los últimos 12 meses, carga viral de VIH elevada y bajo recuento de linfocitos CD4(50–52).

La prevalencia de infección por VPH en la región perianal y el canal anal oscila entre el 97,9% y el 64,7% en HSH-VIH(53) y de éstos, en la serie de Pokomandy et al., el 90,9% presentan infección por múltiples genotipos diferentes, con una media de 5 genotipos por muestra(52). Así mismo, se ha asociado la presencia de múltiples genotipos de VPH con las lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) y cáncer(47). Se pueden detectar genotipos VPH-AR en el 81% de los pacientes HSH-VIH y genotipos VPH-BR en el 71,1%(51), siendo el genotipo más frecuentemente aislado en numerosas cohortes el 16(47,51,52,54,55), seguido del 42, el 11 y finalmente el 6(51). El genotipo 16 se asocia a más del 50% de los casos de HSIL y cáncer anal(47).

Las mujeres infectadas por VIH también tienen un riesgo muy alto de infección anal por VPH y algunos estudios muestran que es aún más común que la infección por VPH cervical en esta población(47). Hidalgo-Tenorio et al. describieron una incidencia de lesiones precursoras de cáncer anal asociadas al VPH de 16 casos por 1.000 personas-año, presentando dicha lesión 1 de cada 10 mujeres de la cohorte, y hasta el 50% tenían una lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL/AIN1). Así mismo encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la infección por genotipos VPH-AR y el tabaquismo, número de parejas sexuales en toda su vida mayor de tres y displasia cervical y anal. Dichos datos son concordantes con los publicados en otras cohortes(56). Las mujeres infectadas por el VIH tienen más probabilidades de tener el mismo genotipo de VPH en el ano y el cuello uterino que las mujeres no infectadas (18% frente a 3%, $p <$

0,001), tanto para los genotipos oncogénicos (9% frente a 2%, $p = 0,003$) como no oncogénicos (12% frente a 1%, $p < 0,001$)(47).

Se ha demostrado que las lesiones HSIL anales inducidas por VPH son las precursoras directas del cáncer de células escamosas del canal anal (CCA), lesiones muy frecuentes en pacientes infectados por el VIH. Hidalgo-Tenorio et al. describieron, en pacientes HSH-VIH, una prevalencia de cáncer anal del 0,3% y de HSIL del 13,5%, es decir, se detectaron HSIL en 1 de cada 7 pacientes(51).

Palefsky et al. comunicaron que, para los hombres infectados por VIH, tener recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/ μ L se asociaba con una incidencia tres veces superior de progresión de epitelio normal o atípico LSIL o a una lesión de mayor grado(47).

El papel del TAR en la progresión de las lesiones epiteliales anales no está claro, pues existen estudios contradictorios al respecto. Mientras que algunos autores describieron un mayor riesgo de cáncer anal a mayor tiempo de toma del TAR y con el uso de diferentes líneas del mismo(48,57), en estudios más recientes, incluyendo uno de nuestro grupo, se ha demostrado que los HSH infectados por VIH que reciben TAR efectivo durante 24 meses, o más, presentan menos infección por VPH y menos incidencia de HSIL anal, a pesar de que la reducción en la carga de VPH es relativamente modesta (del 100 al 88%)(58,59).

2.3.2 Prevención primaria del cáncer de ano en pacientes con VIH

El preservativo protege frente las infecciones de transmisión sexual (ITS) y reduce la adquisición de muchos de los genotipos de VPH(18). Así mismo es un factor protector frente la aparición de lesiones de bajo grado como los condilomas(60), e incluso favorece la regresión de dichas lesiones(61). Sin embargo, aunque es una medida coste-efectiva, la protección que ofrece no es del 100%, ya que se quedan expuestas zonas como son la base del pene y el escroto(40).

Hoy en día existen tres tipos diferentes de vacunas frente al VPH. La primera de ellas es la bivalente, que provee protección frente los genotipos 16 y 18. La segunda es la tetravalente (qVPH), que incluye, además, los genotipos 6 y 11 de bajo riesgo. Por último, tenemos la nonavalente, en el mercado desde 2015 y en España desde 2018 - 2019, que proporciona inmunidad frente a los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58, además de los anteriormente descritos.

Con la introducción de la vacuna frente al VPH se detectó un descenso de la incidencia de algunos de los cánceres asociados a dicha infección. En Estados Unidos, desde 1999 a 2015, la incidencia de neoplasia cervical se redujo más del 3% anual, especialmente en mujeres entre los 20 y los 24 años. Sin embargo, se describió un incremento de los cánceres orofaríngeos y anales debido a la carga de enfermedad en el varón, para el que la recomendación de la vacuna se ha incorporado posteriormente(62).

Palefsky et al. en 2011 publicaron los resultados de un ensayo clínico doble ciego donde se demostraba que, en pacientes HSH, la vacuna qVPH reducía en un 54,2% (IC 95%; 18,0 - 75,3) en el análisis por intención de tratar y en el de los datos observados en un 74,9% (IC 95%; 8,8 - 95,4) las tasas de neoplasia intraepitelial anal, incluso de grado 2 o 3, relacionada con la infección por VPH 6, 11, 16 o 18. Además se mostraba una reducción del 59,4% (IC 95%; 43,0 - 71,4) y 94,9% (IC 95%; 80,4 - 99,4), respectivamente, de los riesgos de infección anal persistente por VPH 6, 11, 16 o 18(63).

Existen distintos estudios que sugieren que la vacunación puede disminuir el riesgo de recurrencia de HSIL en pacientes previamente infectados por VPH(64,65). En un trabajo publicado por Deshmukh et al. se demostró que, en pacientes HSH con infección por VIH de 27 años o más, diagnosticados y tratados de un HSIL, la vacunación con qVPH disminuye el riesgo de cáncer relacionado con el VPH durante toda la vida, siendo una estrategia coste-efectiva, pues reduce el coste a lo largo de la vida y aumenta la calidad de vida de los pacientes ajustada a la esperanza de vida(66). En un ensayo clínico español cuyo investigador principal era Hidalgo-Tenorio(67), financiado por la Fundación Progreso y Salud de la Junta de Andalucía en su convocatoria de 2011 (#PI-0615-2011), realizado en sujetos infectados por el VIH HSH, aleatorizado y doble ciego, se demostró que la vacuna tetravalente era segura e inmunógena en esta población. Así, el 76% de los que la recibían tenían anticuerpos frente al VPH tras un mes de completar la tercera

dosis, versus el 30,2% de los controles ($p = 0,0001$)(67). En otro ensayo multicéntrico aleatorizado que comparó la vacuna qVPH frente a la nonavalente, se demostró que ésta última previene, además, la infección y la enfermedad relacionada con los genotipos VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en una población susceptible, además de generar una respuesta de anticuerpos contra el VPH 6, 11, 16 y 18 no inferior a la generada por la vacuna qVPH. Por el contrario, no previno la infección y la enfermedad relacionada con los tipos de VPH más allá de los nueve cubiertos por dicha vacuna(68). A partir de estos datos se dedujo que la vacuna nonavalente contra el VPH proporcionaba el mismo grado de protección que la vacuna cuadrivalente frente a la infección por VPH, además de evitar el desarrollo de HSIL anal y su progresión a cáncer. Por ello, a largo plazo, la vacuna contra el VPH debería ser considerada una herramienta excelente para la reducción del cáncer de ano(47). En la actualidad ya está en marcha, por parte de nuestro grupo cuyo investigador principal es Hidalgo-Tenorio, un ensayo clínico Fase IV, en mujeres infectadas por el VIH sobre la inmunogenicidad y efectividad en el cuello uterino y mucosa anal de la vacuna nonavalente del VPH, financiado por el instituto Carlos III en su convocatoria de 2019 (EUdraCT: 2019-003486-17).

En este momento se encuentran en marcha más estudios para poder determinar el papel de la vacunación nonavalente como terapia adyuvante al tratamiento del HSIL para disminuir la recurrencia de las lesiones displásicas, entre los que destaca el estudio VIVA(22).

Las vacunas también han demostrado prevenir lesiones premalignas de cérvix, vulva, vagina y ano. Incluso, la tetravalente ha demostrado evitar la aparición de verrugas genitales relacionadas con los genotipos 6 y 11. Con esto se produjo un cambio en el paradigma de esta vacunación, pues no se trata de una estrategia de prevención del cáncer cervical únicamente en la actualidad, sino que con dicha vacunación se previene la infección y la enfermedad relacionada con el VPH(69,70).

Hoy en día, en España, se recomienda la vacunación de hombres y mujeres con edades comprendidas entre los 12 y los 26 años, preferiblemente antes del inicio de sus relaciones sexuales. Así mismo, la Ponencia del Programa y Registro de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad y Bienestar Social incluye, desde julio de 2018, la financiación de la vacuna frente al VPH en HSH con edades menores o iguales a 26 años, al igual que

a pacientes pertenecientes a grupos de riesgo como son aquellos con infección por el VIH, mujeres con trasplante de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos o personas que ejercen la prostitución. Además se puede valorar la vacunación en pacientes con infección por VIH mayores de 26 años en determinados casos, a pesar de no estar financiada, según criterio clínico(71).

En España se estima que aproximadamente se producen unos 68.900 casos anuales de enfermedad asociada al VPH relacionada con los genotipos 6, 11, 16 y 18, y 82.000 casos relacionados con los 9 genotipos que incluye la vacuna nonavalente. Si traducimos esto a costes, los 9 genotipos son responsables de unos 151 millones de euros anuales, 34 de los cuales se deben al tratamiento de las enfermedades producidas por los 5 genotipos adicionales (31, 33, 45, 52, 58) que incluye la nonavalente(70,72). Dichos costes se podrían evitar si se estandariza el uso de esta vacuna para la prevención de la infección por el VPH y, con ello, reducir la enfermedad asociada a los genotipos que incluye.

2.3.3 Prevención secundaria y diagnóstico del cáncer de ano en pacientes con VIH

Para el diagnóstico del CCA y de sus lesiones precursoras debemos conocer el mecanismo implicado en su aparición. El VPH interactúa con los epitelios escamosos de dos formas básicas: la primera de ellas es cuando en el epitelio se produce la multiplicación y amplificación de viriones, dando lugar a la formación de lesiones transitorias como son las LSIL o los condilomas. La segunda es cuando se producen lesiones precursoras/premalignas como consecuencia de la ruptura de la coordinación entre la expresión genética viral y la diferenciación del epitelio; esto lleva a la proliferación celular, detección persistente de genoma viral y desarrollo de anomalías citológicas, que con el paso del tiempo pueden transformarse en malignas(73). Por tanto, el CCA se encuentra precedido de cambios displásicos localizados generalmente en la zona de transición de la mucosa(42).

Ante lo comentado con anterioridad, la inspección del canal anal, la realización de una citología, la determinación de la presencia del VPH en dicha mucosa y la realización de una anoscopia de alta resolución para la visualización y toma de biopsias serán la base

para el diagnóstico del CCA y la prevención secundaria con la detección de las lesiones precancerosas.

El gold-estándar para el diagnóstico del CCA es la anoscopia de alta resolución (AAR) con toma de biopsias dirigidas(74). Sin embargo, en este momento no existe un consenso internacional sobre la realización del cribado y despistaje de las lesiones precursoras de CCA, y no existen estudios comparativos que evidencien cómo realizar dicho cribado. Por lo tanto, las recomendaciones se basan en la similitud relativa con el cáncer de cuello uterino y en la experiencia en el cribado de éste. Existe, además, incertidumbre sobre la historia natural del VPH y las tasas de progresión y regresión de las lesiones HSIL(28). Se cree que la progresión de HSIL a cáncer es más baja que en la neoplasia cervical, basándose en los datos aportados por un metaanálisis donde Machalek et al. muestran una tasa teórica de progresión de HSIL de 600 casos por año entre HSH con infección por VIH y de 400 casos por año entre HSH seronegativos(53). A pesar de las dudas existentes sobre la eficacia del cribado, en algunas series se ha comprobado la escasa progresión a cáncer en aquellos pacientes tratados previamente de HSIL(75) y, más recientemente, Goldstone et al. demostraron en un ensayo clínico una mayor tasa de aclaramiento de HSIL en pacientes tratados (62%) que en aquellos en los que sólo se hacía seguimiento, con tasas de regresión espontánea de HSIL del 30%(76). Este punto está siendo investigado en este momento en el ensayo clínico ANCHOR (en hombres y mujeres con infección por VIH), el cual consta de dos brazos aleatorizados: uno experimental con tratamiento tópico o ablativo y otro observacional con seguimiento cada 6 meses, del cual se espera que se logre extraer información sobre la historia natural de las lesiones precancerosas y de la necesidad de cribado del CCA en la población con infección por VIH(77).

En los protocolos americanos (AIDS 2017)(78), europeos (EACS 2018)(79) y en los españoles(GESIDA 2019)(40) se recomienda la realización de una anamnesis detallada, la visualización del área perineal con tacto ano-genital y la realización de una citología como primer escalón en el estudio. Se recomienda que el seguimiento sea anual en HSH, pacientes con antecedentes de condilomas genitales y mujeres con citología displásica de vulva o cérvix. Además, en aquellos en los que se objeive la presencia de displasia, recomiendan una AAR con toma de biopsias dirigidas para el estudio histológico de las

mismas. En los últimos años se ha incorporado en el cribado la realización del genotipado del VPH mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero no se ha incluido aún en las guías por su baja especificidad para HSIL(80).

La citología es una prueba validada y realizada en el screening de carcinoma de cuello uterino, que ha llevado a una marcada disminución de la incidencia de cáncer cervical invasivo y a la comprensión de cómo las lesiones precursoras del epitelio cervical pueden progresar a enfermedad(78). Sin embargo, en el caso del canal anal, la citología es recogida "a ciegas", sin visualización directa de la unión escamocolumnar, lo que podría, en parte, explicar su menor sensibilidad frente a la cervical en la detección de lesiones de alto grado(81). Hidalgo-Tenorio et al. lo atribuyen a que se trata de un epitelio malpighiano columnar y a que las lesiones suelen estar debajo del epitelio columnar(82). Hoy en día se prefiere la realización de la citología en medio líquido frente a la de Papanicolau, pues se reduce la contaminación fecal bacteriana, se evitan los artefactos del secado al aire y permite la realización del genotipado de VPH mediante la PCR. Además, es fácil de realizar, incluso por el propio paciente, y presenta escasas molestias o complicaciones(40).

La clasificación citológica anal que se emplea es la de Bethesda, cuya última revisión se realizó en 2014, representada en la tabla 2(83):

Tabla 2. Clasificación de Bethesda (2014). Adaptada de Nayar et al. (2015)(83).

ASC-US	Células escamosas atípicas de significado incierto
ASC-H	Células escamosas atípicas de significado incierto sin poder descartar alto grado
LSIL	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado
HSIL	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
	Carcinoma de células escamosas

Las guías de práctica clínica recomiendan que en caso de presentar una citología anómala se realice una AAR en la que se examina el canal anal con un colposcopio, después de la aplicación de ácido acético al 5% y solución de lugol. Tras esto se realizan biopsias dirigidas en aquellas lesiones visibles para el diagnóstico histológico(40,78,79). Dicha técnica, a pesar de ser el gold-estándar, no se usa de rutina como primer escalón ya que no está disponible en todos los centros, requiere de experiencia (con curva de aprendizaje lenta para su correcta realización), medios técnicos, personal y espacio adecuados; además de presentar complicaciones que, aunque suelen ser leves habitualmente, en ocasiones pueden ser moderadas cuando se realizan biopsias y/o tratamientos(40).

Los resultados de las biopsias de la mucosa anal se clasifican según la terminología creada en el proyecto de terminología escamosa anogenital inferior “LAST-project”(73), donde se realiza un sistema de dos niveles de LSIL y HSIL, que puede calificarse además con la terminología de neoplasia intraepitelial (A-IN) según su ubicación específica.

Se han utilizado diversos biomarcadores en el diagnóstico de lesiones asociadas al VPH, entre los que destaca el p16. Los resultados p16 positivos y difusos con bloqueo positivo respaldan la categorización de precáncer, mientras que la tinción negativa o sin bloqueo positivo favorece fuertemente la interpretación de la enfermedad de bajo grado o una patología no asociada al VPH. Por lo tanto, en el ano, LSIL incluye los condilomas, AIN 1 y AIN 2 p16 negativo, no siendo considerados como precancerosos; mientras que el HSIL anal incluye el AIN 2 p16 positivo y AIN 3, y por tanto el HSIL es el que se considera como el verdadero precursor del CCA(73). Se considera como carcinoma escamoso superficialmente invasivo del canal anal aquel que presenta una profundidad menor o igual a 3 mm desde la membrana basal al punto de origen, y una extensión horizontal menor o igual a 7 mm, habiendo sido completamente extirpado.

Como se ha comentado anteriormente, la citología anal no tiene una elevada sensibilidad para la detección de HSIL en la mucosa del canal anal. En los estudios realizados se sitúa entre el 75% y el 90% con una especificidad entre el 33% y el 44%(74,82,84). La prevalencia de HSIL es inferior cuando se realiza un diagnóstico citológico en comparación al realizado mediante anoscopia, asumiendo por tanto un diagnóstico insuficiente con la realización de una citología únicamente. Por ello, en

grupos de riesgo con una elevada prevalencia de HSIL, como son los HSH infectados por VIH, hay autores que sugieren la necesidad de realizar una AAR para la detección óptima de displasia anal de alto grado(53). La exploración digital no detectó ninguno de los casos de HSIL en el estudio realizado por Pernot et al.(80). El genotipado del VPH-AR ha mostrado una elevada sensibilidad para el diagnóstico de HSIL, que oscila entre el 88,8% y el 100%, pero con una especificidad baja, entre el 15 y el 25%(74,80,82,84). Ante esto, se han realizado combinaciones de pruebas para poder aumentar la detección de las HSIL sin precisar de la realización de una AAR. En la tabla 3 se muestran los resultados del estudio realizado por Hidalgo-Tenorio et al., donde cabe destacar la sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) del 100% para la combinación de la citología y el genotipado de VPH-AR(82). Así, en el caso de una citología normal y VPH-AR negativa, no había ningún paciente con AIN2/3 o cáncer de ano. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios(84,85).

Tabla 3. Comparación de la citología anal y la PCR de VPH-AR en el diagnóstico de HSIL (AIN2/3). Tomada de Hidalgo-Tenorio et al. *PLoS One* (2015)(82).

	Sen (%)	Spe (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+ (95%CI); odds (%) (95% CI)	LR- (95%CI); odds (%) (95% CI)
Dysplastic cytology	75.7	41.6	22.9	88.1	1.30 (1.04–1.62); 23% (19–27%)	0.58 (0.32–1.06); 12% (7–20%)
PCR HR-HPV positive	88.8	21.8	20.3	89.7	1.14 (0.99–1.31); 20% (18–23%)	0.51 (0.19–1.34); 10% (4–23%)
Dysplastic cytology and/or HR-HPV positive	100	16.2	21.5	100	1.14 (0.99–1.31); 20% (18–23%)	0.5 (0.19–1.35); 10% (4–23%)
ASCUS	3	93.2	8.3	80.6	0.4 (0.05–2.97); 8% (1–41%)	1.04 (0.98–1.12); 19% (18–20%)
LSIL	59.5	50.9	21.8	50.9	1.21 (0.89–1.65); 22% (17–27%)	0.8 (0.52–1.21); 16% (11–22%)
HSIL	13.5	97.5	55.5	83	5.44 (1.53–19); 56% (26–81%)	0.89 (0.78–1.01); 17% (15–29%)

Sen: sensitivity; Spe: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; HR-HPV: high-risk human papilloma virus; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; CI: confidence interval; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesions

Según estos datos, aquellos pacientes que presenten una citología patológica/anómala y/o un genotipo oncogénico deberían ser sometidos a una AAR.

Con la combinación de la citología y el genotipado para VPH-AR se detectan prácticamente todos los casos de HSIL, pero el 90% de los pacientes precisan de una AAR, por lo que algunos autores concluyen que esto no es beneficioso frente a realizarle

a todos AAR, ya que se produce un aumento del coste(74,80). Sin embargo, otros estudios argumentan lo contrario(82).

2.3.4 Tratamiento del HSIL y del cáncer de ano en pacientes con infección por VIH

2.3.4.1 Tratamiento del HSIL en pacientes con infección por VIH

Se han realizado diversos estudios para determinar si es preciso el tratamiento de los HSIL o se puede realizar únicamente seguimiento de las mismas. En un estudio observacional de pacientes infectados y no infectados por VIH HSH que presentaban HSIL anal, se observó una tasa de regresión espontánea de dicha lesión a lesiones LSIL o a hallazgos normales de 23,5 por 100 personas-año (IC 95%; 15,73 – 35,02) y una tasa de progresión de 7,4 por 100 personas-año (IC 95%; 4,73 – 11,63)(86). Sin embargo, no se pudo predecir aquellas lesiones que regresaron o aquellas que progresaron(76,86). En un ensayo clínico aleatorizado, publicado en 2018 por Goldstone et al., se comparó la realización de seguimiento de las lesiones versus la realización de ablación con infrarrojos, encontrando que en la rama de tratamiento la posibilidad de eliminar las lesiones y estar libre completamente de lesión tras un año de seguimiento era superior que en la rama de monitorización (62% frente a 30% respectivamente, $p < 0,001$)(76). Estos datos apoyan la realización del tratamiento de los HSIL y no de su monitorización, si bien se espera que tras los resultados del estudio ANCHOR, que se encuentra en marcha en este momento, se obtenga más luz al respecto.

Existen distintos tipos de tratamiento:

- **Tratamientos ablativos:**
 - Coagulación mediante infrarrojos (fotocoagulación). Es una técnica que se puede realizar en la consulta o en la misma sala de la AAR. Consiste en la aplicación de pulsos de luz visible e infrarroja que causa necrosis tisular por coagulación térmica de la zona donde se aplica. La profundidad de la misma se controla mediante la longitud del pulso(87). Es la técnica más

ampliamente utilizada hoy en día. Sus principales efectos adversos son el dolor local y el sangrado, que pueden durar hasta 2 semanas. Comprada con la escisión quirúrgica, presenta una frecuencia mucho más baja de resultados adversos funcionales, como la estenosis anal y la incontinencia fecal, y no afecta a la función sexual. En distintos estudios se ha evaluado su eficacia, la cual oscila entre el 64% y el 87%(87–89). Sin embargo, se ha descrito recurrencia de la lesión dentro del primer año tras la ablación de casi dos tercios de los pacientes(87), siendo más frecuente la recurrencia en pacientes infectados por VIH que aquellos que no lo están, con un riesgo relativo del 3,72 (IC 95%; 2,10 – 6,60)(90).

- **Electrocauterización.** Es una técnica ambulatoria que se emplea en HSIL extenso y multifocal. Presenta el inconveniente de ser doloroso, con probabilidad de sangrado, y de requerir salida de humo que puede aerosolizar el VPH(91). Richel et al. en un estudio publicado en 2013 comparaban la realización de electrocauterización frente el tratamiento tópico con imiquimod y 5-Fluoracilo (5-FU), encontrando mejor tasa de respuesta completa en el grupo sometido a electrocauterización (39%, 24% y 17% respectivamente), junto con una menor tasa de efectos adversos de grado 3 - 4 (18%, 43% y 27% respectivamente), pero con una elevada tasa de recurrencia, del 68% a 72 semanas(92).
- **Exéresis quirúrgica:** el tratamiento quirúrgico de las HSIL es controvertido debido a informes de eficacia incompleta, recurrencias frecuentes y complicaciones asociadas con los tratamientos por escisión(91). Un estudio de Watson et al. sobre la escisión de HSIL informó sobre el resultado de 72 pacientes con HSIL seguidos durante una mediana de 60 meses, siendo comunes las alteraciones funcionales postoperatorias. 9 pacientes desarrollaron incontinencia fecal, de los cuales 4 requirieron colostomía. A pesar de este tratamiento agresivo, 8 de 72 pacientes (11%) progresaron a carcinoma escamoso anal invasivo(93). Ante ello algunos autores se han planteado la no realización de tratamiento de las HSIL y realización de seguimiento estrecho para detectar la progresión a carcinoma(91).

- **Tratamientos médicos tópicos:**

- 5-FU. Es un tratamiento aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para la queratosis actínica y el carcinoma basocelular superficial. Es un antimetabolito que interfiere en la síntesis de ADN y, en menor medida, inhibe la formación de ARN. Puede ser aplicado por el propio paciente y es un tratamiento superficial con un riesgo mínimo de pérdida de la función anal a largo plazo, particularmente la incontinencia de heces o estenosis anal. En un ensayo clínico prospectivo se evaluó la seguridad y la eficacia del tratamiento con 5% de 5-FU para todos los grados de lesión intraepitelial anal. El tratamiento consistió en un gramo de crema de 5-FU aplicada intraanalmente dos veces por semana por la noche mediante un "aplicador anal estándar para crema". En el 85% de los participantes aparecieron efectos adversos (el 37% leves y el 48% moderados-severos). Sólo 2 pacientes interrumpieron el tratamiento. En el 39% se produjo una eliminación completa de la lesión intraepitelial anal, en el 17% se obtuvo una respuesta parcial y en el 37% restante no se produjo respuesta al tratamiento. A los seis meses del tratamiento el 50% de los pacientes presentó una recurrencia(94).
- Imiquimod. Es un agente con actividad antiviral y antitumoral que funciona a través de un mecanismo inmunomodulador al aumentar la actividad de los receptores Toll(95). Está aprobado por la FDA para el tratamiento de verrugas genitales y perianales externas, queratosis actínicas y superficiales y carcinoma de células basales(91). Se lo puede aplicar el propio paciente al acostarse mediante un dedil o aplicador, tres días en semana en días alternos, durante 12 a 16 semanas. Se emplea como tratamiento de elección en HSIL multifocal o extensa, o como adyuvante de otras técnicas. Varios estudios han demostrado la efectividad del imiquimod, ya que tras su uso se produce aclaramiento del genotipo VPH16(96,97). En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego que comparaba el uso de imiquimod versus placebo

encontraron que el 61% de los pacientes permanecieron libres de HSIL después de una mediana de seguimiento de 33 meses(96).

- Cidofovir. Un estudio publicado en el 2001 demostró eficacia en el tratamiento del condiloma anogenital, mostrando una respuesta completa en el 47% de los pacientes frente al 0% en el grupo placebo(98). El Cidofovir ha demostrado una tasa de remisión completa de HSIL del 2,5% y descenso del número de genotipos de VPH. Sin embargo, presenta frecuentes efectos adversos (en el 81% de los pacientes), aunque sin abandonos de tratamiento(99).

2.3.4.2 Tratamiento del cáncer de ano en pacientes con infección por VIH

La quimiorradioterapia concurrente (TRC) con infusión de 5-FU y mitomicina o cisplatino constituye el régimen estándar de tratamiento para el cáncer anal no metastásico(100,101).

Cuando, en la era previa al TAR, este tratamiento se aplicaba a pacientes con infección por el VIH, se hacía con dosis reducidas de radioterapia y/o quimioterapia por la preocupación de tener una mayor toxicidad hematológica y mucosa secundaria a la inmunosupresión, obteniendo una peor respuesta, sobre todo en aquellos con mayor inmunosupresión(102). Sin embargo, cuando se aplicó en dosis estándar, apareció un aumento de la toxicidad que requirió de interrupciones del tratamiento o reducciones de la dosis, obteniendo con ello un peor resultado clínico(103).

En la era post-TAR se ha logrado un mejor control virológico e inmunológico de los pacientes con infección por VIH y los tratamientos se han simplificado, presentando menos efectos adversos e interacciones, lo que ha contribuido a una mejor tolerancia a los tratamientos quimiorradioterápicos. Sin embargo, los resultados clínicos de los tratamientos del cáncer de ano en pacientes infectados por el VIH han sido contradictorios. En un estudio se evidenció que con TRC a altas dosis, con radioterapia de 60 a 70 Gy con 5-FU concurrente y cisplatino, se obtenía una adecuada tolerancia con un excelente control local y supervivencia a largo plazo(104).

En algunos estudios se mostró que los pacientes infectados por el VIH tenían un control de la enfermedad y supervivencia a largo plazo comparables a los pacientes sin infección por el VIH(105,106). Sin embargo, en otros, se evidenció una mayor tasa de hospitalización (33% frente a 15%), peores tasas de supervivencia global a 3 años (42% frente 76%) y peor tasa de supervivencia libre de colostomía a 3 años (67% frente 88%), no encontrando diferencia en la supervivencia global(107). Estos estudios están limitados por el bajo número de pacientes y por ser retrospectivos.

Una terapia nueva en el tratamiento del cáncer de ano es el cetuximab. Se trata de un anticuerpo frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico, cuya actividad depende de la presencia de k-ras de tipo salvaje. Se cree que es un agente prometedor porque las mutaciones k-ras son raras en el cáncer anal. En combinación con radioterapia, el cetuximab ha demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con carcinoma escamoso localmente avanzado de orofaringe(108), y aumenta la actividad del cisplatino en los cánceres avanzados de cabeza y cuello(109). Recientemente se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos para determinar la efectividad y la seguridad de cetuximab junto a quimiorradiación en pacientes con infección (AMC045) y sin infección por VIH (E3205). Los pacientes seropositivos tuvieron resultados clínicos similares a los que no tenían infección por VIH, con una supervivencia del 70% a los 3 años. La tasa de efectos adversos y tolerancia al tratamiento fue similar en ambos casos, a pesar de lo cual muestran una tasa de fallo local del 20% y una tasa de toxicidad de grado 4 del 26%, por lo que se necesitan otras opciones más eficaces y menos tóxicas(110).

Entre el 10 - 20% de los cánceres de ano se presentan con enfermedad extrapélvica en el diagnóstico inicial y el 25% desarrollan metástasis a distancia(111). En estos casos las opciones de tratamiento son más limitadas, no existiendo consenso sobre el tratamiento tras la progresión de la terapia de primera línea para el no resecable o metastásico. Aquellos con recurrencia local se tratan mediante resección abdominoperineal y colostomía(112).

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra PD-1 que interrumpe la interacción de PD-1 con PD-L1, permitiendo la citotoxicidad de las células T. En monoterapia tiene actividad en múltiples cánceres sólidos avanzados, habiendo sido

aprobado por la FDA para el cáncer de cabeza y cuello, melanoma, pulmón no microcítico y carcinoma de células renales. Morris et al. publicaron un ensayo clínico multicéntrico fase 2 (NCI9673), compuesto por 37 pacientes con cáncer de ano metastásico pretratados, a los que se les administraba nivolumab en monoterapia. De ellos, el 24% presentaron una respuesta completa o parcial(113).

Como se observa, en el tratamiento del cáncer de ano no existe actualmente un tratamiento exento de toxicidad, complicaciones y con una baja tasa de recidiva, a pesar de las diversas opciones disponibles.

CAPÍTULO 3. Hipótesis

Los pacientes VIH tienen mayor prevalencia e incidencia de infección por virus del papiloma humano en mucosa del canal anal que la población general, y sobre todo los HSH. Además, estos pacientes tienen menos tasa de aclaramiento de dichos virus, lo que favorece la aparición del cáncer de ano. Posiblemente este déficit en el aclaramiento esté en relación con el mal control de la infección VIH.

CAPÍTULO 4. Objetivo general y objetivos específicos

4.1 Objetivo principal

Calcular la tasa de aclaramiento y adquisición de los genotipos oncogénicos del VPH y factores asociados a dicho aclaramiento, en una cohorte de pacientes con infección por VIH HSH que se diseñó para tal objeto.

4.2 Objetivos específicos

1. Estudiar la posible relación entre el aclaramiento de genotipos oncogénicos del VPH con la incidencia de lesiones HSIL y carcinoma escamoso de la mucosa del canal anal en dicha cohorte.
2. Estudiar los factores de riesgo para dicha infección.
3. Estudiar la distribución de los genotipos de VPH en función de la histología.
4. Estudiar la correlación entre la citología, la PCR del VPH y los hallazgos histológicos en la mucosa anal.

CAPÍTULO 5. Material y métodos

5.1 Diseño

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo y unicéntrico, compuesto por 405 pacientes infectados por el VIH hombres que tienen sexo con hombres, incluidos de forma consecutiva, entre mayo de 2010 y diciembre de 2018, en un programa de despistaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de lesiones displásicas de mucosa anal.

Los pacientes procedían de las consultas de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y el Complejo hospitalario de Jaén. Todos ellos fueron atendidos íntegramente en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, tras ser aprobado el estudio por el comité ético de dicho hospital.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes infectados por el VIH HSH mayores de 18 años.

Los criterios de exclusión fueron: mujeres, hombres heterosexuales con infección por VIH y el tener antecedentes personales de neoplasia de canal anal.

En la visita basal (V0) se explicaba a los 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 V0 se incluyeron las siguientes variables clínicoepidemiológicas: edad, antecedentes de condilomas perianal-genital, condilomas en esa visita, número de parejas sexuales en toda su vida, número de parejas sexuales en los últimos 12 meses, edad de inicio de relaciones sexuales, uso de condón y porcentaje de su uso, tabaquismo (sí/no y paquetes/año), consumo de alcohol (sí/no y unidades de bebida estándar - UBE), adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), ExADVP, nacionalidad, nivel de estudios, meses desde el diagnóstico de VIH, estadio de la infección por VIH según la clasificación CDC, meses en tratamiento antirretroviral; y antirretrovirales, fracaso virológico (se consideró cuando había ARN-viral mayor a 50 copias/mL en al menos dos

determinaciones en los 6 meses previos) y uso de tratamiento concomitante. También se recogió información sobre 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, infección tuberculosa latente, tratada o activa. Las variables analíticas fueron: cifras de linfocitos CD4 nadir, CD4, CD8 y carga viral al diagnóstico del VIH, así como CD4, CD8, ratio CD4/CD8 y carga viral coincidentes con la V0.

En la visita V0 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. La primera muestra se usaba 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, Switzerland). La segunda muestra se usaba para realización de una citología. Ambas muestras eran incluidas en medio líquido (liquid medium Thin Layer Liquid). Para el estudio citológico se empleó la técnica de "thin-layer technique" (Procesador Thin Prep 2000 (Hologic). Ambas muestras se enviaban al laboratorio de Anatomía Patológica, donde los mismos patólogos llevaban a cabo el dictamen de las citologías y 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) y 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 genotipos 39, 45, 59 y 68, así como subespecies del VPH 16 los genotipos 31, 33, 35, 52, 58, 67(114).

Posteriormente se realizaba una anoscopia de alta resolución con el colposcopio Carl Zeiss 150 fc ©, (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany) en un intervalo de 4 a 12 semanas. Previa a la AAR se hacía inspección y tacto rectal, se introducía un anoscopio desechable transparente a través del cual se instilaba 5mL de ácido acético que se dejaba actuar durante unos 3 minutos, se retiraba y se inspeccionaba la mucosa. Posteriormente se instilaba lugol al 5% y se volvía a inspeccionar a través del anoscopio. Después de esto se tomaban muestras tanto de la mucosa aparentemente normal en los 4 cuadrantes como de aquellas zonas con lesiones aceto-blanco lugol negativas. Las biopsias se hacían con un catéter de colangio pancreatografía rerógrada endoscópica (CPRE).

Tras la realización de la anoscopia y en función de los hallazgos histológicos de la misma, se planificaban las visitas de seguimiento de la siguiente manera: en caso de anoscopia normal o LSIL se evaluaba al paciente en un año con citología, PCR del VPH y anoscopia. En caso de HSIL el paciente tenía dos opciones: la primera era ser derivado a la unidad de coloproctología del servicio de cirugía general para mucosectomía mediante bisturí eléctrico (que se inició en mayo de 2010) o la autoadministración de imiquimod al 5% 3 veces por semana durante 16 semanas (iniciada en 2013). Tras completar el tratamiento de las lesiones se les hacía una anoscopia de control y en función del resultado se programaba la evaluación en un año (en caso de que la histología fuese normal o LSIL) o retratamiento (si aún permanecía el HSIL). En caso de presentar un carcinoma escamoso del canal anal se enviaba al paciente al servicio de oncología médica y se trataba según los protocolos de dicha neoplasia.

En las visitas anuales de seguimiento se recogía el número de parejas sexuales en los últimos 12 meses, aparición de infecciones de transmisión sexual (serología de lúes y estudio de ITS mediante PCR y cultivo de exudado anal-uretral solo en caso de presentar sintomatología o de que la pareja estuviese infectada), condilomas genitales/anales, toma de TAR (cambio, fracaso virológico, tasa de adherencia), cifras de linfocitos CD4, CD8, ratio CD4/CD8 y carga viral del VIH. Así mismo, se administró la vacuna tetravalente del VPH a 66 pacientes sin infección simultánea por el VPH 16 y 18 y sin antecedentes ni lesiones compatibles con HSIL (entre 2012 y 2014).

La clasificación que empleamos para la citología fue la de Bethesda(115), que clasifica las lesiones en 4 tipos: células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US), células escamosas atípicas de significado incierto sin poder descartar alto grado (ASC-H), lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) y lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL).

La clasificación histológica empleada fue la terminología creada en el proyecto de terminología escamosa anogenital inferior "LAST-project" para el VPH, que clasifica las lesiones en LSIL (AIN1/condiloma), HSIL (AIN2, AIN3 y carcinoma in situ), y carcinoma invasivo del canal anal (ASCC)(73). El estudio histológico fue realizado por los mismos patólogos que la citología y la PCR de VPH.

5.2 Definición de variables

Aclaramiento de VPH-AR: se definió como la desaparición de todos los genotipos del VPH-AR de la mucosa del canal anal en la última exploración realizada al paciente, analizado mediante la PCR del VPH.

Adquisición de VPH-AR: se definió como la adquisición de nuevos genotipos oncogénicos del VPH en mucosa anal, analizado mediante la PCR del VPH.

Citología anormal: aquella que incluye ASCUS, LSIL o HSIL.

Histología con lesión anal HSIL: se incluyó desde HSIL a cáncer invasivo.

Histología con lesión LSIL: se incluyó desde LSIL a cáncer invasivo.

5.3 Análisis estadístico

5.3.1 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 y percentiles) para las variables cuantitativas; y frecuencias absolutas con intervalo de confianza del 95% para las cualitativas.

Se calculó la prevalencia del VPH y los hallazgos de citología e histología de mucosa anal con intervalo de confianza del 95%.

5.3.2 Análisis bivalente

Se empleó para estudiar los posibles factores relacionados con el aclaramiento y prevalencia de los genotipos oncogénicos del VPH. Para las variables cuantitativas que seguían una distribución normal se aplicó el test t-Student para muestras independientes. Para aquellas que no seguían una distribución normal se usó el test de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas se empleó el test chi-cuadrado de Pearson, o Fisher si no se cumplían los criterios de aplicación. Para comprobar si las

diferentes variables cumplieran la hipótesis de normalidad se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov(116).

5.3.3 Análisis multivariante

Se realizó mediante regresión logística, basándose en la formula clásica de Freeman [n=10*(k+1)].

En el modelo de factores relacionados con el aclaramiento de virus oncogénicos incluimos las variables significativas (tiempo de tratamiento antirretroviral, la toma de no análogos y la infección simultánea por genotipos de bajo riesgo del VPH), así como aquellas que, aunque no resultaron estadísticamente significativas en el bivariante, podían influir en el aclaramiento de dichos genotipos, como son el número de parejas sexuales en los últimos 12 meses y al final del estudio, el tabaquismo, edad y uso del condón.

En el modelo multivariante que analizaba los factores relacionados con prevalencia de los genotipos oncogénicos del VPH se incluyeron tanto las variables que habían resultado estadísticamente significativas en el análisis bivariante como las clínicamente relevantes, quedando finalmente compuesto por las siguientes: historia de condilomas, niveles de CD4 nadir, infección por genotipos de bajo riesgo del VPH, niveles de CD4, carga viral del VIH, cociente CD4/CD8, carga viral indetectable, recibir tratamiento antirretroviral con análogos e inhibidores de la integrasa, edad (diferenciando mayores y menores de 50 años), tabaquismo, hábitos sexuales, verrugas genitales en el momento de hacer la anoscopia, tiempo de evolución del VIH y tiempo de administración del tratamiento antirretroviral. La inclusión de las variables se hizo de forma manual y de una en una. Se utilizó un método de selección de variables por pasos sucesivos, considerando en cada paso una probabilidad de entrada de 0,05 y 0,10 para salida. El test de Hosmer-Lemeshow se empleó para analizar la bondad de ajuste del modelo de regresión logística.

Para todos los test se consideró un nivel de significación de 0,05.

El software estadístico utilizado fue el SPSS 21.0.

CAPÍTULO 6. Resultados

6.1 Características basales de la cohorte

Se incluyeron 405 pacientes de forma consecutiva, con una edad media de 36 años, de los cuales el 56,7% eran universitarios y 52,8% fumadores. La mediana de parejas sexuales en los últimos 12 meses fue de 1 (p25 - p75 1 - 7). La mediana desde el diagnóstico de infección por VIH era de 2 años. Los CD4 nadir de 367,9 células/ μ L. El 86,7% de los pacientes se encontraban en tratamiento antirretroviral en el momento de la inclusión en el estudio, con cifras de CD4 de 689,6 células/ μ L, con una ratio CD4/CD8 de 0,77 y el 85,9% se encontraba virológicamente controlados con carga viral de VIH indetectable. El resto de las variables obtenidas se pueden apreciar en la tabla 4.

Tabla 4. Características de los pacientes con infección por VIH HSH(117)

	N. de pacientes n=405
Edad [\pm desviación estándar (DE)]	36,2 (\pm 10,1)
<30 años, n (%)	123 (30,4)
30-50 años, n (%)	244 (60,2)
>50 años, n (%)	38 (9,4)
Nivel de estudios, n (%)	
Sin estudios	6 (1,5)
Primaria	40 (9,9)
Secundaria	129 (31,9)
Universitario	230 (56,7)
Jubilado, n (%), IC 95%	22 (5,4), (3 - 7,5)
Procedencia, n (%)	
Europa	387 (95,6)
Centroamérica	17 (4,2)
Vacuna qVPH (2012-2014), n (%)	66 (16,3)
Edad inicio relaciones sexuales, mediana (P25 - P75)	18 (16 - 20)
Número de parejas sexuales masculinas a lo largo de la vida mediana (P25 - P75)	50 (15 - 150)
Número de parejas sexuales masculinas en los últimos 12 meses, mediana (P25 - P75)	1(1-7)
Uso de condones habitualmente, n (%), IC 95%	294 (72,6), (68,2 - 77,4)
Número total de parejas sexuales al final del estudio, mediana (P25 - P75)	54,5 (20 - 154)
Historia de verrugas anales o peneales, n (%), IC 95%	128 (31,6), (27,1 - 36,1)
Verrugas anales o peneales en la visita basal n (%), IC 95%	93 (23), (18,6 - 26,8)
Historia de sífilis, n (%), IC 95%	103 (25,4), (21,6 - 29,8)

Capítulo 6. Resultados

Historia de otra ITS, n (%), IC 95%	110 (27,2), (23,1 - 31,6)
Tiempo desde el diagnóstico de VIH (meses), mediana (P25 - P75)	25 (8-84)
CD4 al diagnóstico de VIH (células/ μ L), (\pm DE)	448 \pm 298,17
Carga viral de VIH al diagnóstico de VIH (log), mediana (P25 - P75)	4,61 (4,07 - 5,12)
CD4 nadir (células/ μ L), (\pm DE)	367,93 \pm 233,85
CD4 nadir < 200 células/ μ L, n (%), IC 95%	97 (23,9), (20 - 28,5)
CD4 a la entrada en el estudio (células/ μ L), (\pm DE)	689,64 \pm 475,03
CD8 a la entrada en el estudio (células/ μ L), (\pm DE)	981,5 \pm 531,5
Ratio de CD4 /CD8 a la entrada en el estudio, media (\pm DE)	0,77 \pm 0,70
Carga viral de VIH a la entrada en el estudio (log), media (P25 - P75)	0 (0 - 1, 72)
Carga viral de VIH indetectable a la entrada en el estudio: < 50 VIH RNA copias/mL de plasma, n (%)	348 (85,9)
Estadio SIDA, n (%), IC 95%	106 (26,2), (21,3 - 30,1)
TAR previo a la inclusión en el estudio, n (%), IC 95%	351 (86,7), (83,2 - 90)
<i>Mediana de meses de TAR previo (P25 - P75)</i>	4 (16 - 56)
<i>Línea de TAR previo, media (P25 - P75)</i>	1 (1 - 2)
Fallo virológico previo a la entrada en el estudio, n (%)	17 (4,8)
Infección crónica por VHC, n (%)	14 (3,5)
Infección crónica por VHB, n (%)	13 (3,2)
Fumador, n (%), IC 95%	214 (52,8), (47,9 - 57,4)
<i>Fumador, paquetes/año, mediana (P25 - P75)</i>	1,5 (0 - 14)
Alcohol, UBE, media (P25 - P75)	0 (0 - 4)
ExADVP, n (%)	2 (0,5)

En cuanto a la infección de la mucosa anal por VPH encontramos que el 76,6% estaban infectados por genotipos de alto riesgo con una mediana de 1 (P25 - P75: 1 - 3), el 73,1% de bajo riesgo con una mediana de 1 (P25 - P75: 0 - 2) y el 57,3% presentaban una infección mixta. El genotipo 16 fue el más frecuentemente aislado (27,7%), seguido por los genotipos de bajo riesgo 6, 11 y 42, que se encontraban cada uno de ellos en el 18% de los pacientes. El resto de las variables quedan reflejadas en la tabla 5.

Tabla 5. .Prevalencia de VPH en la mucosa anal(117)

PCR de VPH de mucosa anal	
n= 394	
VPH-AR n (%), IC 95%	305 (76,6), (72,4 - 81,1)
VPH-BR n (%), IC 95%	291 (73,1), (68,3 - 77,5)
VPH-AR y BR n (%), IC 95%	228 (57,3), (52,7 - 62,7)
Mediana VPH-AR, (P25 - P75)	1 (1 - 3)
Mediana VPH-BR, (P25 - P75)	1 (0 - 2)
VPH 6 n (%)	71 (18)
VPH 11 n (%)	71 (18)
VPH 12 n (%)	1 (0,3)
VPH 16 n (%)	109 (27,7)
VPH 18 n (%)	51 (12,9)
VPH 26 n (%)	6 (1,5)
VPH 31 n (%)	55 (14)
VPH 33 n (%)	29 (7,4)
VPH 35 n (%)	36 (9,1)
VPH 39 n (%)	46 (11,7)
VPH 40 n (%)	7 (1,8)
VPH 42 n (%)	72 (18,3)
VPH 43 n (%)	10 (2,5)
VPH 45 n (%)	50 (12,7)
VPH 48 n (%)	1 (0,3)
VPH 51 n (%)	55 (14)
VPH 52 n (%)	50 (12,7)
VPH 53 n (%)	36 (9,1)
VPH 54 n (%)	26 (6,6)
VPH 55 n (%)	64 (16,2)
VPH 56 n (%)	31 (7,9)
VPH 58 n (%)	23 (5,8)
VPH 59 n (%)	42 (10,7)
VPH 61 n (%)	30 (7,6)
VPH 62 n (%)	56 (14,2)
VPH 64 n (%)	1 (0,3)
VPH 66 n (%)	34 (8,6)
VPH 68 n (%)	42 (10,7)
VPH 69 n (%)	14 (3,6)
VPH 70 n (%)	32 (8,1)
VPH 71 n (%)	1 (0,3)
VPH 72 n (%)	28 (7,1)
VPH 73 n (%)	37 (9,4)
VPH 81 n (%)	51 (12,9)
VPH 82 n (%)	17 (4,3)
VPH 83 n (%)	5(1,3)
VPH 84 n (%)	30 (7,6)
VPH 89 n (%)	1 (0,3)
VPH 6108 n (%)	13 (3,3)

VPH-AR subespecie de VPH 18 (39,45,59,68) n (%)	164 (41,6)
VPH-AR subespecie de VPH 16 (31,33,35,52,58,67) n (%)	207 (52,5)

En cuanto a los resultados en la visita basal de la citología, el 47,9% tenían una lesión de bajo grado (LSIL), el 41,6% una citología normal, el 7,3% una citología de significado incierto (ASC-US) y el 3,3% una lesión de alto grado (HSIL). Al realizar la anoscopia de alta resolución el 46,7% de las anoscopias fueron normales, el 40,4% LSIL, el 12,3% HSIL y el 0,5% carcinoma de células escamosas anal. Los resultados se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Resultados de la citología y anoscopia de inclusión en la cohorte(117)

Cohorte de pacientes HSH-VIH	
n=405	
Citología anal, (n = 397), n (%),	
IC 95%	
<i>LSIL</i>	190 (47,9), (43 - 52,7)
<i>HSIL</i>	13 (3,3), (1,8 - 5,1)
<i>ASC-US</i>	29 (7,3), (5,1 - 10,2)
<i>Normal</i>	165 (41,6), (37 - 46)
Anoscopia: Histología (n =	
405), n (%), IC 95%	
<i>Normal</i>	189 (46,7), (44,5 - 54)
<i>LSIL</i>	164 (40,4), (36,6 - 46)
<i>HSIL</i>	50 (12,3), (9,2 - 15,9)
<i>ASCC</i>	2 (0,5), (0 - 0,8)

6.2 Aclaramiento y adquisición de la infección por VPH-AR e incidencia de lesiones HSIL en mucosa anal

Los 405 pacientes fueron seguidos durante una mediana de 36,45 meses (P25 – P75: 12 - 69), de los cuales 301 (74,3%) tenían al menos 2 estudios válidos para la identificación de los genotipos del VPH. De estos 301 pacientes, experimentaron aclaramiento de virus oncogénicos 105 (34,9%) en 49 meses (P25 – P75: 37 - 69) y 129 (42,9%) adquirieron nuevos, con una mediana de 1 (P25 – P75: 0 - 2) en 36 meses (P25 – P75: 12 - 60). Al final del seguimiento el 68,8% tenían genotipos de bajo grado, 59,5% oncogénicos y 32,3% de ambos tipos. No se encontraron diferencias entre la tasa de infección por genotipos de bajo riesgo entre la visita de basal (V0) y la final (Vf) (V0 73,1% vs Vf 68,8%, $p = 0,216$), pero sí en cuanto a la tasa de infección por virus oncogénicos (V0 76,9% vs Vf 59,5%, $p = 0,0001$) y la mediana de estos virus [V0 1 (P25 – P75: 1 - 3) vs Vf 1 (P25 – P75: 0 - 2), $p = 0,0001$]. Finalmente, también hallamos reducción en la tasa de infección simultánea por virus de bajo y alto riesgo (V0 58,1% vs Vf 32,3%, $p = 0,0001$).

La incidencia de aclaramiento de todos los genotipos de alto riesgo del VPH en la mucosa del canal anal fue de 4,725 por 100.000 personas/mes.

De los 405 paciente incluidos, el 87,2% tenían al menos 2 anoscopias de control con una mediana de seguimiento de 36 meses (P25 – P75: 12 - 69). Durante este período se diagnosticaron en total 88 casos de HSIL y 3 de cáncer de ano, cuyas tasas eran 21,7% y 0,74% respectivamente. La prevalencia de HSIL fue del 12,3% y la de cáncer de ano 0,49%. 38 pacientes fueron diagnosticados de HSIL durante el seguimiento, con una incidencia de 30,86 x 1.000 pacientes-año. Hubo un caso de cáncer de ano, con una incidencia de 81,22 x 100.000 pacientes-año.

Durante el seguimiento, el 28,9% (11/38) progresaron a HSIL desde una anoscopia normal y el 71% (27/38) desde un LSIL. 49 HSIL fueron tratados mediante mucosectomía y 34 con imiquimod al 5% intranal; ninguno de los pacientes con HSIL que fueron tratados progresaron a cáncer de ano.

No encontramos diferencias en la incidencia de HSIL de pacientes que adquirían genotipos oncogénicos (adquirieron el 14,9% y no adquirieron el 10,4%, $p = 0,238$), o los aclaraban (aclararon el 11,4% vs 13,2, $p = 0,662$).

Por otra parte, hallamos una reducción significativa de los casos de HSIL a medida que pasaban los años (2010 vs 2018: 42,9% vs 4,1%, $p = 0,034$), con una reducción significativa entre 2010 y 2016 [(2010 vs 2013: 42,9% vs 13,8%, $p = 0,003$), y (2013 vs 2016: 13,8% vs 4,8%, $p = 0,0001$)], y posterior estabilización (2016 vs 2018: 4,8% vs 4,1%, $p = 0,617$). Esto queda reflejado en la figura 7.

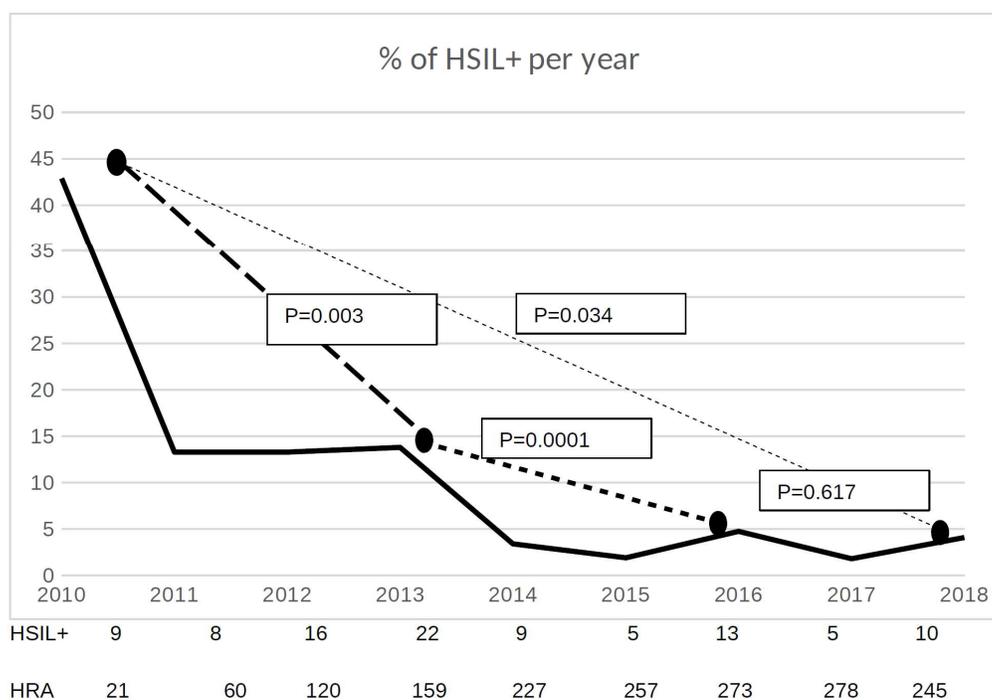


Figura 7. Tasa de lesiones HSIL durante el seguimiento de la cohorte(117).

Con respecto a la evolución de los CCA, uno de ellos se resolvió sólo con cirugía local ampliada; otro fue intervenido mediante amputación abdomino-pélvica, recibió quimioterapia y radioterapia y se encuentra en remisión desde hace 12 meses; y el último fue exitus a los 15 meses del diagnóstico, tras haber recibido quimioterapia y

radioterapia con respuesta local completa y desarrollo posterior de metástasis a nivel ganglionar cervical, en la que se aisló el genotipo 33.

Al final del seguimiento tuvimos cuatro exitus, tres no relacionados con el cáncer de ano. Uno de ellos por muerte súbita en un paciente con cirrosis hepática secundaria a infección crónica por el VHC en 2012, otro por un linfoma de Burkitt en 2013, otro por un cáncer de pulmón microcítico en 2014, y el último de ellos por cáncer de ano con metástasis en 2015.

6.3 Factores asociados con el aclaramiento de genotipos oncogénicos del VPH

Al analizar los factores que influían en el aclaramiento de los genotipos oncogénicos mediante análisis multivariante, encontramos como único factor favorecedor el tiempo de administración del tratamiento antirretroviral mayor de 5 años (OR 1,016; IC 95% 1,003 – 1,030). Como factor de riesgo para evitar su eliminación encontramos el número de parejas sexuales en los últimos 12 meses [1 (1 - 3) vs 1 (1 - 8), (OR 0,954; IC 95% 0,911 – 0,998)]. El resto de variables quedan recogidas en la tabla 7.

Tabla 7. Factores de riesgo asociados con el aclaramiento de VPH-AR en pacientes con infección por VIH - HSH. Análisis bivariable y multivariable(117).

	Aclaramiento N= 105	No aclaramiento N= 174	Bivariable P	Multivariable OR IC95%
Edad media (años), (± DE)	34,83 (± 10,13)	34,48 (± 9,09)	0,812	0,774 (0,421 - 1,421)
<30 años, n (%)	32 (30,5)	51 (29,3)	0,837	
30-50 años, n (%)	60 (57,1)	111 (63,8)	0,269	
>50 años, n (%)	13 (12,4)	13 (7,5)	0,172	
Jubilado, n (%)	5 (4,8)	12 (6,9)	0,47	
Fumador, n (%)	46 (43,8)	84 (48,3)	0,469	
Índice de Charlson, (P25 – P75)	0 (0 - 0)	0 (0 - 3)	0,178	0,983 (0,557 - 1,735)
Vacuna qVPH, n (%)	26 (24,8)	32 (18,4)	0,2	
Verrugas genitales/anales, n (%)	14 (13,3)	100 (0 - 100)	0,719	

Capítulo 6. Resultados

Historia de sífilis u otra ITS, n (%)	47 (44,8)	68 (39,1)	0,35	
Edad inicio de relaciones sexuales, (P25 – P75)	18 (16 - 21)	18 (16 - 20)	0,592	
Número de parejas total, visita basal, (P25 – P75)	30 (10 - 122)	31 (10 - 110)	0,095	
Número de parejas en los 12 meses previos a la visita basal (P25 – P75)	2 (1 - 7)	1 (1 - 5)	0,378	
Número de parejas total en la última visita, (P25 – P75)	40 (14,5 - 175)	60,5 (21 - 152)	0,113	1 (1 - 1,001)
Número de parejas en los 12 meses previos a la última visita. (P25 – P75)	1 (1 - 3)	1 (1 - 8)	0,096	0,954 (0,911 - 0,998)
Uso del condón durante el estudio, n (%)	66 (62,9)	107 (61,5)	0,65	1,472 (0,749 - 2,892)
Tasa uso de condón, durante el seguimiento, (P25 – P75)	100 (10 - 100)	100 (30 - 100)	0,373	
Historia de SIDA (A3, B3, C), n (%)	28 (26,7)	56 (32,2)	0,33	
Tiempo evolutivo del VIH (meses), (P25 – P75)	30 (11 - 84)	31 (10 - 110,5)	0,386	
CD4 al diagnóstico de VIH (cél/uL), (± DE)	501,4 (± 275,9)	444,5 (± 298,4)	0,209	
CD8 al diagnóstico de VIH (cél/uL), (± DE)	1204,7(± 1106,8)	1105,1 (± 615,4)	0,453	
Carga viral al diagnóstico (log), (± DE)	5,45 (± 6,081)	5,68 (± 6,19)	0,361	
CD4 nadir (cél/uL), (± DE)	349,03 (±193,2)	357,04 (± 255,89)	0,784	
CD4 nadir < 200 células/uL, n (%)	24 (22,9)	51 (29,3)	0,246	
CD4 nadir <500 células/uL, n (%)	84 (80)	127 (72,9)	0,164	
CD4 nadir >500 células/uL, n (%)	19 (18,1)	45 (43,3)	0,139	
Visita Basal (de inclusión)				
CD4 (cél/uL), (± DE)	671,86 (± 307,61)	652,46 (± 283,8)	0,672	
CD8 (cél/uL), (± DE)	1051,44 (± 459,97)	1134,98 (± 621,3)	0,34	
CD4/CD8, (± DE)	0,73 (± 0,41)	0,689 (± 0,42)	0,54	
CV del VIH (log) (± DE)	3,74 (± 4,38)	3,79 (± 4,34)	0,882	
CV <50 cop/mL, n (%)	75 (71,49)	115 (66,1)	0,382	
Visita final				
CD4 (cél/uL), (± DE)	838,72 (± 295,96)	861,15 (± 1087,4)	0,867	
CD8 (cél/uL), (± DE)	900,94 (± 361,3)	996,57 (± 492,4)	0,168	
CD4/CD8, (± DE)	0,96 (± 0,38)	0,92 (± 0,82)	0,664	
CV del VIH (log) (± DE)	0,73 (± 1,19)	3,57 (± 4,47)	0,295	
TAR durante seguimiento, n (%)				
ITIAN, n (%)	96 (91,4)	160 (91,9)	0,877	
ITINAN, n (%)	64 (60,9)	79 (45,4)	0,012	1,53 (0,836 - 2,774)
IP, n (%)	43 (40,9)	65 (37,3)	0,55	
II, n (%)	40 (38,1)	85 (48,8)	0,08	1,049 (0,573 - 1,919)
Mediana de meses de TAR, (P25 – P75)	64 (25 - 112)	58 (27 - 112)	0,003	1,016 (1,003 - 1,030)

Fracaso virológico, n (%)	5 (4,8)	14 (8)	0,278	
Infección por genotipos de VPH-BR, n (%)	62 (59,1)	124 (71,3)	0,025	0,757 (0,407 - 1,407)
HSIL previo, n (%)	26 (24,8)	45 (25,8)	0,8	
Imiquimod para tratamiento de HSIL, n (%)	10 (9,5)	20 (11,4)	0,61	
Cirugía para tratamiento de HSIL, n (%)	16 (15,4)	23 (13,2)	0,637	
Imiquimod para tratamiento de HSIL o verrugas, n (%)	15 (14,3)	33 (18,9)	0,316	

6.4 Factores asociados con la infección por genotipos oncogénicos del VPH

Al analizar los factores relacionados con la infección anal por virus de alto riesgo del VPH, en el análisis multivariante encontramos asociación con cifras de CD4 nadir < 200 cél/uL (27,1% vs 13,1%; OR 2,263, IC 95% 1,062 – 5,256) y presentar una infección simultánea por genotipos bajo riesgo (75,2% vs 65,9%; OR 1,842, IC 95% 1,015 – 3,344). Como factores protectores de dicha infección encontramos la toma de tratamiento antirretroviral que incluyera inhibidores de la integrasa (26,7% vs 42,9%; OR 0,508, IC 95% 0,277 – 0,935). El resultado del análisis queda reflejado en la tabla 8.

Tabla 8. Factores de riesgo asociados con la infección por genotipos VPH-AR en pacientes con infección por VIH HSH. Análisis bivariante y multivariante(117).

	Con HPV-AR N=305	Sin HPV-AR N=91	Bivariante P	Multivariante OR (IC95%)
Edad media (años), (± DE)	35,94 (± 9,86)	37,14 (± 11,07)	0,362	1,117 (0,634 – 1,098)
<30 años, n (%)	94 (31)	27 (29,7)	0,806	
30-50 años, n (%)	183 (60,4)	52 (57,1)	0,579	
>50 años, n (%)	26 (8,6)	12 (13,2)	0,19	
Jubilado, n (%)	14 (4,6)	8 (8,8)	0,129	
Nivel de estudios				
No estudios, n (%)	4 (1,3)	2 (2,2)		
Primaria, n (%)	28 (9,2)	10 (10,9)	0,539	
Secundario-FP, n (%)	92 (30,4)	33 (36,3)		
Universitario, n (%)	178 (58,7)	46 (50,5)		
Tabaquismo, n (%)	160 (52,9)	47 (51,6)	0,876	
Tabaquismo, (paquetes/año), (P25 – P75)	1.50 (0-13,25)	1,9 (0-15)	0,738	0,95 (0,971 – 1,02)
Alcohol (UBE), (P25 – P75)	0 (0-4,5)	0(0-4,5)	0,498	
Índice de Charlson, (P25 – P75)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,204	

Capítulo 6. Resultados

Número de parejas sexuales totales, (P25 – P75)	50 (15,5 –175)	50 (15 – 112)	0,479	1 (0,999 – 1,001)
>50 parejas sexuales en su vida, (P25 – P75)	168 (55,4)	48 (52,3)	0,68	
Parejas anales 12 meses previos (P25 – P75)	1(1 – 6)	2 (1 – 10)	0,213	0,199 (0,976 – 1,006)
Edad inicio relaciones sexuales, (P25 – P75)	18,8 (16,25 – 21)	18,7(16 – 20)	0,863	1,008 (0,944 –1,008)
Uso de condón, n (%)	223 (73,6)	61 (67)	0,590	1,267 (0,689 – 2,329)
Verrugas genitales/anales, n (%)	71 (23,4)	21 (23,1)	0,994	0,556 (0,271 - 1,114)
Historia previa de:				
<i>Sífilis, n (%)</i>	80 (26,4)	20 (21,9)	0,395	
<i>Otras ITS, n (%)</i>	85 (28,1)	23 (35,3)	0,602	
<i>Todas ITS, n (%)</i>	131(43,3)	35 (38,5)	0,419	
<i>Condilomas, n (%)</i>	104 (34,3)	22 (24,2)	0,069	1,948 (0,995 – 3,811)
Tiempo evolutivo del VIH (meses) (P25 – P75)	24 (8 – 82)	29 (6 - 111)	0,05	0,995 (0,986 - 1,004)
CD4 al diagnóstico VIH (cél/uL) (± DE)	446,9 (± 315,7)	474,1 (± 230,8)	0,475	
CD8 al diagnóstico VIH (cél/uL) (± DE)	1124,4 (± 646,9)	1167,9 (± 1143,4)	0,71	
CV al diagnóstico VIH (cél/uL) (± DE)	5,45 (±6,05)	5,26 (± 5,72)	0,437	
CD4 nadir (cél/uL) (± DE)	361,9 (± 240,9)	404 (± 211,55)	0,136	
CD4 nadir < 200 <i>cél/uL</i> , n (%)	82 (27,1)	12 (13,2)	0,006	2,363 (1,062 - 5,256)
CD4 nadir > 500 <i>cél/uL</i> , n (%)	72(23,8)	28 (30,8)	0,181	
Datos de visita basal (V0)				
<i>CD4 (cél/uL), (± DE)</i>	660,355 (± 295,8)	815,621 (± 826,8)	0,007	1 (0,999 - 1,001)
<i>CD8 (cél/uL), (± DE)</i>	1090,8 (± 546,9)	1023,8 (± 465,8)	0,294	
<i>CD4/CD8</i>	0,708 (± 0,396)	1,01 (± 1,26)	0,001	0,634 (0,374 – 1,074)
<i>CV del VIH (log) (± DE)</i>	3,74 (± 4,3)	3,14 (± 3,95)	0,058	
<i>CV <50cop/mL, n (%)</i>	199 (65,7)	70 (76,9)	0,073	1 (1 – 1)
Estadio SIDA (A3, B3, C), n (%)	84(27,7)	19 (20,9)	0,193	
TAR, n (%)	256 (84,5)	85 (93,4)	0,029	1,468 (0,333 – 6,482)
<i>ITIAN, n (%)</i>	268 (74,6)	80 (87,9)	0,005	0,366 (0,117 - 1,047)
<i>ITINAN n (%)</i>	119 (39,3)	33 (36,3)	0,624	
<i>IP n (%)</i>	87 (28,7)	20 (21,9)	0,212	
<i>II, n (%)</i>	81 (26,7)	39 (42,9)	0,003	0,508 (0,277 - 0,935)
Mediana de meses de TAR, (P25 – P75)	15 (4 - 53)	18 (4 - 64)	0,310	1,003 (0,993 - 1,013)
Fracaso virológico, n (%)	12 (3,9)	5 (5,5)	0,577	
Infección por genotipos del VPH-BR, n (%)	228 (75,2)	60 (65,9)	0,079	1,842 (1,015 -3,344)

6.5 Distribución de los genotipos del VPH según la histología

El genotipo oncogénico más frecuentemente aislado en todo tipo de mucosa fue el 16, asociándose con la presencia de una lesión LSIL [55,9% (67/109) vs 46,5% (132/284); OR 1,837, IC 95% 1,170 – 2,883; p = 0,008], pero no con la presencia de HSIL [16,5% (18/109) vs 10,9% (31/284); OR 1,614, IC 95% 0,861 – 3,026; p = 0,135].

De los 36 genotipos del VPH aislados en la mucosa normal en la biopsia, no hallamos ninguno que se asociase de forma significativa y los más frecuentemente aislados fueron el 6 (15,4%), 16 (21,6%), 42 (18,5%), 45 (23,2%) y 62 (31,9%). La figura 8 presenta con más detalle la distribución y prevalencia de genotipos de VPH en pacientes con infección por VIH HSH en mucosa normal.

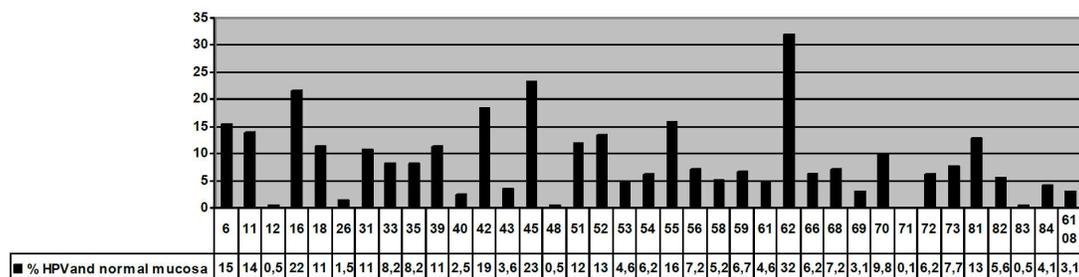


Figura 8. Distribución y prevalencia de genotipos de VPH en pacientes con infección por VIH-HSH en mucosa normal(117).

En mucosa con LSIL (AIN1) los genotipos aislados más frecuentemente fueron el 6 (19,1%), 11 (19,8%), 16 (32,3%), 31 (16,7%), 42 (19,1%), y 55 (17,3%). Encontramos relación estadísticamente significativa entre la presencia del genotipo 66 y LSIL (12,9% vs 5,6%, p = 0,001). La figura 9 presenta con más detalle la distribución y prevalencia de genotipos de VPH en pacientes con infección por VIH HSH en mucosa con LSIL.

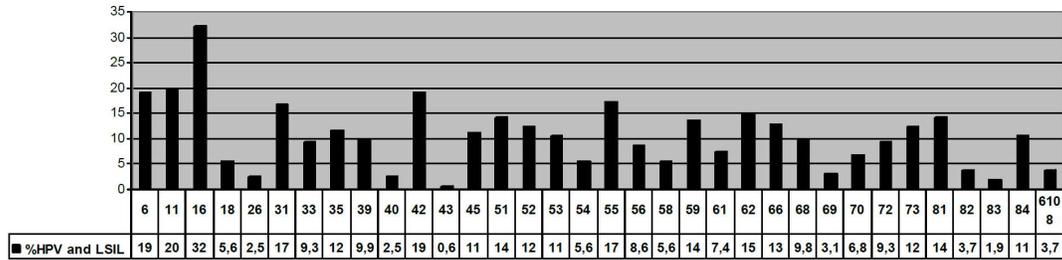


Figura 9. Distribución y prevalencia de genotipos de VPH en pacientes con infección por VIH-HSH en mucosa con LSIL(117).

En mucosa con HSIL+ o cáncer de ano los genotipos de VPH más frecuentemente aislados fueron el 6 (25%), 11(27%), 16 (37%), 18 (22%), 39 (18%), 51 (20%), 53 (22%), 61 (19%) y 68 (25%). Encontramos los siguientes genotipos asociados de forma significativa con la presencia de lesiones HSIL: el 18 (22,4% vs 11,5%, $p = 0,034$), 53 (22,4% vs 7,2%, $p = 0,001$); 61 (18,4% vs 6,1%, $p = 0,006$) y 68 (24,5% vs 8,7%, $p = 0,001$). La figura 10 presenta con más detalle la distribución y prevalencia de genotipos de VPH en pacientes con infección por VIH HSH en mucosa con HSIL.

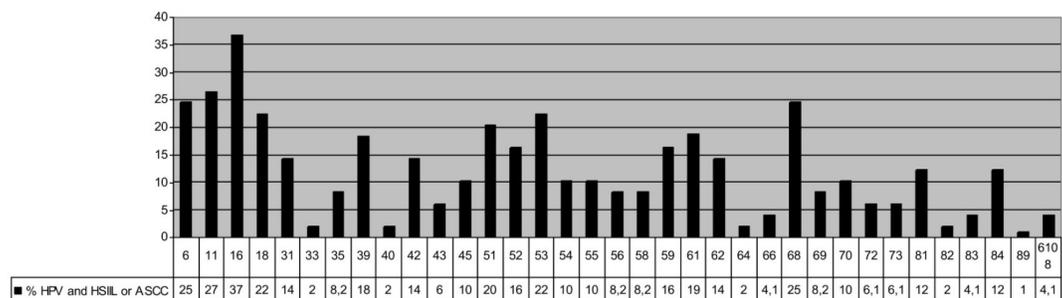


Figura 10. Distribución y prevalencia de genotipos de VPH en pacientes con infección por VIH-HSH en mucosa con HSIL(117).

6.6 Correlación de la citología anal y PCR del VPH con los hallazgos histológicos

En cuanto a la citología, 165 eran normales y 232 tenían cualquier grado de displasia. Aquellas citologías con displasia se correspondían en el 43,3% de los casos con una histología normal ($p = 0,0001$), 71,2% con LSIL/AIN1 ($p = 0,0001$) y 80% con HSIL/AIN2 - 3 ($p = 0,001$).

El 76,6% de los pacientes presentaban una infección por VPH-AR. De ellos el 69,6% tenían una histología normal ($p = 0,0001$), 84,5% LSIL/AIN1 ($p = 0,003$) y 84% HSIL/AIN2 - 3 ($p = 0,118$).

El 12,1% (48/397) de los pacientes presentaban citología normal y PCR del VPH de alto riesgo negativa; y ninguno de ellos tuvo lesiones precursoras o cáncer de ano en la biopsia de mucosa anal.

Finalmente, la combinación de la citología anal y la PCR del VPH-AR fue la que mostró una mejor correlación diagnóstica con HSIL y la que clasificó mejor a aquellos pacientes a los que había que realizar la anoscopia de alta resolución. De esta forma, en el caso de que la citología fuese normal y el paciente no estuviese infectado por genotipos oncogénicos, nos descartaba en el 100% de las ocasiones una lesión HSIL+.

Todos estos datos quedan reflejados en la tabla 9.

Capítulo 6. Resultados

Tabla 9. Correlación entre la citología y la PCR de VPH con la histología(117)

	Normal N= 196		LSIL (AIN 1) N=163		HSIL (AIN2 y 3) N= 50		SCCA N= 1	
	n (%)	P	n (%)	P	N (%)	P	n (%)	P
Citología normal (n=165)	111 (56,6)	0,0001	47 (28,8)	0,0001	10 (20)	0,001	1 (100)	0,416
Citología patológica (n=232)	85 (43,4)	0,0001	116 (71,2)	0,0001	40 (80)	0,001	0	0,416
LSIL (n=190)	64 (32,7)	0,0001	99 (60,7)	0,0001	32 (64)	0,015	0	0,337
HSIL (n=13)	3 (1,5)	0,054	3 (1,8)	0,18	7 (14)	0,0001	0	1
ASCUS (n=29)	18 (9,2)	0,155	14 (8,6)	0,412	1 (2)	0,153	0	1
VPH-AR (n=303)	135 (69,6)	0,0001	137 (84,5)	0,003	42 (85,7)	0,118	1 (100)	0,58
VPH-BR (n=288)	136 (70,1)	0,187	125 (77,2)	0,128	38 (77,5)	0,45	1 (100)	0,1
VPH-AR y VPH-BR (n=228)	101 (52)	0,016	108 (66,7)	0,004	31 (63,3)	0,435	1 (100)	1
VPH-AR negativo y citología normal (n=48)	40 (20,4)	0,0001	8 (4,9)	0,0001	0	0,005	0	1
VPR-AR y citología normal (n=114)	67 (35,3)	0,012	39 (24,2)	0,064	11 (22,4)	0,259	1 (100)	0,293

CAPÍTULO 7. Discusión

Los pacientes con infección por VIH HSH incluidos en esta cohorte prospectiva de despistaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de lesiones displásicas de mucosa anal eran jóvenes, con una media de edad inferior a 40 años; menos del 10% superaban la cincuentena. Este dato se diferencia de otras cohortes recientemente publicadas de pacientes VIH HSH con displasia anal donde la mediana de edad se encuentra en torno a los 50 años(118,119). Más de la mitad de los casos tenían formación universitaria y estaban en activo la mayoría de ellos. El 95,6% de los pacientes de la cohorte eran europeos y solo el 4,2% era de procedencia centroamericana. El 52,8% eran fumadores, aunque con carga tabáquica baja (de 1,5 paquetes/año), al igual que ocurría con el consumo de alcohol, o haber sido consumidores de drogas por vía parenteral.

En cuanto a sus hábitos sexuales, más del 70% empleaban preservativo, con una mediana de parejas sexuales en toda su vida en torno a 55 y de edad de inicio de las relaciones sexuales de 18 años.

Así mismo, presentaban un excelente estado viro-inmunológico, con una media de CD4 superior a 600 células/uL, y el 86% se encontraban con carga viral indetectable. La media de CD4 nadir fue de 367,93 células/uL y solamente el 24% de los pacientes presentaban unas cifras de CD4 nadir < 200 células/uL. Estos hallazgos son similares a los comunicados previamente en este tipo de cohortes(118–120).

La prevalencia de la infección por VPH de nuestros pacientes era elevada, hasta un 76,9% tenían genotipos de alto riesgo, 73,1% de bajo riesgo y 58,1% ambos genotipos. Esta alta prevalencia de infección anal por VPH se ha publicado previamente en pacientes con infección por VIH HSH(121) y se ha asociado de forma significativa con la aparición de LSIL y HSIL(122). El genotipo más frecuentemente aislado fue el 16, encontrándose en uno de cada tres pacientes. Estos datos coinciden con los descritos previamente en la literatura, con una frecuencia de aislamiento del genotipo 16 que oscila entre el 19% y el 33,3%(74,80).

En relación a los factores relacionados con la presencia de infección por virus oncogénicos del VPH, hallamos el tener historia de condilomas ano-genitales a lo largo de la vida del paciente (OR 1,948; IC 95% 0,995 – 3,811), CD4 nadir < 200 cél/uL (OR 2,363; IC 95% 1,062 – 5,256) e infección simultánea por genotipos de bajo riesgo del

VPH (OR 1,842; IC 95% 1,015 – 3,344). Como factor protector encontramos la toma de tratamiento antirretroviral que incluyera inhibidores de la integrasa (OR 0,508; IC 95% 0,277 – 0,935). Estos datos vienen a confirmar los publicados recientemente, donde el TAR y los niveles de CD4 > 500 cél/uL protegían frente a la infección por genotipos oncogénicos del VPH(123) y, por el contrario, tener condilomas(124) y un sistema inmune deficitario(125) favorecían el riesgo de neoplasias asociadas a infección por VPH-AR. Sin embargo, no encontramos relación con el número de parejas sexuales diferentes a lo largo de la vida o recientes, ni con el tabaquismo o con el cociente CD4/CD8 inferior a 0,5, como ha ocurrido en otras cohortes(50,118,126,127). Esta diferencia puede explicarse por el elevado uso de preservativo de nuestros pacientes a pesar de tener parejas sexuales diferentes, por la baja carga tabáquica de los mismos y su excelente control inmunológico.

Al analizar las tasas de aclaramiento y adquisición de los genotipos oncogénicos del VPH, encontramos menor aclaramiento que adquisición de dichos virus. Más de un tercio de los pacientes eliminaban la infección en una mediana de 4 años. Estos datos son concordantes con los aportados por Patel et al. que muestran un aclaramiento del 31% del genotipo 16 y del 53% del 18 tras un seguimiento de 48 meses(120).

La incidencia de aclaramiento de todos los genotipos oncogénicos en la mucosa del canal anal fue de 4,725 por 100.000 personas/mes. Existen escasos trabajos que muestren las tasas de aclaramiento y adquisición de genotipos de alto riesgo del VPH en mucosa anal en este tipo de pacientes, a lo que se añade un menor tiempo de seguimiento que el nuestro(49,118,128–130). En un estudio francés reciente se ha descrito una tasa de eliminación mucho más lenta para el genotipo 16 en comparación con el 18, de 16 por 1.000 personas/mes y 31,4 por 1.000 personas/mes respectivamente, tras 24 meses de seguimiento; lo que suponía que al final del seguimiento el 32% habían eliminado el genotipo 16; y el 54% el 18. Estos resultados muestran una eliminación dos veces más lenta del genotipo 16, con una relación incidencia/aclaramiento de 0,3(118). Geskus et al., en la cohorte CoRIS, presentaron datos similares, con un aclaramiento menor del genotipo 16 (15,7 por 1.000 personas/mes y una relación incidencia/depuración de 0,76)(49). En un trabajo holandés se describió un ratio de eliminación de genotipos de alto riesgo del 0,7 con una incidencia de aclaramiento para el genotipo 16 de 43,7 por

1.000 personas/mes(130). En los estudios se emplean distintas técnicas de muestreo y laboratorio, así como diferentes definiciones para incidencia y aclaramiento de genotipos de VPH, lo cual dificulta la comparación directa de los datos obtenidos. La tasa de aclaramiento inferior obtenida en nuestra cohorte puede deberse a que nosotros consideramos aclaramiento de todos los genotipos oncogénicos; mientras que el resto calcula la del 16 y la del 18, no estimándose la de todos ellos. Así mismo, otra explicación pudiera ser el menor tiempo de seguimiento de las otras cohortes en relación a la nuestra o el mayor intervalo entre las visitas de seguimiento.

Como único factor favorecedor del aclaramiento hallamos el mayor tiempo de administración del TAR (OR 1,016; IC 95% 1,003 – 1,030), mientras que en otras cohortes no se ha encontrado relación con la toma del mismo o con otros factores relacionados con la infección por el VIH, como puede ser la cifra de CD4, la carga viral o la cifra nadir de CD4(118,130). En la actualidad nos encontramos con cohortes con un adecuado control inmuno-virológico, donde las variables relacionadas con el VIH no han mostrado relación con el aclaramiento del VPH. Esto puede explicarse por una baja potencia de los estudios o por no estar midiendo las variables asociadas. En este sentido en nuestro trabajo analizamos el tiempo de administración del TAR y sus componentes, hallando relación significativa; datos no medidos en otras cohortes.

Como factor favorecedor de la persistencia de genotipos oncogénicos encontramos el número de parejas sexuales en los últimos doce meses (OR 0,954; IC 95% 0,911 – 0,988). Patel et al. encontraron también asociación entre la persistencia de VPH-AR y la reexposición mediante el sexo anal receptivo(120). En un metaanálisis reciente encontraron que las cifras de linfocitos CD4 \leq 200 células/uL favorecían la adquisición e impedían el aclaramiento, y que el propio VIH era un predictor de adquisición de la infección por el virus del papiloma(131).

Por otra parte, no encontramos diferencias en la incidencia HSIL de pacientes que adquirirían o no, y entre los que aclaraban o no genotipos.

Hallamos una reducción significativa en la tasa de lesiones HSIL desde el inicio del programa, en 2010, que se encuentra estabilizada desde 2016. Cabe destacar que ningún paciente con HSIL tratado progresó a cáncer de ano. Recientemente, se acaba

de publicar un estudio de cohortes compuesto por 592 pacientes con infección por VIH (95% de ellos hombres, sin diferenciar entre HSH y el resto), con una media de seguimiento de 69 meses, en el que se detectaba un alto riesgo de progresión de lesión HSIL (AIN3) a cáncer de ano, y como único factor para reducir dicho riesgo encontraron el realizar screening de CCA(132). Mientras se publican los datos de la cohorte SPANC(28) y del estudio ANCHOR(77), que nos ayudarán a conocer mejor la evolución natural de la infección por el VPH, a clasificar de forma más eficiente los pacientes con riesgo de desarrollo de CCA y a determinar la mejor estrategia para el tratamiento de las lesiones precursoras de cáncer anal, creemos recomendable la incorporación en la práctica clínica habitual de un programa de despistaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de lesiones displásicas de mucosa anal, en especial en este grupo de pacientes con infección por VIH HSH.

En cuanto a la distribución y prevalencia de los diferentes genotipos en función de los resultados de la histología, encontramos que los más frecuentes de bajo riesgo en mucosa normal era el genotipo 6, en LSIL el 11 y 42 y en HSIL el 6. De los genotipos de alto riesgo en mucosa normal los más frecuentes eran el 16 y 45, en LSIL el 16 y 55 y finalmente en HSIL el 16, 18, 39, 51, 53, 61 y 68. El genotipo más prevalente en todo tipo de mucosa fue el 16, que se asociaba de forma estadísticamente significativa con una histología anómala (LSIL). En los estudios previos realizados tanto en población seropositiva como seronegativa(133), independientemente del género(56) u orientación sexual(134), el genotipo 16 era el más prevalente en mucosa anal y se asociaba con la presencia de HSIL en pacientes con infección por otros virus oncogénicos(135). Es más, en un trabajo publicado recientemente por la cohorte francesa APACHES se encontró una mayor incidencia del VPH 16 durante el seguimiento entre las personas con una lesión de alto grado al inicio del estudio(118). Este dato realza la relación existente entre el genotipo 16 y el HSIL. Por otra parte, encontramos que los genotipos 18, 53, 61 y 68 aparecían asociados con la presencia de lesiones HSIL. En la actualidad, se acaba de publicar un trabajo prospectivo sobre los factores predictores de HSIL anal en pacientes con infección por VIH HSH, donde encontraron como único factor asociado la persistencia de virus oncogénicos, siendo los más asociados el 16 y el

35(136). La diferencia entre los genotipos encontrados en esta cohorte y la nuestra radicaría en el menor número de genotipos estudiados por este último estudio.

En relación a los datos publicados sobre la prevalencia de genotipos del VPH en pacientes con infección por VIH HSH en función de los resultados de las biopsias, que no sean los de nuestra propia cohorte comunicados en 2017(51), hay sólo un trabajo. Éste coincide con el nuestro en que el 16 es el genotipo más frecuentemente aislado en todo tipo de mucosa; encontrándose genotipos oncogénicos en todas aquellos pacientes que presentaban una HSIL. Sin embargo, la distribución de genotipos más frecuentes por lesión histológica difiere de la encontrada en nuestro estudio. Posiblemente esto sea debido a que hay un menor número de genotipos estudiados en este trabajo. Además tiene una limitación importante derivada de la selección de los pacientes, ya que sólo analizaron la distribución de los genotipos de VPH en sujetos con citología y anoscopia patológicas, lo que generó sesgo de selección y pérdida de gran parte de la información(137).

En relación a la prevalencia de lesiones HSIL, encontramos en nuestra cohorte un 12,3% de HSIL y 0,49% de cáncer de ano invasivo (CCA). Por tanto 1 de cada 7 pacientes con infección VIH HSH presentó una de estas lesiones. Dicha tasa es similar a la encontrada por Alberts et al. del 18%(118), pero algo más baja que la publicada recientemente por Marra et al. del 26% de HSIL(136).

La tasa global de HSIL y CCA fueron del 21,7% y 0,74% respectivamente, con una incidencia de HSIL y CCA de 30,86 por 1.000 pacientes/año y 81,22 por 100.000 pacientes/año respectivamente. Desde la epidemia del VIH, se ha detectado un incremento de la incidencia de esta neoplasia en seropositivos, sobre todo HSH, mayores y en estadio SIDA(46). Por ejemplo, en la cohorte NA-ACCORD(41), más antigua, se encontró una incidencia de cáncer anal más baja, de 46 por 100.000 pacientes/año. Este incremento en la incidencia se ve reflejado en los datos publicados recientemente por el registro nacional de VIH y de cáncer australiano “A data linkage study between the National HIV Registries and the Australian Cancer Database” en el que la incidencia de CCA entre 1982 - 1995 era de 14,8 por 100.000 personas/año y pasó a ser de 62,1 por 100.000 personas/año entre 2009 - 2012 ($p < 0.001$)(138). Resultados similares a los nuestros y a la cohorte australiana fueron descritos en un metaanálisis de

Machalek et al.(53), con una incidencia de 78 por 100.000 personas/año en la era postTAR. Cifras superiores, comprendidas entre los 137 y 75 por 100.000 personas/año, han sido descritas por Palefsky(139).

Al analizar el número y la proporción de los resultados de las biopsias de mucosa anal, hallamos que hasta un cuarto de las lesiones HSIL se correspondían con una citología normal. En consecuencia, si hubiésemos seguido las recomendaciones actuales sobre el despistaje de cáncer de ano(140), 13 (25,4%) pacientes se hubiesen quedado sin diagnosticar ni tratar, de ellos 12 HSIL y 1 CCA. Por otra parte, resaltar que ningún paciente con citología normal y PCR de VPH-AR negativa tenía lesiones HSIL. Además, queremos señalar que la sensibilidad de la citología anal en nuestra cohorte era moderada, lo que posiblemente se deba a que esta técnica tiene mayor rentabilidad en pacientes con lesiones de alto grado, mayor número de cuadrantes afectados, VIH positivos y CD4 inferior a 200 células/uL(75). Por contra, nuestros pacientes, como hemos descrito anteriormente, tenían un excelente estado inmunológico, lo cual es un factor predictor de baja sensibilidad para la citología. En consecuencia, creemos imprescindible la optimización del despistaje de HSIL en pacientes con infección VIH HSH. Por ello, proponemos que en sujetos con citología normal se realice PCR de VPH, así en el caso de que esta última fuese negativa se descartaría en el 100% de las ocasiones la presencia de lesiones HSIL. Mientras que algunos recomiendan únicamente la realización de la citología como método de screening(74), otros, en base a la alta frecuencia de los falsos negativos de la citología anal en el despistaje de neoplasia intraepitelial de cualquier grado, proponen realizar directamente AAR. Recientemente, en una revisión sistemática, se recomienda la realización de estudios diseñados para resolver si la AAR es una técnica más efectiva y definitivamente superior a otras empleadas en población de riesgo(141).

CAPÍTULO 8. Conclusiones

8.1 Conclusiones del objetivo principal

La tasa de aclaramiento de genotipos oncogénicos del VPH en nuestra cohorte fue del 34,9% en 49 meses y de adquisición de 42,9% en 36 meses.

Como factor favorecedor del aclaramiento de los genotipos de alto riesgo del VPH encontramos el mayor tiempo de administración de TAR. Como factor de riesgo de la persistencia de dichos genotipos encontramos el mayor número de parejas sexuales en los últimos doce meses. No se encontró relación con el estado inmunológico del paciente, el tabaco, la presencia de otras ITS o el uso de condón, entre otras.

8.2 Conclusiones de los objetivos específicos

1.- No encontramos mayor incidencia de lesiones HSIL+ entre aquellos que adquirían o no genotipos oncogénicos, ni entre los que aclaraban o no lo llegaban a conseguir.

2.- Al estudiar los factores de riesgo para la infección por genotipos oncogénicos de la mucosa anal en nuestra cohorte de pacientes VIH HSH, encontramos asociación con las cifras de CD4 nadir < 200 cél/uL y presentar una infección simultánea por genotipos de bajo riesgo. Como factor protector encontramos la toma de tratamiento antirretroviral que incluyera inhibidores de la integrasa.

3.- La infección por virus oncogénicos afecta a más de dos tercios de los pacientes VIH HSH, siendo el genotipo 16 el más frecuentemente aislado en todo tipo de mucosa. Los genotipos que se asociaban con la presencia de HSIL fueron el 18, 53, 61 y 68 (24,5% vs 8,7%, $p = 0,001$); y con LSIL el 66.

4.- La mejor correlación con el resultado de la biopsia lo consiguió la combinación de citología anal y la PCR del VPH, así en casos de citología anal normal y PCR del VPH-AR negativa se descartaba en el 100% de los pacientes HSIL+.

Bibliografía

1. Mandell, Douglas, Benertt's, Dolin B. Principles and Practice of Infectious diseases. 8th ed. Vol. 2, Elsevier. Canada; 2015. 1794–1806 p.
2. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; Epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses*. 2015;7:3863–90.
3. Graham S V. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. *Clin Sci*. 2017;131:2201–21.
4. 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:F55–70.
5. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2016;25:2–23.
6. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: Pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:550–60.
7. Songock WK, Kim S man, Bodily JM. The human papillomavirus E7 oncoprotein as a regulator of transcription. *Virus Res*. 2017;231:56–75.
8. Al-Awadhi R, Al-Mutairi N, Albatineh AN, Chehadeh W. Association of HPV genotypes with external anogenital warts : a cross sectional study. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1–7.
9. Robbins HA, Shiels MS, Pfeiffer RM, Engels EA. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. *AIDS*. 2014;28:881–90.
10. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A Meta-Analysis of the Incidence of Non-AIDS Cancers in HIV-Infected Individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:611–22.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Cancers associated with human papillomavirus, United States—2011–2015 USCS data brief, no. 4. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 2018.
12. Viens L, Henley S, Watson M, Markowitz L, Thomas C, Thompson T, et al. Human Papillomavirus–Associated Cancers — United States, 2008–2012. *MMWR Morb*

- Mortal Wkly Rep. 2010;65:2008–12.
13. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, Wang X, Nucci MR, McLaughlin-Drubin ME, et al. A discrete population of squamocolumnar junction cells implicated in the pathogenesis of cervical cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:10516–21.
 14. Schabath M, Villa L, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, Quiterio M, Giuliano A. Smoking and Human Papillomavirus (HPV) Infection in the HPV in Men (HIM) Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;21:1–15.
 15. Kadaja M, Isok-Paas H, Laos T, Ustav E, Ustav M. Mechanism of genomic instability in cells infected with the high-risk human papillomaviruses. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000397.
 16. Nielson CM, Harris RB, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, Flores R, et al. Risk Factors for Anogenital Human Papillomavirus Infection in Men. *J Infect Dis*. 2007;196:1137–45.
 17. Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk Ł. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health*. 2019;12:1–6.
 18. Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, Papenfuss MR, Salmerón JJ, Quiterio MM, et al. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: The HPV infection in men study. *J Infect Dis*. 2013;208:373–84.
 19. Daugherty M, Byler T. Genital Wart and Human Papillomavirus Prevalence in Men in the United States from Penile Swabs: Results from National Health and Nutrition Examination Surveys. *Sex Transm Dis*. 2018;45:412–6.
 20. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 2017;141:664–70.
 21. Yuan T, Fitzpatrick T, Ko NY, Cai Y, Chen Y, Zhao J, et al. Circumcision to prevent HIV and other sexually transmitted infections in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis of global data. *Lancet Glob Heal*.

- 2019;7:e436–47.
22. Stankiewicz Karita HC, Hauge K, Magaret A, Mao C, Schouten J, Grieco V, et al. Effect of Human Papillomavirus Vaccine to Interrupt Recurrence of Vulvar and Anal Neoplasia (VIVA). *JAMA Netw Open*. 2019;2:e190819.
23. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH de 2017. Onusida [Internet]. 2018;1–6. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
24. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS U. Global AIDS. *Aids* [Internet]. 2016;17 Suppl 4:S3-11. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-15080170>
25. UNAIDS. Communities at the centre, global AIDS update 2019. Defending rights, breaking barriers, reaching people with HIV services. *Unaids Data Updat*. 2019;1–316.
26. WHO EEC for DP and control. HIV/AIDS surveillance in Europe 2018. 2018.
27. Ministerio de Sanidad C y BS. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Públi. 2018; Available from: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/InformeVIH_SIDA_2018_21112018.pdf
28. Machalek DA, Grulich AE, Hillman RJ, Jin F, Templeton DJ, Tabrizi SN, et al. The Study of the Prevention of Anal Cancer (SPANC): design and methods of a three-year prospective cohort study Additional Material High resolution anoscopy report form. *BMC Public Health*. 2013;13:1–13.
29. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y sida en España, año 2016. Evolución 1981-2016. Centro Nacional de Epidemiología/ Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública- Plan Nacional sobre el Sida. Available from:

- http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Mortalidad_por_VIH2016_def.pdf
30. Martínez E, Milinkovic A, Buira E, De Lazzari E, León A, Larrousse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med.* 2007;8:251–8.
 31. Hernando V, Alejos B, Monge S, Berenguer J, Anta L, Vinuesa D, et al. All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population: 1997-2010. *BMC Infect Dis.* 2013;13:1–7.
 32. López C, Masiá M, Padilla S, Aquilino A, Bas C, Gutiérrez F. Deaths due to non-AIDS diseases among HIV infected patients: A 14-year study (1998-2011) | Muertes por enfermedades no asociadas directamente con el sida en pacientes con infección por el VIH: Un estudio de 14 años (1998-2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:222–7.
 33. Keiser O, Taffé P, Zwahlen M, Battegay M, Bernasconi E, Weber R, et al. All cause mortality in the Swiss HIV cohort study from 1990 to 2001 in comparison with the Swiss population. *AIDS.* 2004;18:1835–43.
 34. Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, et al. Comparisons of Causes of Death and Mortality Rates Among HIV-Infected Persons. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:194–200.
 35. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of Death in HIV-1–Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996–2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1387–96.
 36. Palella FJ, Kathleen MD, Moorman AC, Loveless MO, Furhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853–60.
 37. Powles T, Robinson D, Stebbing J, Shamash J, Nelson M, Gazzard B, et al. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in

- people with HIV infection. *J Clin Oncol*. 2009;27:884–90.
38. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Tang B, Horberg MA, et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009;23:2337–45.
39. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, López JC, Santos I, Soriano V, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: Role of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2013;27:181–9.
40. Panel de expertos de GeSIDA. Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de SIDA e infecciones por el VIH. (Actualización marzo 2019). 2019.
41. 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 Infect Dis*. 2012;54:1026–34.
42. Santos J, Valencia E. Guía de práctica clínica sobre los tumores no definitorios de sida e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:515–22.
43. Valencia Ortega ME. Tumores no definitorios de sida o el gigante dormido: actualización. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:319–27.
44. Grulich AE, Van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:59–67.
45. Shiels MS, Pfeiffer RM, Chaturvedi AK, Kreimer AR, Engels EA. Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1591–8.
46. Colón-López V, Shiels MS, Machin M, Ortiz AP, Strickler H, Castle PE, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36:68–75.
47. Wang CJ, Palefsky JM. HPV-Associated Anal Cancer in the HIV/AIDS Patient. *Cancer Treat Res*. 2019;177:183–209.

48. 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. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:491–9.
49. Geskus RB, González C, Torres M, Del Romero J, Viciano P, Masiá M, et al. Incidence and clearance of anal high-risk human papillomavirus in HIV-positive men who have sex with men: Estimates and risk factors. *AIDS*. 2016;30:37–44.
50. Critchlow CW, Hawes SE, Kuypers JM, Goldbaum GM, Holmes KK, Surawicz CM, et al. Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *Aids*. 1998;12:1177–84.
51. Hidalgo-Tenorio C, Gil-Anguita C, Ramírez-Taboada J, Esquivias J, López-Ruz M, Balgahata O, et al. Risk factors for infection by oncogenic human papillomaviruses in HIV-positive MSM patients in the ART era (2010-2016). *Med*. 2017;96:1–6.
52. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vézina S, Côté P, Macleod J, et al. Prevalence, Clearance, and Incidence of Anal Human Papillomavirus Infection in HIV-Infected Men: The HIPVIRG Cohort Study. *J Infect Dis*. 2009;199:965–73.
53. 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.
54. Wang C, Sparano J, Palefsky JM. HIV/AIDS, HPV and Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2017;4:17–31.
55. Darwich L, Cañadas MP, Videla S, Coll J, Molina-López RA, Sirera G, et al. Prevalence, clearance, and incidence of human papillomavirus type-specific infection at the anal and penile site of HIV-infected men. *Sex Transm Dis*. 2013;40:611–8.
56. Hidalgo-Tenorio C, de Jesus SE, Esquivias J, Pasquau J. 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. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;36:555–62.

57. Palefsky JM, Holly EA, Efirde JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2005;19:1407–14.
58. 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.
59. Hidalgo-Tenorio C, Rivero-Rodriguez M, Gil-Anguita C, De Hierro ML, 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;9:1–9.
60. Anic GM, Lee JH, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Gage C, José C. Silva R, et al. Risk factors for incident condyloma in a multinational cohort of men: The HIM study. *J Infect Dis*. 2012;205:789–93.
61. Bleeker MCG, Hogewoning CJA, Voorhorst FJ, Van Den Brule AJC, Snijders PJF, Starink TM, et al. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2003;107:804–10.
62. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, Thomas CC, Markowitz LE, Benard VB. Trends in Human Papillomavirus – Associated Cancers — United States, 1999–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:918–24.
63. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576–85.
64. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: A nonconcurrent cohort study. *Clin Infect Dis*. 2012;54:891–8.
65. Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Perez G, Ault KA, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with

- cervical and vulvar disease: Retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*. 2012;344:e1401.
66. Deshmukh AA, Chhatwal J, Chiao EY, Nyitray AG, Das P, Cantor SB. Long-Term Outcomes of Adding HPV Vaccine to the Anal Intraepithelial Neoplasia Treatment Regimen in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Clin Infect Dis*. 2015;61:1527–35.
67. Hidalgo-Tenorio C, Ramírez-Taboada J, Gil-Anguita C, Esquivias J, Omar-Mohamed-Balgahata M, SamPedro A, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (qHPV) vaccine in HIV-positive Spanish men who have sex with men (MSM). *AIDS Res Ther*. 2017;14:1–12.
68. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015;372:711–23.
69. Pils S, Joura EA. From the monovalent to the nine-valent HPV vaccine. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:827–33.
70. Hidalgo Tenorio C. Papillomavirus vaccine for women, and for men? *Med Clin (Barc)*. 2019;152:264–5.
71. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritor. 2018.
72. López N, Torné A, Franco A, San-Martin M, Viayna E, Barrull C, et al. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: Implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine. *Infect Agent Cancer*. 2018;13:1–10.
73. 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. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1266–97.
74. Burgos J, Hernández-Losa J, Landolfi S, Guelar A, Dinares MA, Villar J, et al. The role of oncogenic human papillomavirus determination for diagnosis of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. *AIDS.* 2017;31:2227–33.
75. Nathan M, Singh N, Garrett N, Hickey N, Prevost T, Sheaff M. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *AIDS.* 2010;24:373–9.
76. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, Darragh T, Lee JY, Van Zante A, et al. A Randomized Clinical Trial of Infrared Coagulation Ablation Versus Active Monitoring of Intra-anal High-grade Dysplasia in Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection: An AIDS Malignancy Consortium Trial. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1204–12.
77. Topical or ablative treatment in preventing anal cancer in patients with HIV and anal high-grade squamous intraepithelial lesions (ANCHOR). [Internet]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
78. Health AINYS of. Anal Dysplasia and Cancer Guideline [Internet]. 2017. p. 1–13. Available from: www.hivguidelines.org
79. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines v 9.1. October 2018. Vol. 8. 2018.
80. Pernot S, Boucheron P, Péré H, Lucas ML, Veyer D, Fathallah N, et al. Comparison of anal cancer screening strategies including standard anoscopy, anal cytology, and HPV genotyping in HIV-positive men who have sex with men. *Br J Cancer.* 2018;119:381–6.
81. Mathews WC, Agmas W, Cachay E. Comparative accuracy of anal and cervical cytology in screening for moderate to severe dysplasia by magnification guided punch biopsy: A meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6:e24946.
82. Hidalgo-Tenorio C, Rivero-Rodríguez M, Gil-Anguila 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;10:1–15.
83. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytol*. 2015;59:121–32.
84. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS*. 2010;24:1307–13.
85. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong P V. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:239–47.
86. Tong WWY, Jin F, McHugh LC, Maher T, Sinclair B, Grulich AE, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS*. 2013;27:2233–43.
87. Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared coagulator™: A useful tool for treating anal squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1042–54.
88. Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, Susa JS. Treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia with infrared coagulation in a primary care population of HIV-infected men and women. *Dis Colon Rectum*. 2012;55:1236–43.
89. Goldstone RN, Goldstone AB, Russ J, Goldstone SE. Long-term follow-up of infrared coagulator ablation of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:1284–92.
90. Johnstone AA, Silvera R, Goldstone SE. Targeted ablation of perianal high-grade dysplasia in men who have sex with men: An alternative to mapping and wide local excision. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:45–52.

91. Weis S. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia. *Onco Targets Ther.* 2013;6:651–5.
92. Richel O, de Vries HJC, van Noesel CJM, Dijkgraaf MGW, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:346–53.
93. Watson AJM, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg.* 2006;76:715–7.
94. Richel O, Wieland U, De Vries HJC, Brockmeyer NH, Van Noesel C, Potthoff A, et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br J Dermatol.* 2010;163:1301–7.
95. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: A systematic review. *Arch Dermatol.* 2009;145:1431–8.
96. Fox PA, Nathan M, Francis N, Singh N, Weir J, Dixon G, et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS.* 2010;24:2331–5.
97. Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Hochdorfer B, Stücker M, Swoboda J, et al. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol.* 2006;142:1438–44.
98. Snoeck R, Bossens M, Parent D, Delaere B, Degreef H, Van Ranst M, et al. Phase II Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Efficacy of Cidofovir Topical Gel for the Treatment of Patients with Human Papillomavirus Infection. *Clin Infect Dis.* 2001;33:597–602.
99. Sendagorta E, Bernardino JI, Álvarez-Gallego M, Feito M, Feltes R, Beato MJ, et al. Topical cidofovir to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected patients: A pilot clinical trial. *AIDS.* 2016;30:75–82.

100. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 Phase III trial for anal carcinoma: Survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012;30:4344–51.
101. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): A randomised, phase 3, open-label, 2x2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:516–24.
102. Peddada A V., Smith DE, Rao AR, Frost DB, Kagan AR. Chemotherapy and low-dose radiotherapy in the treatment of hiv-infected patients with carcinoma of the anal canal. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37:1101–5.
103. Jong Hun Kim, Babak Sarani, Bruce A. Orkin, Heather A. Young, Jon White, Ira Tannebaum, Susan Stein BB. HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1496–502.
104. Blazy A, Hennequin C, Gornet JM, Furco A, Gérard L, Lémann M, et al. Anal carcinomas in HIV-positive patients: High-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1176–81.
105. Fraunholz I, Rabeneck D, Gerstein J, Jäck K, Haberl A, Weiss C, et al. Concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C for anal carcinoma: Are there differences between HIV-positive and HIV-negative patients in the era of highly active antiretroviral therapy? *Radiother Oncol*. 2011;98:99–104.
106. Martin D, Balermipas P, Fokas E, Rödel C, Yildirim M. Are there HIV-specific Differences for Anal Cancer Patients Treated with Standard Chemoradiotherapy in the Era of Combined Antiretroviral Therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29:248–55.

107. Grew D, Bitterman D, Leichman CG, Leichman L, Sanfilippo N, Moore HG, et al. HIV infection is associated with poor outcomes for patients with anal cancer in the highly active antiretroviral therapy era. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:1130–6.
108. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11:21–8.
109. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:8646–54.
110. Sparano JA, Lee JY, Palefsky J, Henry DH, Wachsman W, Rajdev L, et al. Cetuximab plus chemoradiotherapy for HIV-associated anal carcinoma: A phase II AIDS malignancy consortium trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:727–33.
111. Eng C. Anal cancer: Current and future methodology. *Cancer Invest*. 2006;24:535–44.
112. Mullen JT, Rodriguez-Bigas MA, Chang GJ, Barcenas CH, Crane CH, Skibber JM, et al. Results of surgical salvage after failed chemoradiation therapy for epidermoid carcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:478–83.
113. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18:446–53.
114. Muñoz N, Bosch FX, De Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah K V., et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518–27.
115. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, Connor DO, Raab S, et al. The 2001 Bethesda System. Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA*. 2002;287:2114–9.

116. Martín Andrés A, Femia Marzo P. Chance-corrected measures of reliability and validity in K x K tables. *Stat Methods Med Res.* 2005;14:473–92.
117. Hidalgo-Tenorio C, Gil-Anguita C, López Ruz MA, Omar M, López-Hidalgo J, Pasquau J. ART is key to clearing oncogenic HPV genotypes (HR-HPV) in anal mucosa of HIV-positive MSM. *PLoS One.* 2019;14:1–18.
118. Alberts CJ, Heard I, Canestri A, Marchand L, Fléjou J-F, Piroth L, et al. Incidence and clearance of anal HPV-16 and HPV-18 infection, and their determinants, among HIV-infected men who have sex with men in France. *J Infect Dis.* 2019;XX:1–6.
119. Ong JJ, Walker S, Grulich A, Hoy J, Read TRH, Bradshaw C, et al. Incidence, Clearance, and Persistence of Anal Human Papillomavirus in Men Who Have Sex with Men Living with Human Immunodeficiency Virus: Implications for Human Papillomavirus Vaccination. *Sex Transm Dis.* 2019;46:229–33.
120. Patel P, Bush T, Kojic EM, Conley L, Unger ER, Darragh TM, et al. Prevalence, Incidence, and Clearance of Anal High-Risk Human Papillomavirus Infection among HIV-Infected Men in the SUN Study. *J Infect Dis.* 2018;217:953–63.
121. Nowak RG, Gravitt PE, Xin H, Ketende S, Anom W, Omuh H, et al. Prevalence of anal high-risk human papillomavirus infections among HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men (MSM) in Nigeria. *Sex Transm Dis.* 2016;43:243–8.
122. Cheng SH, Liao KS, Wang CC, Cheng CY, Chu FY. Multiple types of human papillomavirus infection and anal precancerous lesions in HIV-infected men in Taiwan: A cross-sectional study. *BMJ Open.* 2018;8:1–8.
123. Boldrini NAT, Volpini LPB, De Freitas LB, Musso C, De Vargas PRM, Spano LC, et al. Anal HPV infection and correlates in HIV-Infected patients attending a sexually transmitted infection clinic in Brazil. *PLoS One.* 2018;13:1–14.
124. Darwich L, Cañadas M, Videla S, Coll J, Piñol M, Cobarsi P, et al. Condylomata, cytological abnormalities and human papillomavirus infection in the anal canal in HIV-infected men. *HIV Med.* 2012;13:549–57.

125. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:1120–30.
126. Del Amo J, González C, Geskus RB, Torres M, Del Romero J, Viciano P, et al. What drives the number of high-risk human papillomavirus types in the anal canal in hiv-positive men who have sex with men? *J Infect Dis.* 2013;207:1235–41.
127. Giuliano AR, Lee J-H, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet.* 2011;377:932–40.
128. Marra E, Kovaleva A, Bruisten SM, Vermeulen W, Boyd A, Schim Van Der Loeff MF. Incidence and clearance of anal high-risk human papillomavirus infections and their determinants over 5 years among human immunodeficiency virus–negative men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1556–65.
129. Phanuphak N, Teeratakulpisarn, Nipat Pankam T, Kerr SJ, Barisri J, Deesua A et al. Anal human papillomavirus infection among Thai men who have sex with men with and without HIV infection: prevalence, incidence, and persistence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:472–9.
130. Mooij SH, Van Santen DK, Geskus RB, Van Der Sande MAB, Coutinho RA, Stolte IG, et al. The effect of HIV infection on anal and penile human papillomavirus incidence and clearance: A cohort study among MSM. *AIDS.* 2016;30:121–32.
131. Looker KJ, Rönn MM, Brock PM, Brisson M, Drolet M, Mayaud P, et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc.* 2018;21:e25110.
132. Arens Y, Gaisa M, Goldstone SE, Liu Y, Wisnivesky J, Sigel CS, et al. Risk of Invasive Anal Cancer in HIV-Infected Patients with High-Grade Anal Dysplasia: A Population-Based Cohort Study. *Dis Colon Rectum.* 2019;62:934–40.
133. Wirtz A, Zelaya E, Peryshkina A, McGowan I, Cranston R, Latkin C, et al. Anal

- human papillomavirus and HIV: An exploratory study among men who have sex with men in Moscow, Russia. *Euro Surveill.* 2015;20:1–3.
134. Cranston RD, Carballo-Diéguez A, Gundacker H, Richardson BA, Giguere R, Dolezal C, et al. Prevalence and determinants of anal human papillomavirus infection in men who have sex with men and transgender women. *Int J STD AIDS.* 2019;30:154–62.
135. Rovelli C, Poli A, Galli L, Cernuschi M, Tamburini AM, Racca S, et al. Presence of multiple genotypes in subjects with HPV-16 infection is highly associated with anal squamous intraepithelial lesions in HIV-1 infected males. *PLoS One.* 2017;12:e0186367.
136. Marra E, Siegenbeek Van Heukelom ML, Leeman A, Waterboer T, Meijer CJLM, Snijders PJF, et al. Virological and serological predictors of anal high-grade squamous intraepithelial lesions among human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men. *Clin Infect Dis.* 2019;68:1376–87.
137. Darwich L, Videla S, Cañadas MP, Piñol M, García-Cuyàs F, Vela S, et al. Distribution of human papillomavirus genotypes in anal cytological and histological specimens from hiv-infected men who have sex with men and men who have sex with women. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:1043–52.
138. Jin F, Vajdic CM, Law M, Amin J, Van Leeuwen M, McGregor S, et al. Incidence and time trends of anal cancer among people living with HIV in Australia. *AIDS.* 2019;33:1361–8.
139. Palefsky JM. Human Papillomavirus-Related Disease in Men: Not Just a Women’s Issue. *J Adolesc Heal.* 2012;46:S12-19.
140. Clarke MA, Wentzensen N. Strategies for screening and early detection of anal cancers: A narrative and systematic review and meta-analysis of cytology, HPV testing, and other biomarkers. *Cancer Cytopathol.* 2018;126:447–60.
141. Gudur A, Shanmuganandamurthy D, Szep Z, Poggio JL. An Update on the Current Role of High Resolution Anoscopy in Patients With Anal Dysplasia. *Anticancer Res.* 2019;39:17-23.