



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO “LA RAZA”

**“Concordancia histopatológica entre la citología y la biopsia anal en
Hombres que tienen Sexo con Hombres Portadores de VIH y Neoplasia
Intraepitelial Anal asociada a VPH.”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

COLOPROCTOLOGIA

PRESENTA:

DR. CHRISTIAN BAJO RÍOS

Asesores:

DR. JESÚS ARENAS OSUNA

DR. JOSÉ ANTONIO MATA MARÍN

DR. MIGUEL ÁNGEL PICHADO FARFÁN

DR. PABLO RAMÍREZ MENDOZA

MÉXICO DF 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESUS ARENAS OSUNA
DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

DR. MIGUEL BLAS FRANCO
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

DR. CHRISTIAN BAJO RÍOS
RESIDENTE DE COLOPROCTOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

PROTOCOLO NÚMERO R-2014-3501-12

Índice.

• RESUMEN	4
• ANTECEDENTES	6
• MATERIAL Y MÉTODOS	12
• RESULTADOS	15
• DISCUSIÓN	17
• BIBLIOGRAFÍA	21
• ANEXOS	24

Resumen.

Título: Concordancia histopatológica entre la citología y la biopsia anal en Hombres que tienen Sexo con Hombres Portadores de VIH y Neoplasia Intraepitelial Anal asociada a VPH.

Material y Métodos: estudio retrolectivo, transversal, observacional, de Diciembre del 2011 a Diciembre del 2013 para determinar la concordancia de los resultados de la citología y la biopsia anal en HSH portadores de VIH y NIA asociada a VPH en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza. Análisis estadístico: estadística descriptiva.

Resultados: Se estudiaron 92 sujetos VIH positivos y VPH positivo, el reporte histopatológico definitivo de las biopsias anales fueron: neoplasia intraepitelial de bajo grado en 39 % , 4% neoplasia intraepitelial de alto grado, células atípicas de significado incierto 3%, normales en 27%, con cambios inflamatorios reactivos en 23% y muestras inadecuadas para el diagnóstico del 9%. La concordancia observada entre los dos métodos diagnósticos fue de 0.90 según alfa de Crobach que se traduce a una concordancia casi perfecta y con alta confiabilidad.

Conclusión: El grado de concordancia del 90% de las biopsias y citologías anales, son buenos métodos de seguimiento de los pacientes infectados con VIH y VPH, y permite detectar en forma oportuna lesiones pre cancerígenas, brindando un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Palabras clave: neoplasia intraepitelial anal, VPH, VIH, hombres que tienen sexo con hombres.

Abstract.

Title. Histopathologic correlation between anal cytology and biopsy in men who have sex with men, HIV carriers and Anal intraepithelial neoplasia associated with HPV.

Methods: retrolective, cross-sectional observational study realized from December 2011 to December 2013 to determine the concordance of the results of anal cytology and biopsy in MSM with HIV and HPV associated AIN in patients Infectious Diseases Hospital, National Medical Center La Raza. Statistical analysis: descriptive statistics.

Results: The results of anal biopsies were as follows: low-grade intraepithelial neoplasia in 39% of patients, 4% high-grade intraepithelial neoplasia, atypical cells of undetermined significance 3% normal in 27%, with reactive inflammatory changes in 23% and samples unsuitable for diagnosis of 9%. The observed agreement between the two diagnostic methods was 0.90 as alpha Crobach which translates to almost perfect agreement and with high reliability.

Conclusion: According to the degree of agreement of up to 90% of biopsies and cytology records, we can conclude that they are good methods for monitoring patients infected with HIV and HPV, and thus detect timely precancerous lesions, providing a diagnosis and treatment.

Keywords: anal intraepithelial neoplasia, HPV, HIV, men who have sex with men.

Antecedentes Generales.

Aproximadamente 6230 casos nuevos de cáncer anal fueron reportados al final del año 2012 por la American Cancer Society y de éstos 780 ocasionaron directamente la muerte. (1) La neoplasia intraepitelial anal (NIA) tiene un alto riesgo de convertirse en cáncer. De forma comparable con el epitelio del cérvix uterino, las lesiones pre neoplásicas del conducto anal tienden a desarrollarse en la unión escamo columnar sujeta a trauma e infecciones recurrentes. (2) En pacientes inmunocomprometidos es más frecuente que las lesiones intraepiteliales de alto grado del conducto anal tiendan a malignizar. Es por ésta razón que la incidencia de cáncer anal en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) sea mucho más alta que la de la población en general. (3) Un estudio reciente publicado por Silverberg y colaboradores confirma un mayor porcentaje de cáncer anal en pacientes infectados con VIH a diferencia de la población general (174/100,000 casos en pacientes VIH vs. 2/100,000 habitantes en la población general).(4) En los pacientes VIH positivos HSH, la incidencia anual de cáncer anal es tan alta como 70 por 100,000 habitantes. (5) Es por eso que el departamento de sanidad del Estado de Nueva York en Estados Unidos recomendó desde el año 2007 la realización de citología anal en la consulta inicial de éstos pacientes así como un seguimiento anual con anoscopia de alta resolución y biopsia cuando los resultados sean anormales. (6)

El agente causal de la NIA es el virus del papiloma humano (VPH), es un virus DNA de doble cadena perteneciente a la familia Papiloma viridae. Se han descubierto más de 100 tipos del virus de los cuales 35 tienen afinidad por el epitelio ano genital. Éstos se han clasificado de forma general en dos grupos: los de bajo riesgo y los de alto riesgo. El 90 por ciento de las verrugas genitales son causadas por los tipos 6 y 11, mientras que los tipos 16 y 18 se relacionan hasta en un 70 por ciento con cáncer cervical y anal. (7)

Fisiopatología del Virus del Papiloma Humano.

El VPH tiene una gran afinidad por las zonas de transición de la unión escamosa – columnar del epitelio del cérvix y de la línea pectínea o dentada del recto. El blanco del virus, donde ocurre la replicación viral, es la célula madre de la membrana basal, afectando regiones donde el epitelio ha sido traumatizado por factores mecánicos o químicos. El genoma del virus está compuesto por múltiples genes que se dividen en tempranos y tardíos. Las proteínas que conforman los genes tardíos son la L1 y L2 y están relacionadas con la infección de las células de la membrana basal. La unión del virus con la membrana basal se da mediante proteoglicanos heparan sulfato, mediada principalmente por la proteína L1 de la superficie de la cápside del virus.(8) Otra proteína del virus llamada L2 es la que promueve la entrada del virus en la célula de la membrana basal pasando la información genética de éste a dominios subnucleares llamados cuerpos ND10, donde se realiza finalmente la transcripción y replicación viral. Éste proceso tarda entre 12 y 24 horas en cultivos celulares in vivo. Las proteínas E1 a E8 de fase temprana se relacionan con la expresión viral.(9) (10) La proteína E6 juega un papel fundamental en la predisposición al cáncer ya que puede disminuir la actividad del gen supresor tumoral p 53. (11)

Presentación clínica y examen inicial.

Se ha tratado de estandarizar la descripción anatómica de las lesiones halladas en la exploración física. Se propusieron 4 regiones distintas para ésta descripción: piel (descrita como lesiones a 5 cm. del orificio anal), perianal (descrita como las lesiones que se encuentran dentro de los 5cm. periféricos al margen anal, intraanal (conducto anal mediante anoscopia) y de la zona de transición (por arriba de la línea dentada en la unión escamo-columnar).(12)

Síntomas.

La sintomatología ocasionada por la infección por VPH es muy variada y puede presentarse de forma leve, moderada o severa. Algunos síntomas que pueden presentarse son: prurito de la región anal, secreción anal en forma de descarga, sensación de cuerpo extraño, tenesmo así como cambio en los hábitos intestinales, fisuras, tumores o fístulas anales. La apariencia clínica de las lesiones

puede ser tan obvia como la presencia de condilomas acuminados hasta zonas de hiper o hipopigmentación, lesiones planas, irregulares o en formas de placa de la piel o la mucosa del área anal.(13)

Las verrugas anales se pueden clasificar de tres formas:

Clásica: en forma de coliflor, lesiones acuminadas con bordes distales puntiformes.

Suaves: lesiones exofíticas de apariencia papulosa de bordes elevados.

Planas: placas que requieren anoscopia de alta resolución para su identificación.

Neoplasia intraepitelial del conducto anal.

La NIA se define como el crecimiento anormal de células displásicas en ésta área. La primera descripción de estas lesiones fue reportada por Fenger y Nielson al identificar cambios displásicos inesperados en revisiones patológicas de rutina. (14) El diagnóstico de neoplasia se realiza al encontrar anomalías de las células epiteliales que presentan las siguientes características: anisocitosis, aumento de mitosis celular, tamaño anormal del núcleo celular, así como hiperchromatismo. Los subtipos 6 y 11 del virus del papiloma humano causan el 90 por ciento de lesiones exofíticas condilomatosas, y están asociados con neoplasia intraepitelial de bajo grado. Los subtipos 16 y 18 son responsables de infecciones crónicas por el virus, asociándose a displasia más severa y cáncer del conducto anal. (15) El sistema para clasificar la NIA que se usa actualmente es el de Bethesda desarrollado en 1998 y modificado en 2001. De acuerdo a ésta clasificación las muestras de la citología anal se clasifican en: normal, células escamosas atípicas con significado indeterminado ASC-US, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado LSIL, lesión intraepitelial escamosa de alto grado HSIL y carcinoma de células escamosas. (16) Otra clasificación basada en el estudio histopatológico de las biopsias del canal anal es la de la Organización Mundial de la Salud que las clasifica en: displasia leve NIC I, displasia moderada NIC II y displasia severa NIC III o cáncer in situ. (17)

Antecedentes específicos.

La infección anogenital por el VPH es la causa más común de enfermedades de transmisión sexual en los Estados Unidos y su incidencia está en aumento. El centro de control de enfermedades de los Estados Unidos (CDC) ha estimado que el 75 al 80 por ciento de los americanos con vida sexual activa contraerán la enfermedad en algún punto de su vida. (18) En contraste con la prevalencia asociada a la edad de la infección por VPH del cérvix en mujeres que disminuye a partir de los 30 años (19), la prevalencia de la infección por VPH del conducto anal en HSH y VIH positivos es alta, significa un 50 a 60 por ciento y permanece constante durante toda la vida. (20) Esto podría estar relacionado a la infección por nuevos tipos de VPH resultado del gran número de parejas sexuales durante la vida de los pacientes HSH. La prevalencia de la infección por VPH en ésta población específica que está infectada con el VIH es casi universal y el porcentaje de cáncer anal se ha incrementado de forma considerable. Los hombres infectados con el VIH tienen un riesgo más alto de presentar cáncer anal, y la TARV no ha reducido éste riesgo.(21) La incidencia de cáncer anal en pacientes VIH negativos se acerca a 35 de cada 100,000 habitantes y es similar a la incidencia de cáncer cérvico uterino antes de la era de la prevención. En los Estados Unidos, Diamond et al. Reportaron un incremento de la incidencia de cáncer anal en pacientes infectados con VIH de 49 por cada 100,000 habitantes antes de la era de la terapia antiretroviral altamente activa (TARAA) a una incidencia actual de 144 por cada 100,000 habitantes. (22) Series de estudios multicéntricos recientes reportan incidencias de 69 y 14 por 100 mil habitantes en pacientes VIH positivos y negativos respectivamente, y en los que concluyen que la terapia TARAA no ha disminuido el riesgo de cáncer anal. (23)

NIA y VIH.

Los pacientes inmunocomprometidos son incapaces de prevenir la propagación de las proteínas de expresión temprana E2, E6 y E7 (especialmente aquellos infectados por virus del papiloma humano 16 y 18), dando como resultado un aumento en el riesgo de presentar displasia de alto grado anal. Estudios han demostrado que los pacientes VIH positivos con un recuento de linfocitos CD4+

disminuido tienen mayor riesgo de presentar infecciones por VPH y NIA de alto grado, que son factores de riesgo muy importantes en el desarrollo de cáncer anal. La infección en el canal anal se ha asociado con lesiones de alto grado siendo la localización un factor de riesgo por sí sola.

Considerando las similitudes con el cáncer cervical en las mujeres algunos autores han determinado y recomendado la realización de citología anal en poblaciones de riesgo. La técnica adecuada para una citología anal se describe a continuación: la citología debe realizarse antes que cualquier otro procedimiento anal. No deben emplearse lubricantes antes de la toma y se debe realizar una separación gentil de las nalgas para una completa visualización. Se debe insertar un cepillo de Dacron o en su defecto citobrush lo más distal que se pueda en el conducto anal aproximadamente 3 a 4 centímetros del margen para asegurar una toma adecuada de células de la zona de transición. Ya en el conducto se debe movilizar el cepillo de forma circular y abarcando toda la circunferencia del mismo realizando una presión gentil y una cuenta hasta diez hasta su retiro. Finalmente la muestra debe preservarse en un medio líquido o colocarse sobre laminillas. A los pacientes a los que se les encuentra anomalías en la citología deberá tomárseles biopsias ya que la evaluación mediante citología tiene una alta sensibilidad para displasia de 95.7% de valor predictivo positivo, pero una baja especificidad para identificar displasia de alto grado con un valor predictivo positivo de 55.9%. (24)

La anoscopia de alta resolución es un procedimiento que sirve para identificar la neoplasia intraepitelial anal sin síntomas clínicos; para realizar un mapa de la distribución geográfica y la extensión de la enfermedad; y también para llevar a cabo biopsias dirigidas y el tratamiento de las lesiones. El proceso sigue el siguiente esquema adaptado de la colposcopia de cuello de útero: Se inserta el anoscopio con la ayuda de un lubricante de base acuosa. A continuación, se introduce un escobillón con una gasa empapada de ácido acético al 3% enrollada en él; se saca el anoscopio y se deja 2 minutos, a la espera de que la solución empape la pared del recto. Se saca el escobillón y la gasa que lo envuelve y se

vuelve a introducir el anoscopio. Por su interior, se hace pasar el colposcopio de alta resolución, una cámara con gran aumento que permite examinar la piel a través de las imágenes visualizadas mediante un monitor. Se puede observar lo siguiente: el epitelio sano se ve rosa y brillante, mientras que el epitelio displásico se ve apagado y blanco: este tejido sospechoso es el que debe someterse a biopsia, por lo que se procederá a la extracción dirigida de una muestra de tejido.

Si el resultado de la biopsia muestra la presencia de neoplasia intraepitelial anal de grado II o III, entonces el paciente deberá someterse al tratamiento de las lesiones precancerosas con la ayuda, nuevamente, de la anoscopia de alta resolución.

Un estudio, cuyos resultados han sido publicados este mismo año, revela que 52 de 98 hombres atendidos en la unidad de VIH del Centro Médico para Asuntos de Veteranos en Miami (EE UU), entre febrero y julio de 2006, tuvieron resultados anómalos en las pruebas de citología anal. A 32 pacientes de estos 52 se les realizó anoscopias de alta resolución. Los resultados de las biopsias de las muestras tomadas revelaron dos casos de cáncer invasivo, 18 neoplasias intraepiteliales anales de alto grado y 13 casos de inflamación que no llegaron a ser displasias. (28)

La citología anal ha sido utilizada por muchos investigadores para demostrar la presencia de VPH, y recientemente para NIA. A pesar, de ser aceptada como una medida adecuada para la detección de NIA, no puede excluirla por si sola; por lo que se sugiere complementar el estudio de paciente con estudios histopatológicos como la biopsia con anoscopia. Por lo anterior se busca ofrecer un método que ofrezca mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de NIA en pacientes de alto riesgo, como la población infectada con VIH.

El propósito de nuestro trabajo fue determinar la concordancia de los resultados de la citología y la biopsia anal en HSH portadores de VIH y NIA asociada a VPH en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y MÉTODO

Objetivo General.

Determinar la concordancia de los resultados de la citología y la biopsia anal en HSH portadores de VIH y NIA asociada a VPH en pacientes del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza.

Objetivos específicos.

1. Determinar la prevalencia de neoplasia intra anal diagnosticada por biopsia anal en hombres que tienen sexo con hombres.
2. Determinar la prevalencia de neoplasia intra anal diagnosticada por citología en hombres que tienen sexo con hombres.

Diseño del estudio. Descriptivo, observacional, transversal, retrolectivo.

En los Servicio de Coloproctología , Anatomía Patológica y la consulta externa del Servicio de Infectología y el archivo clínico del Centro Médico Nacional la Raza del mes de Diciembre del año 2011 al mes de Diciembre del año 2013.

Los sujetos elegibles de la población del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza fueron enviados a la consulta externa de Coloproctología donde se realizó llenado de la hoja de recolección de datos. Se realizó citología del conducto anal de la siguiente forma: toma de citología antes que cualquier otro procedimiento anal, no se emplearon lubricantes antes de la misma, se realizó una separación gentil de las nalgas para una completa visualización, posteriormente se insertó un cepillo de Dacron o en su defecto citobrush en el conducto anal aproximadamente 3 a 4 centímetros para asegurar una toma adecuada de células de la zona de transición, se movilizó el cepillo de forma circular y abarcando toda la circunferencia del conducto anal realizando una presión gentil y una cuenta hasta diez hasta su retiro, se efectuó la aplicación celular en las laminillas y éstas se conservaron en alcohol. La técnica para la toma

de biopsia consiste en insertar el anoscopio con la ayuda de un lubricante de base acuosa. A continuación, se introduce un escobillón con una gasa empapada de ácido acético al 3% enrollada en él; se saca el anoscopio y se deja 2 minutos, a la espera de que la solución empape la pared del recto. Se saca el escobillón y la gasa que lo envuelve y se vuelve a introducir el anoscopio. Se observa las zonas de tejido que presenten reacción aceto blanca positiva, este tejido sospechoso es el que debe someterse a biopsia, por lo que se procederá a la extracción dirigida de una muestra de tejido. En caso de no encontrar lesiones sospechosas se procederá a tomar biopsia de los cuadrantes de la zona de transición, preservando las muestras en formol. Se enviaron las biopsias a estudio histopatológico, y se compararan resultados entre sí. Los resultados se registraran en una base de datos para su posterior análisis estadístico.

Criterios de Inclusión.

Los criterios de inclusión para la población seleccionada fueron:

- Pacientes hombres que tienen sexo con hombres VIH positivo.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes a los que se le realizó citología y biopsia anal.

Criterios de No inclusión.

Los criterios de no inclusión fueron:

- Pacientes que no desean participar en el estudio o realizarse la citología o biopsia.
- Pacientes que cumplan con criterios de inclusión pero que pierdan el seguro social antes de la toma de las muestra.

Análisis de Datos.

Se realizó un análisis descriptivo con la utilización de frecuencias y el cálculo de porcentajes y medianas con rangos intercuartiles (IQR). Además de calcular Valor Predictivo Positivo y Negativo (VPP Y VPN), sensibilidad y especificidad de citología anal. Se utilizará el intervalo de confianza del 95%. Se utilizó la alfa de

Cronbach para obtener el grado de concordancia que existe entre PAP y la biopsia para identificar NIA en los HSH portadores de VIH. Para el análisis de los datos se utilizó el sistema SPSS.

Resultados.

Se incluyeron en total 92 pacientes que fueron referidos de la clínica de VIH del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza a la consulta externa de Coloproctología donde se realizó la citología y la biopsia anal. Un paciente perdió el seguro social durante el estudio y su expediente clínico no pudo ser valorado en el archivo por lo que fue excluido del análisis estadístico.

La mediana de edad fue de 34 años (IQR 28-44), el tiempo de diagnóstico del VIH tuvo una mediana de 2 años (IQR 1-4), la mediana de número de parejas sexuales fue de 15 (IQR 6-30).

Un total de 92% de los pacientes se encuentran bajo tratamiento antiretroviral altamente activo y 23% de ellos con inhibidores de la proteasa.

Se obtuvo la mediana de CD4+ iniciales de los pacientes al momento del diagnóstico que fue de 241 células/ μ L (IQR 96-442), el 45% de los pacientes presentaron CD4+ iniciales < 200 células/ μ L. La mediana de carga viral de RNA VIH-1 al momento del diagnóstico fue 124,013 copias/ml (IQR 32,218-398,749), 59% de los pacientes presentaron una carga viral de RNA VIH-1 >100,000 copias/ml. Tabla 1 y 2.

Los resultados de las biopsias anales fueron los siguientes: neoplasia intraepitelial de bajo grado en 39 % de los pacientes, 4% neoplasia intraepitelial de alto grado, células atípicas de significado incierto 3%, normales en 27%, con cambios inflamatorios reactivos en 23% y muestras inadecuadas para el diagnóstico del 9%. Se encontró un 3% de lesiones asociadas a herpes virus y 1% con lesiones asociadas a Treponema. Se calculó la prevalencia de neoplasia intraepitelial anal con un nivel de confianza del 95% con un tamaño de la muestra de 92, 32 positivos con un intervalo de confianza del 95% dando como resultado 43% (95%IC 25-45). Tabla 3.

Los resultados de las citologías fueron los siguientes: neoplasia intraepitelial de bajo grado en 29% de los pacientes, 7% neoplasia intraepitelial de alto grado, células atípicas de significado incierto 3%, citologías normales en 23%, con cambios inflamatorios reactivos en 20% y muestras inadecuadas para el diagnóstico del 12%. Se calculó la prevalencia de neoplasia intraepitelial anal con

un nivel de confianza del 95% con un tamaño de la muestra de 92, 32 positivos con un intervalo de confianza del 95% dando como resultado 36% (95%IC 25-45).

Tabla 3.

La concordancia observada entre los dos métodos diagnósticos fue de 0.90 según alfa de Crobach que se traduce a una concordancia casi perfecta y con alta confiabilidad. Tabla 4.

Discusión.

Nuestros resultados confirman una alta concordancia histopatológica entre la biopsia anal y la citología para la detección de neoplasia intraepitelial anal asociada a VPH en pacientes VIH positivos hombres que tienen sexo con hombres, con valores de 90%.

Los hallazgos de nuestro estudio son congruentes con lo publicado en la literatura médica internacional en donde se comunicó que la prevalencia de NIA varía de un 46 a un 86 por ciento, sin embargo los métodos diagnósticos así como las poblaciones y los diseños de los estudios varían.(26)

Palefsky y colaboradores en 1968, encontraron una prevalencia de 93% de DNA del VPH en pacientes con VIH hombres que tienen sexo con hombres mediante estudio de reacción en cadena de la polimerasa, sin embargo no reportaron la prevalencia de NIA asociada al virus. (25) Recientemente (Diciembre 2012) Mallari y colaboradores encontraron en un estudio retrospectivo de correlación entre citología y anoscopía en 285 sujetos de alto riesgo. una prevalencia del 66.5% de displasia corroborada por biopsia, de ellas, 42% presentaron neoplasia intraepitelial de alto grado.

Por citología se detectó una prevalencia del 19.5%., la limitante de este estudio es el diseño retrospectivo, además de que el análisis histopatológico se hizo por 2 diferentes laboratorios.(26) Una fortaleza del estudio fue la realización de anoscopia de alta resolución además de citología lo que podría explicar una mayor prevalencia que en nuestro estudio.

Una de las debilidades de nuestro estudio es que no contamos con anoscopia de alta resolución que en conjunto con citología y toma de biopsia mejoran la sensibilidad y especificidad diagnóstica porque permite visualizar cambios citológicos y vasculares relacionados con el VPH.

El beneficio de la detección oportuna en hombres que tienen sexo con hombres se ha demostrado en términos de costo-beneficio, realizando pruebas de detección oportuna anual para pacientes VIH + y cada 2 a 3 años para el resto de la población.(26) En los enfermos que resulten con displasia de alto grado algunos

autores (25) sugieren que solamente se deben vigilar cada 6 meses mediante una citología y anoscopia de alta resolución; los otros (25) recomiendan el tratamiento quirúrgico con resección transanal de la lesión.

Los hombres con VIH y que practican coito anal con hombres está demostrado el desarrollo del cáncer anal; pero la asociación del VIH con la progresión del cáncer anal es difícil de comprobar.(27) El VPH es una infección asintomática que lleva al desarrollo de cáncer en una minoría de los pacientes que sufren esta infección por largo tiempo. Informes recientes indican que los sujetos con VIH + viven mayor tiempo gracias a la terapia antirretroviral y tienen un aumento en la incidencia del cáncer anal.(26,27) . Este incremento de displasia y cáncer anal se ha observado en los pacientes VIH + que tienen relaciones hombre con hombre, en los pacientes VIH + heterosexuales y en las mujeres VIH + que niegan relaciones anales. Los pacientes VIH + son más susceptibles de presentar displasia de bajo o alto grado y de progresar a alto grado en un período de 2 años.(27) Estos dos hallazgos se presentan más frecuentemente cuando la cuenta de CD4 es < 200 células/mL. Lo anterior sugiere una correlación estrecha de VIH y cáncer anal. Se sigue acumulando evidencia de que mientras los hombres y mujeres VIH + vivan un tiempo mayor gracias a la terapia antirretroviral, la infección por VPH resultará en displasia o cáncer anal, y los pacientes más susceptibles serán los que estén más inmunocomprometidos.(24-26)

Cuando se comparan los resultados de la citología anal con los obtenidos mediante la biopsia, se encuentra una sensibilidad del 90% para el diagnóstico de lesiones de bajo y alto grado así como de alteraciones inflamatorias. Sin embargo, la citología podría ser buen método de detección oportuna ya que es eficaz para la identificación de este tipo de patología, es muy barato y de fácil acceso para la población. Cuando se comparan los resultados de la biopsia con los de la anoscopia de alta definición, se pueden observar diferencias para el diagnóstico de la lesión de bajo grado y de las alteraciones inflamatorias. Un inconveniente de la anoscopia de alta definición es que puede ser operador dependiente, al igual que la citología y la interpretación de la biopsia también depende de la experiencia

del observador. Es importante señalar que las lesiones de alto grado son las que más se relacionan con la progresión hacia carcinoma epidermoide y por lo tanto, son las que requieren tratamiento.

Por ello proponemos realizar citología anal en todos los casos, y en aquellos con lesiones de bajo o alto grado continuar con anoscopia de alta definición y biopsia de las lesiones sospechosas. Si se corrobora presencia de lesión de alto grado, el paciente deberá ser sometido a alguna de las diversas formas de tratamiento y continuar con el monitoreo a los 3 meses. En caso de ser negativo sugerimos continuar con la detección anual.

Así como en estudios anteriores, se aborda de nueva cuenta la necesidad de formar un grupo altamente especializado en el manejo de pacientes con VIH y VPH, lo cual a la larga tendría un balance costo-beneficio favorable para nuestro instituto.

Conclusiones

De acuerdo con el grado de concordancia de 90% entre las biopsias y citologías anales, podemos concluir que son buenos métodos de seguimiento de los pacientes infectados con VIH y VPH, y de esa forma detectar en forma oportuna lesiones pre cancerígenas, brindando un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Es necesario el uso de anoscopia de alta resolución para mejorar el porcentaje de toma de biopsias adecuadas y la capacitación de personal para realizar dichos procedimientos.

Bibliografia.

- (1) American Cancer Society. Available at:<http://www.cancer.org>. Accessed February 18, 2012.
- (2) Salit I, Tinmouth J, Lytwyn A, et al. Anal Cancer screening: test characteristics of cytology and oncogenic HPV testing for the detection of anal dysplasia. In: Program and Abstracts of the 12th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston, MA. Foundation for Retrovirology and Human Health; 2005. Abstract 899.
- (3) Papaconstantinou HT, Lee AJ, Simmang CL, et al. Screening methods for high-grade dysplasia in patients with anal condiloma. *J Surg Res.* 2005; 127: 8-13.
- (4) Silverberg M, Xu L, Chao C, et al. Immunodeficiency, HIV RNA levels, and risk of non AIDS defining cancers. In: Program and Abstracts of the 17th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). San Francisco, Ca. Foundation for Retrovirology and Human Health; 2010. Abstract 28.
- (5) Mallari AO, Schwartz TM, Luque AE, Polashenski PS, Rauh SM, Corales RB. Anal cancer screening in HIV infected patients: Is it time to screen Them All? *Dis Colon Rectum* 2012;55:1244-1250.
- (6) Neoplastic Complications of HIV Infection. New York State Department of Health AIDS Institute. Available at: <http://www.hivguidelines.org/GuidelineDocument/a-neop.pdf>. Accessed March 18, 2011.
- (7) Palefsky JM, Rubin M. The Epidemiology of Anal Human Papillomavirus and Related Neoplasia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 36 (2009) 187- 200.
- (8) Johnson KM, Kines RC, Roberts JN, Lowry DR, Schiller JT, Day PM. Role of heparan sulfate in attachment to and infection of the murine female genital tract by human papilloma virus. *J Virol* 2009; 83: 2067-2074.

- (9) Shelhaas M, Ewers H, Rajamaki ML, Day PM, Schiller JT, Helenius A. Human papilloma virus type 16 entry: retrograde cell surface transport along actin-rich protrusions. *Pathol* 2008;4 (9):e 1000148.
- (10) Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* 2010; 118(1,Suppl)5 12-S 17.
- (11) Lane DP. Exploiting the p 53 pathways for the diagnosis and therapy of human cancer. *Cold Spring Harb. Symp Quant Biol* 2005;70:489-497.
- (12) Lee PK, Wilkins KB. Condyloma and Other Infections including Human Immunodeficiency Virus. *Surg Clin N Am* 90 (2010) 99-112.
- (13) Ehenique J, Phillips BR. Anal warts and Anal Intradermal Neoplasia. *Clinics in Colon and Rectal Surg* 2011; 24 (1): 31-38.
- (14) Fenger C, Nielsen VT. Dysplastic changes in the anal canal epithelium in minor surgical specimens. *Acta Pathol Microb Scand (A)* 1981;89(6): 463- 465.
- (15) Pantanowitz L, Dezube BJ. The anal Pap test as a screening tool. *AIDS* 2010;24:463-465.
- (16) Goldstone SE, Moshier E. Detection of oncogenic Human Papillomavirus in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:1135-1142.
- (17) Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumors of the anal canal World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics tumors of the digestive system. Lyon IARC Press 2010 pp: 147-155.
- (18) Centers for Disease Control. Sexually Transmitted diseases surveillance 2008. Atlanta, GA. Centers for Disease Control;2008.
- (19) Durante AJ, Williams AB, Da Costa M, Darragh TM, Khoshmood K, Palefsky JM. Incidence of anal Cytological abnormalities in a cohort of Human Immunodeficiency Virus infected Women. *Can Epid Biom Prev* 2003;12:638-642.
- (20) Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD. Age related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 896-905.

- (21) Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;35:1127-1134.
- (22) Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Trans Dis* 2005;32:314-320
- (23) D'Souza G, Wiley D, Li X. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J AIDS* 2008;48:491-499.
- (24) Cranston RD, Hart SD, Gornbein JA, Hirschowitz SL, Cortina G, Moe AA. The prevalence and predictive value of abnormal anal cytology to diagnose anal dysplasia in a population of HIV positive men who have sex with men. *Int J Std AIDS* 2007;18(2):77-80.
- (25) Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus positive and negative Homosexual men. *J Infect Dis* 1998;177:361-7.
- (26) Mallari AO, Schwartz TM, Luque AE, Polashenski PS, Rauh SM, Corales RB. Anal cancer Screening in HIV-infected patients: is it time to screen them all? *Dis Colon Rectum* 2012;55:1244-1250.
- (27) Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD. Age related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 896-905.

Tabla 1. Características basales de la población

Característica	Mediana (n=92)	Rangos (IQR 25-75)
Edad	34	6-30
Tiempo de diagnóstico del VIH	2	1-4
Número de parejas sexuales	15	6-30
CD4+ actual	386 cel/ml	275-572
Carga viral RNA VIH-1 actual	36 copias/ml	<20-827
CD4+ inicial	241 cel/ml	96-442
Carga viral RNA VIH-1 inicial	124,013 copias/ml	32,218-398,749

Tabla 2. Características virológicas e inmunológicas en la población

Característica	Porcentaje % (n=92)
CD4+ actual < 200 cel/ μ l	17
CD4+ INICIAL MENOR A 200 cel/ml	45
Carga viral RNA VIH-1 actual > 100,000 copias /ml	7
Carga viral RNA VIH-1 inicial > 100,000 copias /ml	59
TARAA	92
Inhibidores de proteasa	23

Tabla 3. Alteraciones histopatológicas en la biopsia anal

Característica	Porcentaje % (n=92)
Citología Normal	27
Cambios reactivos inflamatorios	23
Células atípicas significado incierto	3
Neoplasia intraepitelial bajo grado	39
Neoplasia intraepitelial alto grado	4
Lesiones asociadas a herpes	3
Lesiones asociadas a treponema	1
Muestra inadecuada	9

Tabla 3. Alteraciones histopatológicas en la citología anal

Característica	Porcentaje % (n=92)
Citología Normal	23
Cambios reactivos inflamatorios	20
Células atípicas significado incierto	3
Neoplasia intraepitelial bajo grado	29
Neoplasia intraepitelial alto grado	7
Muestra inadecuada	12

Tabla 4. Concordancia de NIA entre citología y biopsia anal

	BIOPSIA		
Citología	NIA presente	NIA ausente	Total
NIA presente	39	58	97
NIA ausente	53	34	87
Total	92	92	184

Anexos Hoja de recolección de datos y consentimiento informado



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA CMN LA RAZA**



No. FOLIO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: Concordancia histopatológica entre la citología y la biopsia anal en Hombres que tienen Sexo con Hombres Portadores de VIH y Neoplasia Intraepitelial Anal asociada a VPH

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

FECHA DE ELABORACIÓN: ____/____/____

NOMBRE:

Apellido Paterno

Apellido Materno

Nombre (s)

NSS AGREGADO _____

Resultado de citología anal:

Resultado de biopsia anal:

FECHA DE DIAGNÓSTICO DE VIH: ____/____/____

GENOTIPO VIH: _____

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DEL VIH:

NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES:

ESTADIO VIH:

REPORTE DE HISTOPATOLOGÍA Y FOLIO: