



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET” CENTRO
MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

**FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS CON
INFECCIÓN POR VPH PERIANAL QUE DESARROLLAN
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DEL CONDUCTO ANAL.**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
COLOPROCTOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. MANUEL ANGEL GARCÍA ZAMARRIPA

ASESORES:

DR. MIGUEL ANGEL PICHARDO FARFAN

DR. MIGUEL BLAS FRANCO



MÉXICO, D. F. 2015



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. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación Médica
UMAE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

Dr. Blas Franco Miguel
Titular del curso de Coloproctología HECMNR
UMAE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

Dr. Manuel Ángel García Zamarripa.
Médico Residente de Coloproctología

NÚMERO DE REGISTRO: R-2014-3501-118

INDICE

RESUMEN	4
SUMMARY	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	6-11
MATERIAL Y METODOS	12-14
RESULTADOS	15-27
DISCUSIÓN	28-32
CONCLUSIONES	33-34
BIBLIOGRAFÍA	35-37
ANEXOS	38

RESUMEN

MATERIAL Y MÉTODOS. Es un estudio de casos y controles, anidado en una cohorte de 132 pacientes. Criterios de inclusión de Casos. Hombres VIH positivo con infección por VPH, citología positiva para NIA. Criterios de inclusión de Controles: Hombres VIH positivo con infección por VPH, citología negativa para NIA. Criterios de exclusión: no se cuente con reporte de citología y expediente incompleto, del 01 de agosto 2013 a 31 de agosto 2014, se registró resultado de citología anal, edad, conteo de CD4, estadio de la clasificación CDC, presencia de verrugas ano-genitales, coito anorreceptivo, inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, uso de preservativo, circuncisión, grado de escolaridad y tabaquismo. Análisis estadístico: estadística básica descriptiva, regresión logística y prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS: se analizaron 132 pacientes, 69 pacientes (52.3%) con resultado positivo de citología anal para NIA, y 63 pacientes (47.7%) con resultado negativo de citología. Con una media y mediana de 35.20 y moda de 44 años, los pacientes con un presencia de verrugas ano-genitales asociadas a infección por VPH ($p = 0.0001$), el inicio de vida sexual activa antes de los 15 años ($p = 0.007$), y el grado de estudios nivel medio ($p = 0.006$) y superior ($p = 0.001$) fueron los únicos factores de riesgo con significancia estadística, así como el uso constante del preservativo fue un factor protector ($p = 0.0001$).

CONCLUSIONES: El desarrollo de una neoplasia intraepitelial del conducto anal en pacientes VIH con infección por VPH es más común que en la población general, los factores de riesgo son importantes para distinguir que paciente podrá ser más propenso a desarrollar complicaciones, así como la prevención de las mismas.

PALABRAS CLAVE: Neoplasia intraepitelial del conducto anal, factores de riesgo asociados, infección por VPH, infección por VIH.

SUMMARY

RISK FACTORS OF POSITIVE PATIENTS WITH HIV INFECTION THAT DEVELOP NEOPLASIA HPV PERIANAL INTRAEPITHELIAL ANAL CANAL.

MATERIAL AND METHODS. It is a case-control study, nested in a cohort of 132 patients. Case inclusion criteria. HIV positive men with HPV infection, positive cytology for NIA. Inclusion criteria Controls: HIV positive men with HPV infection, negative cytology for NIA. Exclusion criteria: not count on cytology report incomplete file, the August 1, 2013 to August 31, 2014, was recorded result of anal cytology, age, CD4 count, the CDC classification stage, presence of warts anus-genitals, intercourse anorreceptivo, early sexual activity, number of sexual partners, condom use, circumcision, education level and smoking. Statistical analysis: basic descriptive statistics, logistic regression and Fisher exact test.

RESULTS: 132 patients, 69 patients (52.3%) tested positive for anal cytology for NIA, and 63 patients (47.7%) with negative cytology were analyzed. With a mean and median of 35.20 and fashion 44, the presence of patients with anus-genital warts associated with HPV infection ($p = 0.0001$), the onset of sexual activity before age 15 years ($p = 0.007$) and the average level of education ($p = 0.006$) and higher ($p = 0.001$) were the only risk factors statistically significant and consistent use of condoms was a protective factor ($p = 0.0001$).

CONCLUSIONS: The development of intraepithelial neoplasia of the anal canal in HIV patients with HPV infection is more common than in the general population, the risk factors are important to distinguish which patients may be more likely to develop complications and prevention thereof.

KEYWORDS: intraepithelial neoplasia anal canal, associated risk factors, HPV infection, HIV infection.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

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 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 VIH positivos 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 VIH positivos contra la población general (174/100,000 casos en pacientes VIH contra 2/100,000 habitantes de la población general -4). En los pacientes VIH positivos hombres que tienen sexo con hombres, 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 anoscopía de alta resolución y biopsia cuando los resultados sean anormales (6).

El agente causal de la Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA) es el Virus del Papiloma Humano (VPH), es un virus DNA de doble cadena perteneciente a la familia **Papilloma 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 p53 (11).

Neoplasia intraepitelial del conducto anal.

La neoplasia intraepitelial del conducto anal (NIA) se define como el crecimiento anormal de células displásicas en ésta área. La primera descripción de estas lesiones fuera reportada por Fenger y Nielson al identificar cambios displásicos inesperados en revisiones patológicas de rutina (12).

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 VPH causan el 90% 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 (13). 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 o ASC-US por sus siglas en inglés, LSIL o lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, HSIL lesión intraepitelial escamosa de alto grado y carcinoma de células escamosas (14). 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: NIC I o displasia leve, NIC II displasia moderada y NIC III displasia severa o cáncer in situ (15).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS:

La infección ano-genital 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 (16).

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 (17), la prevalencia de la infección por VPH del conducto anal en hombres que tienen sexo con hombres y VIH positivos es alta,

significa un 50 a 60 por ciento y permanece constante durante toda la vida (18). 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 hombres que tienen sexo con hombres. 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 terapia antiretroviral altamente activa no ha reducido éste riesgo (19). 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 y colaboradores reportaron un incremento de la incidencia de cáncer anal en pacientes VIH positivos 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 (20). 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 (21).

Los pacientes inmunocomprometidos (especialmente aquellos infectados por virus del papiloma humano 16 y 18) son incapaces de evitar la propagación de las proteínas de expresión temprana E2, E6 y E7, 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 neoplasia intraepitelial de alto grado, que son factores de riesgo muy importantes en el desarrollo de cáncer anal.

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 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% (22).

Los factores de riesgo asociados para el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal y cáncer anal que se han observado son el sexo anal receptivo, que es un factor de riesgo asociado importante y que en los estudios ha presentado significancia estadística. Otros factores de riesgo asociados son la edad joven al momento de la primera actividad sexual anal, falta de pareja sexual estable, estado civil soltero, aumento de la frecuencia de las relaciones sexuales, longevidad, número de parejas sexuales, la falta de circuncisión, la falta del uso del condón, tabaquismo, presencia de verrugas genitales y estatus VIH positivo. El hábito tabáquico es un factor de riesgo independiente reconocido de cáncer de células escamosas en diferentes órganos: vulva, vagina, cuello uterino, ano y pene. Los factores genéticos, al margen de la inmunodepresión, pueden desempeñar un papel importante en la respuesta de la inmunidad celular a la infección por el VPH. Algunos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad podrían estar asociados a un mayor riesgo de displasia y cáncer o, en algunos otros casos, a un menor riesgo. Las variantes del VPH, particularmente entre los oncógenos E6 y E7, que interaccionan con los genes supresores de tumores p53 y pRB. Los cambios cromosómicos que supongan una ganancia del cromosoma 3q se han correlacionado con la severidad del grado histológico.

El coito anal receptivo se ha identificado como un factor de riesgo de cáncer anal en varones homosexuales. La posibilidad de infección anal por el VPH se incrementa por el trauma epitelial relacionado con la exposición sexual, aunque la infección multifocal por el VPH puede adquirirse en ausencia de coito anal y causar una neoplasia intraepitelial anal.

Estudios epidemiológicos y clínicos han mostrado una asociación entre neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal y entre neoplasia intraepitelial cervical y cáncer cervical en mujeres que nunca practicaron el coito anal.

La inmunosupresión es un factor de riesgo significativo, ya que son muchas las personas que se infectan por el VPH, pero pocas las que llegan a desarrollar las verrugas y menos aún las lesiones displásicas. Las personas que pierden su inmunidad tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad. Las personas trasplantadas o inmunodeprimidas iatrogénicamente tienen un riesgo ajustado a la edad de 5 a 100 veces mayor de padecer cáncer ano genital en comparación con las no inmunodeprimidas. El VIH es un factor de riesgo bien establecido para la neoplasia intraepitelial cervical y la neoplasia intraepitelial anal y su progresión a displasia de alto grado, lo que se ve incrementado con un número bajo de recuento de células CD4+ ($<200/\text{mm}^3$), así como un estadio clínico avanzado de la infección por VIH. La probabilidad de infección con un tipo oncogénico de VPH fue más de 3 veces mayor en los pacientes con CD4 + menor de células (recuentos, 200 células / mm^3). Esta asociación puede reflejar un mayor tiempo de infección por VIH y, en consecuencia, un tiempo más largo para la exposición a VPH y la progresión de lesiones premalignas o lesiones invasivas (23) (24).

En México no se cuentan con estudios acerca de los factores de riesgo asociados a NIA, así como no se ha estudiado si existe alguna diferencia de estos mismos factores de riesgo asociados para NIA; así como no se ha estudiado si el grado de escolaridad puede ser un factor de riesgo en nuestra población. Por lo anterior se realizó el siguiente estudio.

MATERIAL Y METODOS.

OBJETIVOS DE TRABAJO

GENERAL

- Determinar cuáles son los factores de riesgo de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.

ESPECÍFICOS

- Determinar cuál es el factor de riesgo más relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.
- Determinar si el recuento de CD4+ es un factor de riesgo relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.
- Determinar si la etapa clínica de la clasificación CDC para infección por VIH es un factor de riesgo relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.
- Determinar si la presencia de verruga ano genitales es un factor de riesgo relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.
- Determinar si el coito anorreceptivo es un factor de riesgo relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia

intraepitelial del conducto anal en nuestra población.

- Determinar si la edad de inicio temprana de vida sexual activa es un factor de riesgo relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.
- Determinar si el número de parejas sexuales es un factor de riesgo relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.
- Determinar si la falta de uso constante de preservativo es un factor de riesgo relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.
- Determinar si la presencia de circuncisión es un factor de riesgo relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.
- Determinar si el grado de escolaridad es un factor de riesgo relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.
- Determinar si el tabaquismo es un factor de riesgo relevante de los pacientes VIH positivos con infección por VPH perianal que desarrollan neoplasia intraepitelial del conducto anal en nuestra población.

Tipo de estudio: Casos y controles anidados en una cohorte de pacientes con VIH.

Criterios de selección

Criterios de inclusión para casos: Pacientes hombres VIH positivo con infección por VPH que tienen sexo con hombres. Con reporte de citología positiva para neoplasia intraepitelial del conducto anal. Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de inclusión para controles: Pacientes hombres VIH positivo con infección por VPH que tienen sexo con hombres. Con reporte de citología negativa para neoplasia intraepitelial del conducto anal. Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión: Pacientes en los que no se haya encontrado reporte de histopatología. Pacientes en los que no se cuente con expediente clínico completo.

Tamaño de la muestra: Se incluirá a 10 pacientes por cada factor de riesgo asociado en el estudio. Se cuenta con una cohorte de 132 pacientes.

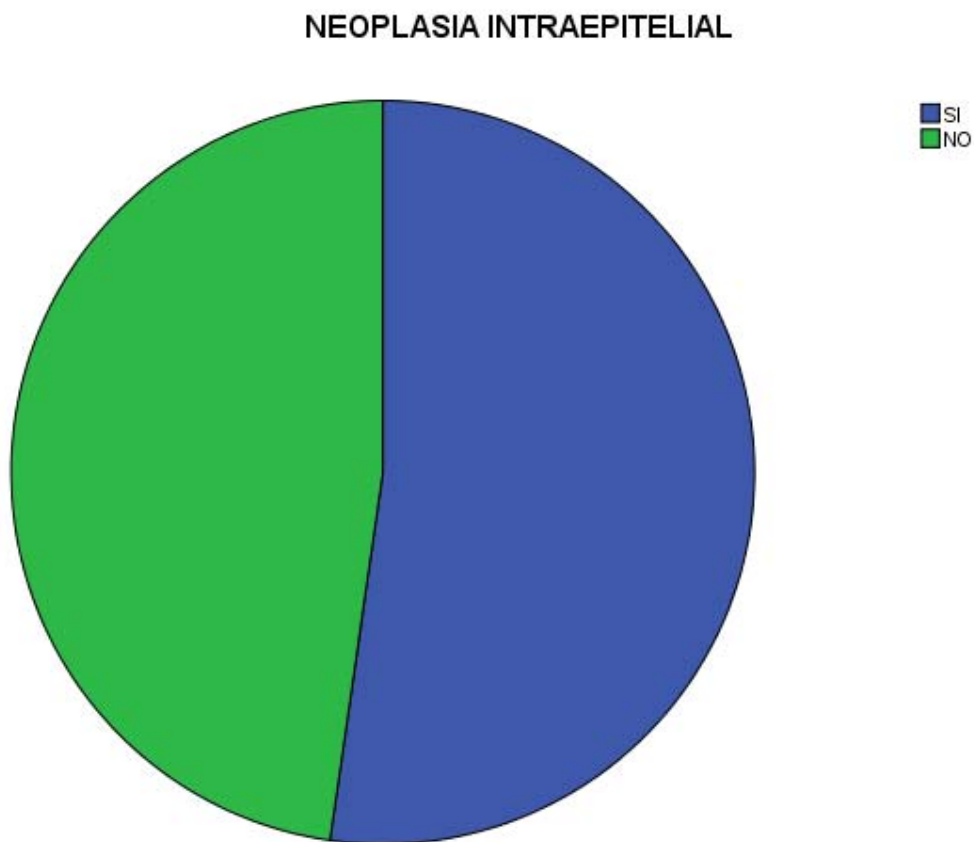
Se incluyeron los pacientes del 01 de agosto de 2013 hasta 31 de agosto de 2014. se registró resultado de citología anal, edad, conteo de CD4, estadio de la clasificación CDC, presencia de verrugas ano-genitales, coito anorreceptivo, inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales, uso de preservativo, circuncisión, grado de escolaridad y tabaquismo.

Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva (media, mediana, desviación estándar, frecuencias y porcentaje), análisis de regresión logística y prueba exacta de Fisher para los factores de riesgo.

RESULTADOS.

ESTADISTICA DESCRIPTIVA.

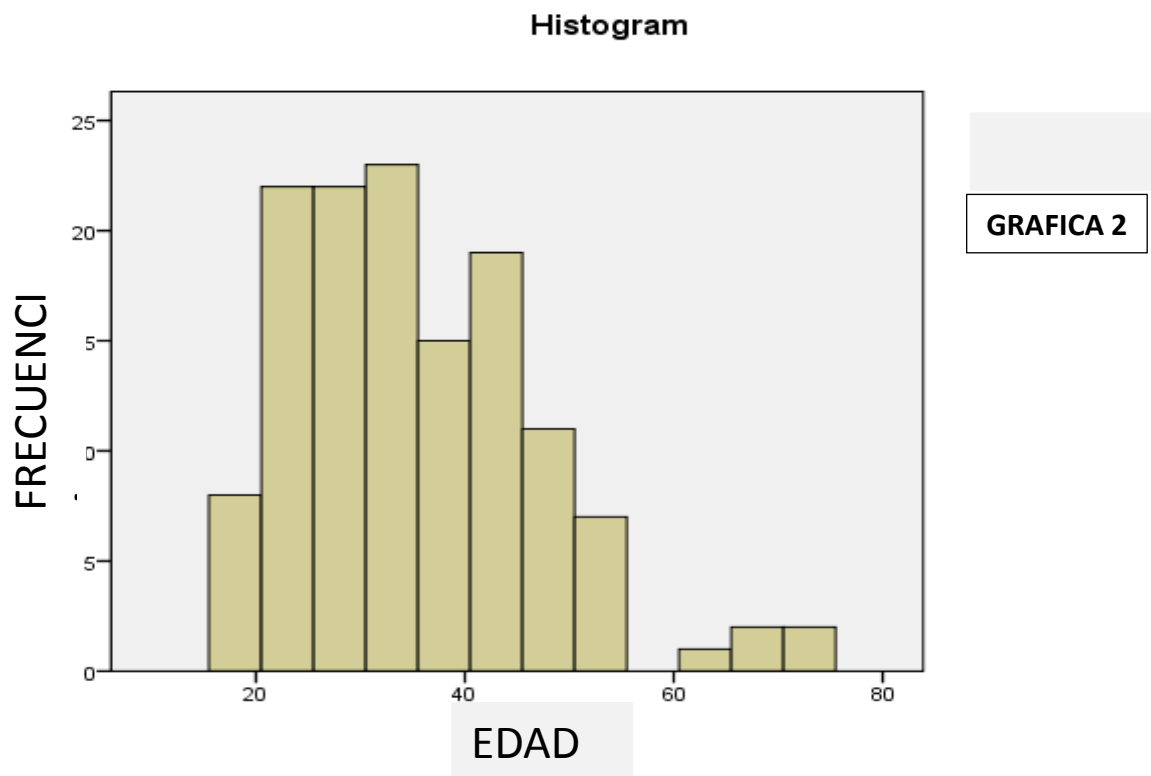
Fueron inicialmente seleccionados 160 pacientes de los cuales fueron eliminados para el estudio 28 por cumplir criterios de eliminación, se obtienen los datos de 132 pacientes con resultado positivo para VIH con infección por VPH perianal; de los cuales 69 pacientes (52.3%) con resultado positivo de citología anal para neoplasia intraepitelial del conducto anal, y 63 pacientes (47.7%) con resultado negativo de citología anal para neoplasia intraepitelial del conducto anal. Grafico 1.



GRAFICA 1

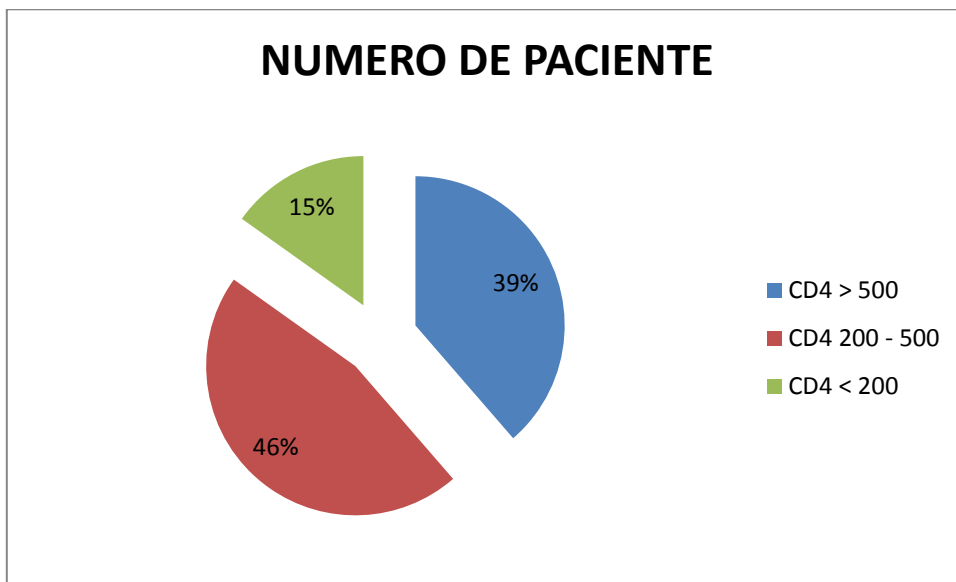
Edad.

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron un rango de edad de 57, con mínima de 18 y máxima de 75 años. Con una media y mediana de 35.20 y moda de 44 años, varianza 137.82 y desviación estándar de +/- 11.740. Grafica 2.



Conteo de CD4+

Los resultados muestran a 20 pacientes (15%) con un conteo menor a 200 células, 61 pacientes (46%) presentaron entre 200 y 500 células y el resto (39%) tuvieron más de 500 células en el conteo. Grafica 3.



GRAFICA 3

De los pacientes que presentaron neoplasia intraepitelial en reporte histopatológico (69); 25 (36.23%) tuvieron recuento celular mayor a 500 CD4+, 32 (46.37%) conteo entre 200 y 500 CD4+ y finalmente 12 pacientes (17.39%) presentaron menos de 200 células. Tabla 1.

PACIENTES CON NEOPLASIA INTRAEPITELIAL Y CONTEO DE CD4+ (n=69)			
NIVEL DE CD4	NUMERO DE PACIENTE	PORCENTAJE	p*
> 500	25	36.23%	0.339
200 - 500	32	46.37%	0.554
< 200	12	17.39%	0.307

*PRUEBA EXACTA DE FISHER

TABLA 1

Clasificación de SIDA

Del total de pacientes estudiados, 11 (8%) fueron catalogados como CDC A1, 11(8%) como CDC A2, 1 (1%) CDC A3; 2 de los pacientes que representaron el 1% entraron en el grupo CDC B1, 14 (11%) fueron CDC B2 y 2 (2%) CDC B3; no hubo pacientes CDC C1, 4 (3%) entraron en CDC C1 y la gran mayoría (87 pacientes) que represento el 66% fueron CDC C3. Como se muestra en el gráfico 4.

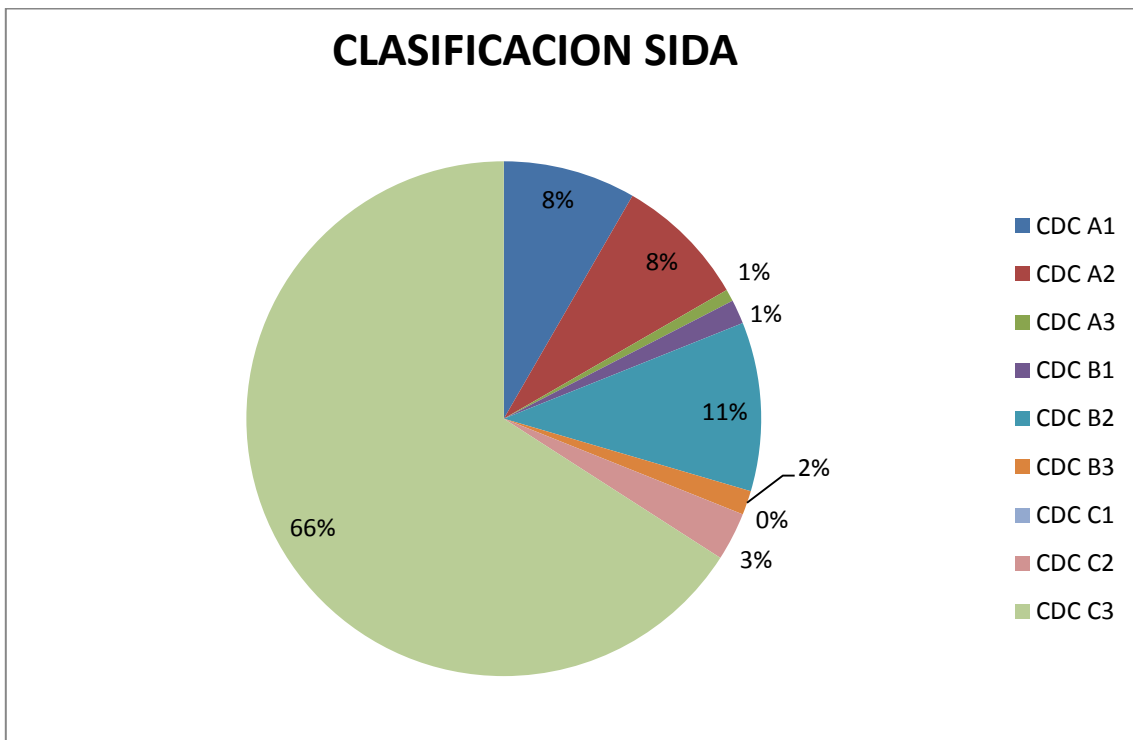


GRAFICO 4

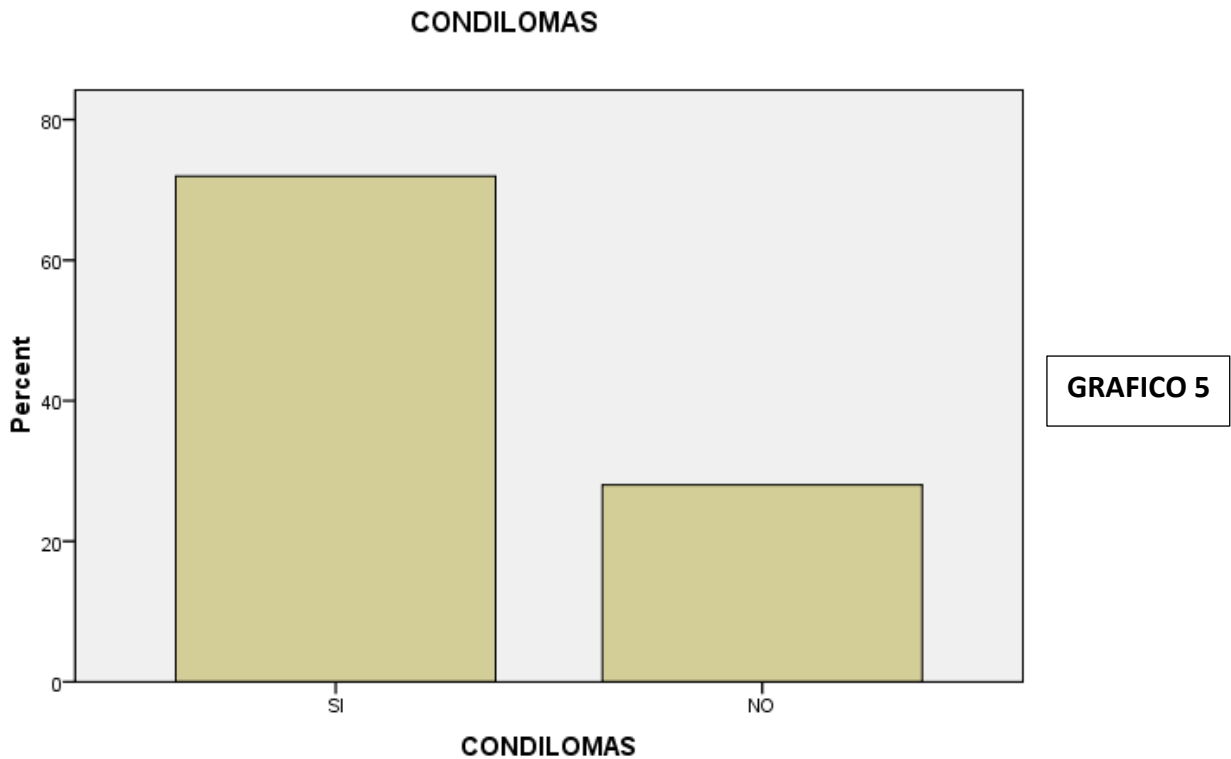
Se presentó neoplasia intraepitelial en 69 de los pacientes estudiados, el porcentaje y relación estadística de dichos pacientes con la clasificación de SIDA se resumen en la tabla 2.

CLASIFICACION DE SIDA Y NEOPLASIA INTRAEPITELIAL			
ESTADIO CLINICO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE	p*
CDC A1	5	7.24%	0.436
CDC A2	6	8.69%	0.564
CDC A3	1	1.44%	0.523
CDC B1	1	1.44%	0.729
CDC B2	5	7.24%	0.152
CDC B3	1	1.44%	0.729
CDC C1	0	0%	
CDC C2	3	4.34%	0.345
CDC C3	47	68.11%	0.353
* PRUEBA EXACTA DE FISHER			

TABLA 2

Condilomas

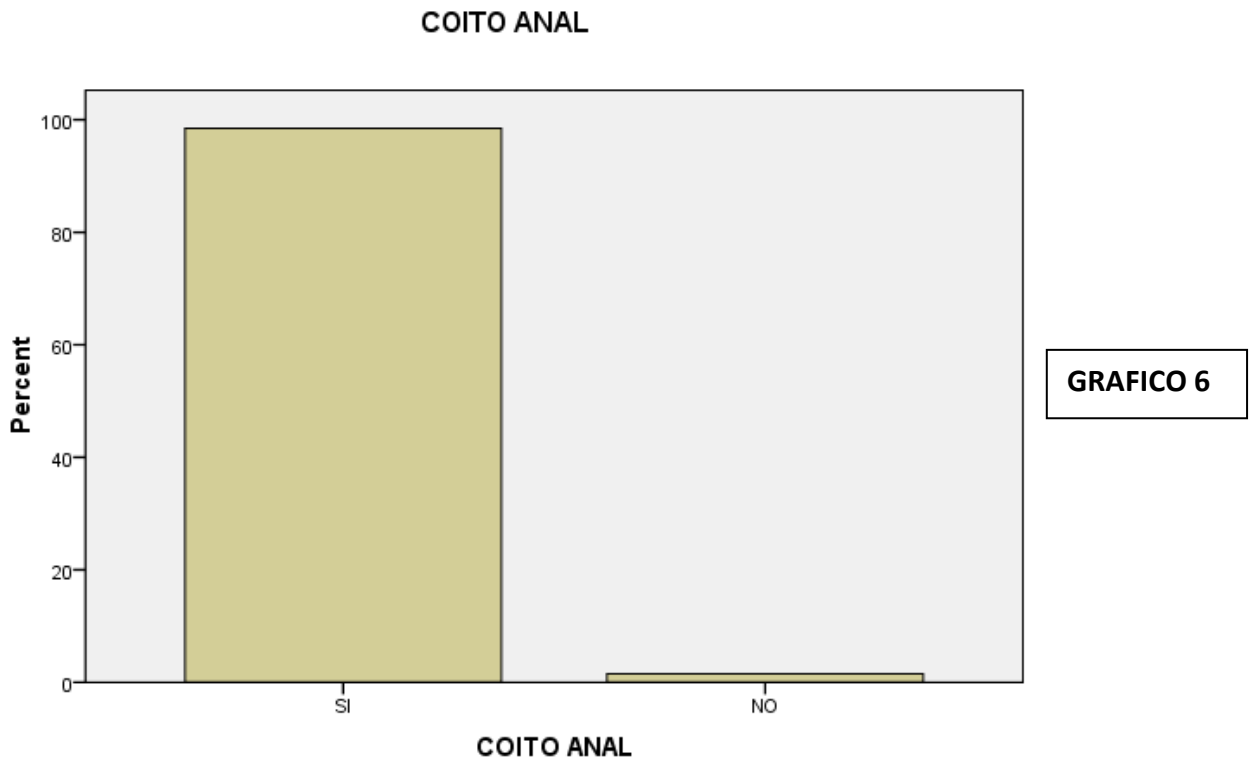
Fueron 95 pacientes de los 132 estudiados los que presentaron lesiones condilomatosas a la exploración física, con lo que se ajusta al 72% de los casos; el resto, es decir, 37 pacientes que representan el 28% del total no presento condilomas. Grafica 5.



La neoplasia intraepitelial se presentó en 69 de los pacientes, de ellos 61 (88.40%) presentaron conjuntamente lesiones condilomatosas, y 8 (11.60%) no tuvieron lesiones. Relacionado con una $p=0.0001$. Grafica 5.

Coito anal.

De los 132 pacientes estudiados 130 (98.50%) tienen el antecedente de contacto sexual anorreceptivo y solo 2 pacientes (1.5%) no tienen este hábito sexual.



El 100% de los pacientes que desarrollaron neoplasia intraepitelial tienen el antecedente de coito anal relacionado con una $p=0.226$. Grafica 6.

Edad de inicio de vida sexual

Ciento treinta y dos pacientes fueron incluidos en el estudio por cuestiones convenientes al encuestador se dividió a los pacientes en relación a la edad de inicio de vida sexual en dos grupos: menor de 15 años en 96 pacientes (72.72%) y el resto iniciaron vida sexual después de los 15 años 36 pacientes para el (27.27%). Tabla 3 y Grafica 7.

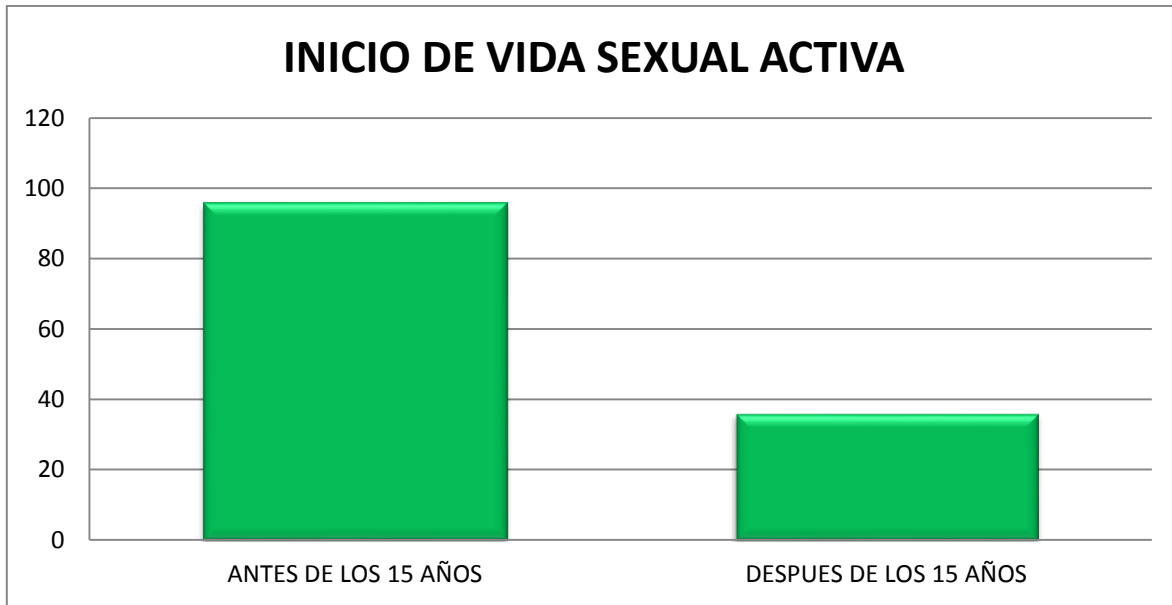


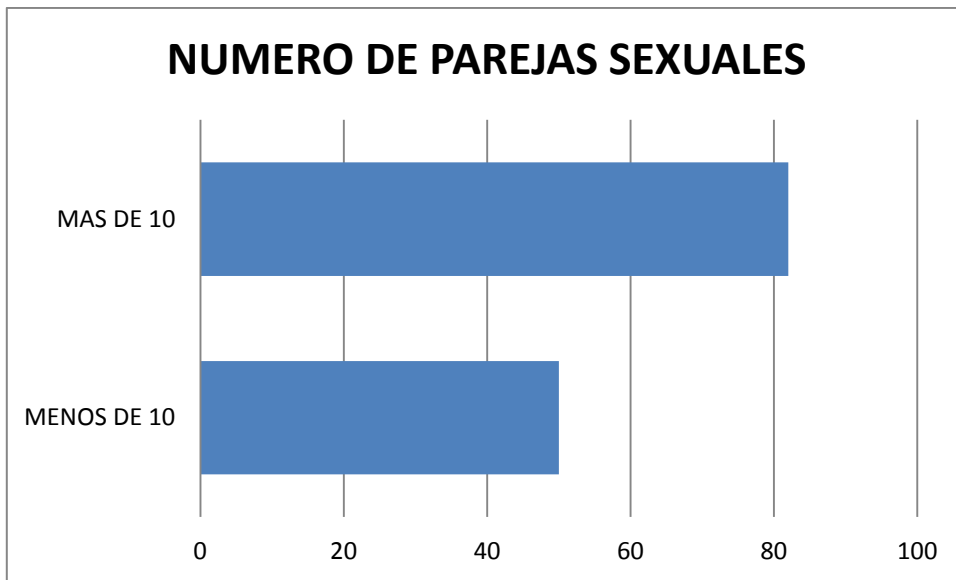
GRAFICO 7

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL E INICIO DE VIDA SEXUAL (n=69)			
RANGO DE EDAD	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE	p*
ANTES DE LOS 15 AÑOS	57	82.60%	0.007
DESPUES DE LOS 15 AÑOS	12	17.40%	0.007
* PRUEBA EXACTA DE FISHER			

TABLA 3

Número de parejas sexuales

El número de parejas sexuales se cifro en 10, fueron 50 pacientes que representan el 37.87% del total los que tuvieron menos de 10 parejas sexuales, el resto 82 pacientes (62.12%) tuvieron más de 10 parejas sexuales. Tabla 4 y grafica 8.



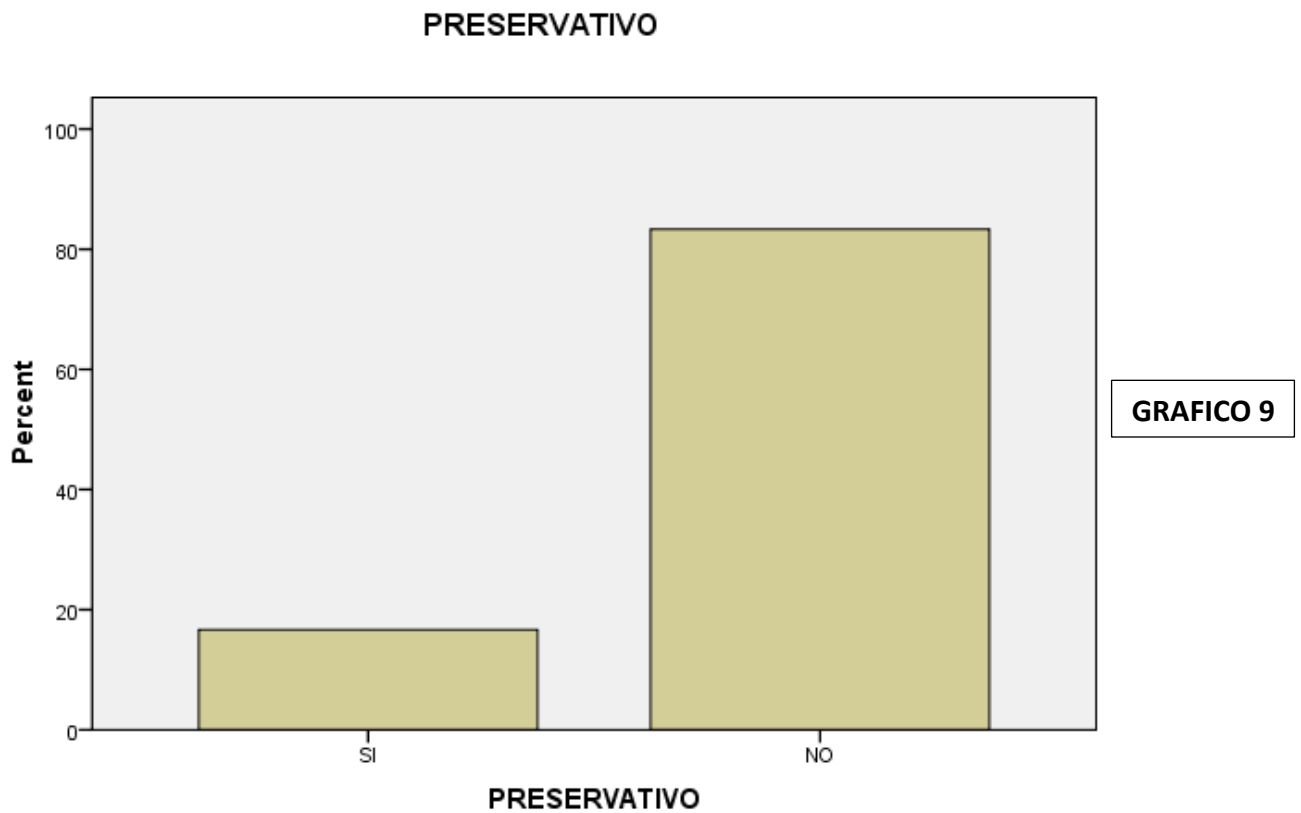
GRAFICO

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL Y NUMERO DE PAREJAS SEXUALES			
RANGO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE	p*
MENOS DE 10	21	30.43%	0.048
MAS DE 10	48	69.56%	0.048
* PRUEBA EXACTA DE FISHER			

TABLA 4

Uso de Preservativo

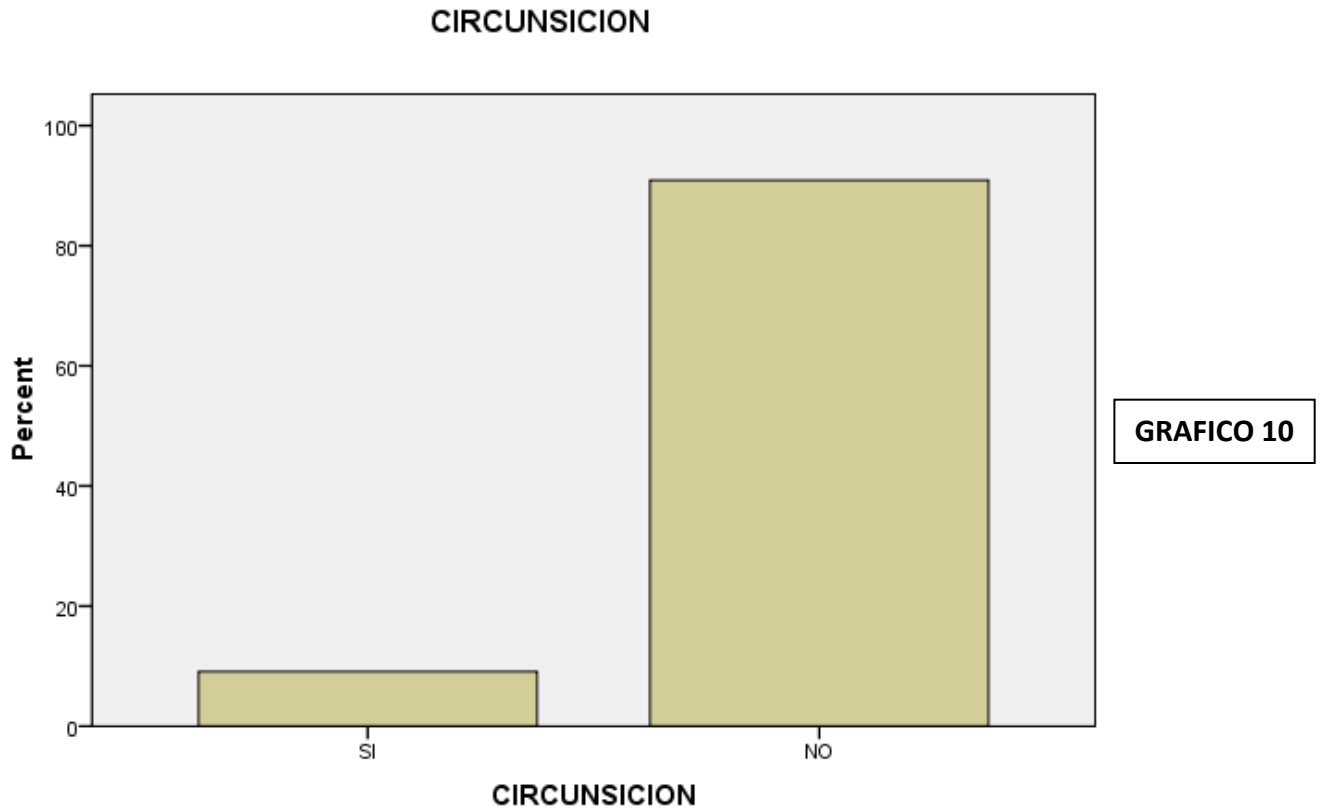
El no uso de preservativo fue común entre los pacientes estudiados de los 132 pacientes el 83.30% no utilizan preservativo y el 16.7% de los pacientes si lo utilizaron.



En cuanto a la relación que existe entre esta variable y el desarrollo de neoplasia intraepitelial de los 69 pacientes que la presentaron, 4 pacientes (5.80%) utilizaron preservativo y 65 pacientes (94.20%) no lo utilizaron con una $p=0.0001$. Grafica 9.

Circuncisión.

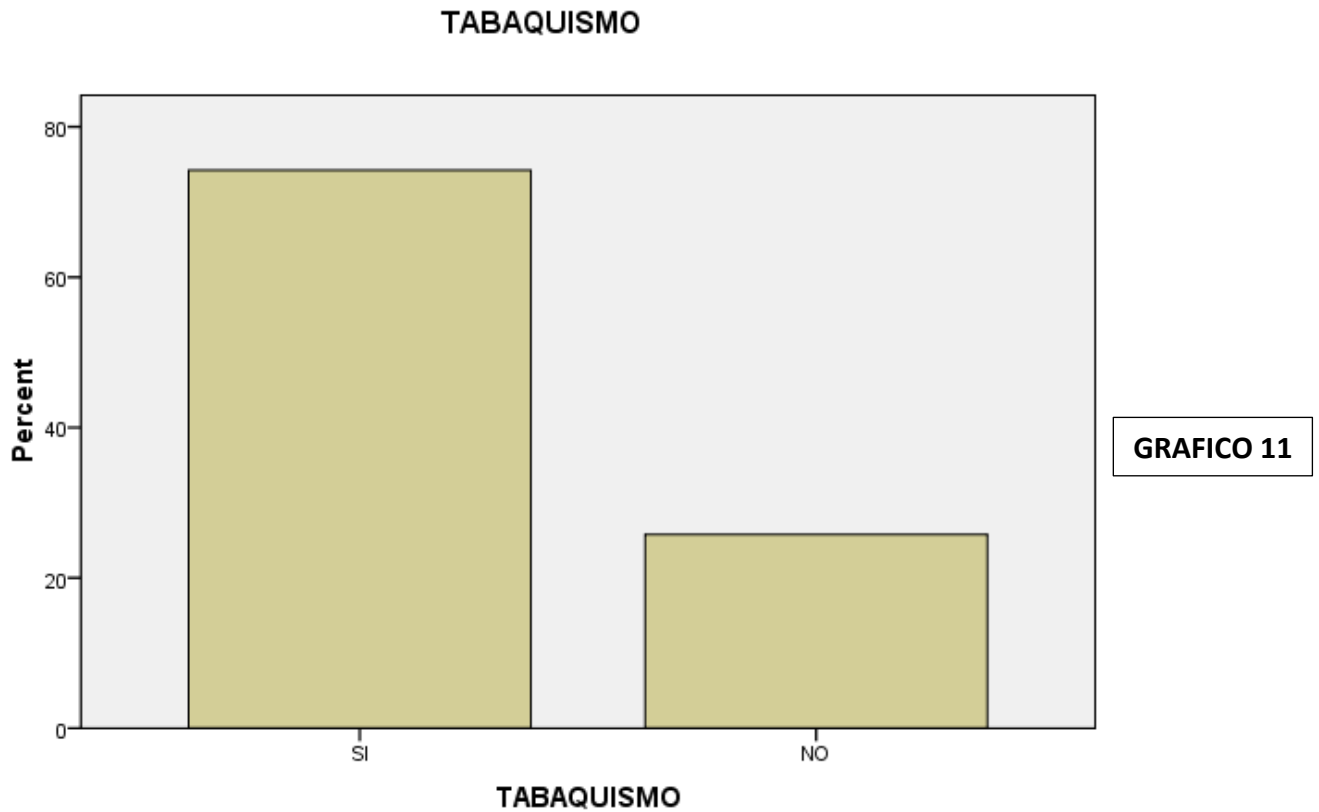
Del total de pacientes estudiados el 9.1% (12) fueron circuncidados y el restante 90.90% (120) no lo fueron.



Seis de los sesenta y nueve pacientes que desarrollaron una neoplasia intraepitelial fueron circuncidados y la mayoría representada por el 91.30% con una $p=0.553$. Grafica 10.

Tabaquismo

El hábito tabáquico estuvo presente en 98 (74.20%) de los 132 pacientes estudiados y solo el 25.80% no tienen antecedente de fumador.



Considerando únicamente a los pacientes que desarrollaron una neoplasia intraepitelial la relación con el tabaquismo es positiva en 53 pacientes (76.81%) y en 16 pacientes negativo (23.18%), con una $p=0.306$. Grafica 11.

Escolaridad

El grado máximo de escolaridad alcanzado por los pacientes estudiados fue de educación básica en 4 pacientes (3%), media 28 pacientes (21%) y una $p = 0.006$, media- superior 40 pacientes (30%) y superior 60 pacientes (46%) y una $p = 0.001$. Tabla 5 y grafica 12.

GRADO MAXIMO DE ESCOLARIDAD

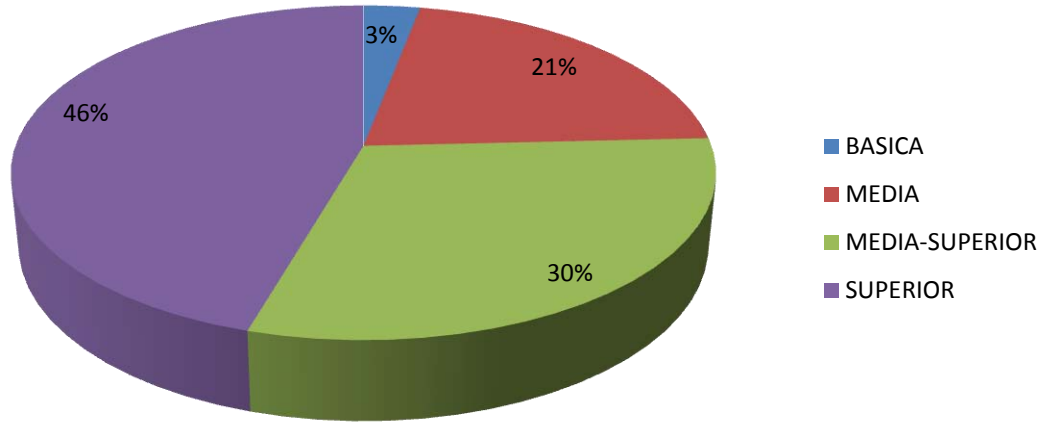


GRAFICO 12

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL Y GRADO MAXIMO DE ESCOLARIDAD (n=69)

GRADO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE	p*
BASICA	1	1.44%	0.276
MEDIA	21	30.42%	0.006
MEDIA-SUPERIOR	25	36.23%	0.086
SUPERIOR	22	31.88%	0.001

* PRUEBA EXACTA DE FISHER

TABLA 5

DISCUSIÓN

La infección por el VIH en la población homosexual es una pandemia, la cual el tratamiento para estos pacientes aun no es del todo satisfactorio. Uno de los principales problemas en estos pacientes son las infecciones agregadas a todos los niveles, siendo las más comunes las infecciones de transmisión sexual, debido a prácticas de riesgo sin uso de preservativo, múltiples parejas sexuales y el coito anorreceptivo, un sin número de patógenos se han identificado de los cuales la infección por el virus del papiloma humano (VPH) tiene la mayor prevalencia.

El VPH es un virus DNA de doble cadena perteneciente a la familia **Papilloma viridae**. Se han descubierto más de 100 tipos del virus de los cuales 35 tienen afinidad por el epitelio ano-genital.

La asociación de la infección por VPH con el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal en los pacientes VIH positivos ya ha sido expuesta por Palefsky y colaboradores (7) por lo cual se puede considerar de suma importancia la detección oportuna de esta patología den los pacientes de alto riesgo, la pesquisa para este tipo de lesiones es el cepillado del conducto anal para muestras de citología (2, 3).

En lo referente a los factores de riesgo para los pacientes VIH positivos con infección por VPH que tienen coito anorreceptivo, Palefsky (23) en Estados Unidos de América y Guimaraes (24) en Brasil han mencionado algunos factores de alto riesgo para el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal. En estos estudios solo se hace mención de los factores de riesgo que ellos observaron, pero no se desarrolla algún estudio estadístico para corroborar si realmente estos factores tienen realmente injerencia para el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal en paciente VIH positivos con infección por VPH.

De los factores de riesgo para el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal en estos pacientes fueron mencionados que el recuento de CD4, el estadio en la clasificación CDC para la infección por VIH, presencia de verrugas ano-genitales asociado a infección por VPH, coito anorreceptivo, inicio temprano de vida sexual activa, número mayor de parejas sexuales, la falta del uso de preservativo, circuncisión y el tabaquismo fueron observados en los pacientes que Palefsky y Guimaraes incluyeron en sus estudios. Con el propósito de contribuir a descubrir otros factores de riesgo en este estudio se propuso el nivel de estudios de los pacientes como factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal.

En este estudio en el cual se estudiaron 132 paciente VIH positivos con infección por VPH, 69 de estos pacientes tenían un resultado de citología positiva para displasia o neoplasia del conducto anal y 63 pacientes con una citología negativa o normal.

Con respecto al conteo de CD4 como factor de riesgo en este estudio no se demostró que fuera un factor de riesgo, a pesar de que es unos de los factores pronósticos en los pacientes VIH positivos y es uno de los indicadores de respuesta a tratamiento.

El estadio C3 en la clasificación CDC para infección por VIH sin ser estadísticamente significativo tuvo asociación con el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal, comparado con el resto de los estadios de ésta misma clasificación, tomando en cuenta que para poder clasificar a estos pacientes en algún grado se requieren criterios clínicos y de laboratorio, de los cuales uno de los más importantes es el conteo de CD4, que en este estudio no tuvo significancia estadística.

En lo que se refiere a la presencia de verrugas ano-genitales que son de asociación directa con infección por VPH tuvo una significancia estadística por lo cual se demuestra que este factor de riesgo si tiene injerencia en el probable desarrollo de neoplasia del conducto anal.

A pesar de que en los estudios que se han publicado el coito anorreceptivo es uno de los principales factores de riesgo, en este estudio se observó que infiere cierto riesgo de desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal, aunque sin significancia estadística, por lo cual en nuestra población no se logra equiparar en comparación con las de los otros estudios como factor de riesgo importante.

El inicio de vida sexual activa a edades tempranas es un factor de riesgo el cual se ha asociado al mayor incremento de enfermedades de transmisión sexual, así como también se ha observado en los pacientes que desarrollan una neoplasia del conducto anal, se clasificaron a los pacientes con respecto a su inicio de vida sexual activa en antes de los 15 años de edad y después de los 15 años, y se observó que había un mayor riesgo para el desarrollo de la neoplasia intraepitelial del conducto anal en los pacientes que iniciaron su vida sexual antes de los 15 años con respecto a los que iniciaron después de los 15 años con significancia estadística.

Con respecto al número de parejas sexuales en los artículos que se revisaron para este estudio es uno de los factores principales para el desarrollo de neoplasia intraepitelial de conducto anal, en este estudio se observó que los pacientes con más de 10 parejas sexuales tienen un mayor riesgo de desarrollar la neoplasia intraepitelial del conducto anal, sin ser significativamente estadístico, sobre los pacientes que tienen menos de 10 parejas sexuales.

El uso del preservativo de manera constante en los pacientes de este estudio, se pudo observar que disminuye el riesgo de desarrollar una neoplasia intraepitelial del conducto anal, lo que es comparable con los otros estudios en los que se ha propuesto como un factor importante.

En lo que se refiere a los pacientes circuncidados tienen un mayor riesgo de desarrollar una neoplasia intraepitelial del conducto anal, que los pacientes no circuncidados, aunque sin significancia estadística, no coincidiendo con lo publicado previamente.

El tabaquismo como factor de riesgo para el desarrollo de muchos tipos de neoplasia, y de los más asociados las neoplasias escamosas son las más representativas, en este estudio no se relacionó el tabaquismo con el desarrollo de neoplasia intraepitelial de conducto anal. No concordando con el resto de la literatura.

En lo que se refiere a la propuesta de este estudio de que el grado de educación de los pacientes puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasia intraepitelial de conducto anal, se observó que solo el grado de educación media y superior tuvieron una significancia estadística para el desarrollo de la neoplasia.

Podemos observar que los pacientes con un presencia de verrugas ano-genitales asociadas a infección por VPH, el inicio de vida sexual activa antes de los 15 años, y el grado de estudios nivel medio y superior fueron los únicos factores de riesgo con significancia estadística para el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal, así como el uso constante del preservativo fue un factor protector para el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal.

El resto de los factores de riesgo analizados en este estudio no tuvieron significancia estadística para el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal, por lo cual observamos que no todos los factores de riesgo mencionados en los estudios de Estados Unidos de América por Palefsky y col. (23) y en Brasil por Guimaraes y col. (24), no son todos equiparables a nuestra población por lo que este estudio ha demostrado que se tiene que seguir realizando una investigación de más factores de riesgo que puedan ayudar a poder detectar a los pacientes de alto riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial de

conducto anal, para poder realizar actividades de prevención más dirigidas a la población que presente estos factores de riesgo.

CONCLUSIONES

1. El riesgo para desarrollar de neoplasia intraepitelial del conducto anal no está en relación al conteo de células CD4+ en pacientes con infección por VIH e infección perianal por VPH
2. El estadio clínico CDC C3 de SIDA confiere mayor riesgo para el desarrollo de una neoplasia intraepitelial del conducto anal en pacientes con infección por VIH e infección perianal por VPH; sin ser estadísticamente significativo.
3. La presencia de condilomas perianales es un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de una neoplasia intraepitelial del conducto anal en pacientes con infección por VIH e infección perianal por VPH.
4. El coito anal es un factor de riesgo para el desarrollo de una neoplasia intraepitelial del conducto anal en pacientes con infección por VIH e infección perianal por VPH, sin significancia estadística
5. Los pacientes con infección por VIH e infección perianal por VPH que inician vida sexualmente activa antes de los 15 años tienen un riesgo mayor para el desarrollo de una neoplasia intraepitelial del conducto anal, con significancia estadística.
6. Los pacientes con infección por VIH e infección perianal por VPH con un número de parejas sexuales mayor a 10 se relacionaron con un número más elevado de desarrollo de una neoplasia intraepitelial del conducto anal, sin significancia estadística.
7. El uso de preservativo en pacientes con infección por VIH e infección perianal por VPH disminuye significativamente el riesgo de desarrollar una neoplasia intraepitelial del conducto anal.

8. Existe una relación mayor en pacientes con infección por VIH e infección perianal por VPH que fueron circuncidados y desarrollo de una neoplasia intraepitelial del conducto anal que en aquellos no circuncidados, sin significancia estadística.
9. El tabaquismo no es un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de una neoplasia intraepitelial del conducto anal en pacientes con infección por VIH e infección perianal por VPH.
10. El grado de estudios nivel medio y superior, se relacionó con el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal en pacientes VIH e infección perianal por VPH con significancia estadística.

Los factores de riesgo como presencia de verrugas ano-genitales asociadas a infección por VPH, inicio de vida sexual activa antes de los 15 años, y el grado de estudios nivel medio y superior fueron los únicos factores de riesgo con significancia estadística para el desarrollo de neoplasia intraepitelial del conducto anal, que es equiparable a la literatura que se ha publicado, así como el uso de preservativo constante fue un factor de protección con significancia estadística. El resto de los factores de los factores de riesgo no fueron significativos estadísticamente y no se pueden equiparar a los reportados de la literatura mundial.

BIBLIOGRAFÍA

- (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.* 2009;(36):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;(49):145-148.
- (10) Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol.* 2010;(118):12-17.
- (11) Lane DP. Exploiting the p 53 pathways for the diagnosis and therapy of human cancer. *Symp Quant Biol.* 2005;(70):489-497.
- (12) Fenger C, Nielsen VT. Dysplastic changes in the anal canal epithelium in minor surgical specimens. *Acta Pathol Microb Scand.* 1981;(89):463-465.
- (13) Pantanowitz L, Dezube BJ. The anal Pap test as a screening tool. *AIDS.* 2010;(24):463-465.
- (14) Goldstone SE, Moshier E. Detection of oncogenic Human Papillomavirus in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum.* 2010;(53):1135-1142.
- (15) 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. 2010:147-155.
- (16) Centers for Disease Control. Sexually Transmitted diseases surveillance 2008. Atlanta, GA. Centers for Disease Control;2008.
- (17) 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.

- (18) 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.
- (19) 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.
- (20) 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
- (21) 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.
- (22) Cranston RD, Hart SD, Gornbein JA, Hirschovitz 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.
- (23) 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):361-367.
- (24) Mark Drew Crosland Guimaraes, MD, Beatriz Grinsztejn, MD, Victor Hugo Melo, MD, Gustavo Machado Rocha, MD, Lorenza Nogueira Campos, MD, Jose' Henrique Pilotto, MD, Ricardo Andrade Carmo, MD, and Joel M. Palefsky, MD. Anal HPV Prevalence and Associated Factors Among HIV-Seropositive Men Under Antiretroviral Treatment in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;(57):217-224

XI. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

FACTORES DE RIESGO DE LOS PACIENTES VIH POSITIVOS CON
INFECCIÓN POR VPH PERIANAL QUE DESARROLLAN NEOPLASIA
INTRAEPITELIAL DEL CONDUCTO ANAL.



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



No. FOLIO

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA DE ELABORACIÓN: ___/___/___

NOMBRE: _____
_____ Apellido Paterno Apellido Materno Nombre (s)

FICHA DE IDENTIFICACIÓN

SEXO: Hombre

NSS AGREGADO _____

DATOS

Edad.	
Inicio de vida sexual activa.	
Número de parejas sexuales.	
Infección por VPH.	
Relaciones sexuales anorreceptivas.	
Presencia de circuncisión.	
Uso del condón.	
Grado escolar	
Tabaquismo.	
Condilomas anales	
Infección por VIH	
Citología normal.	
Células escamosa atípicas de significado indeterminado	
Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.	
Lesión escamosa intraepitelial de alto grado.	
Carcinoma de células escamosas.	