



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

*Persistencia, aclaramiento y nuevas infecciones por VPH
en pacientes HSH de la clínica de VIH del INCMNSZ*

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Ofelia María Rosales del Real

TUTORES:

Dra. Brenda Eloisa Crabtree Ramírez
Dr. Juan Gerardo Sierra Madero

Ciudad de México, Julio de 2017.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Guillermo Miguel Ruiz-Palacios Y Santos
Profesor Titular del curso de Infectología del INCMNSZ

Dra. Brenda Eloisa Crabtree Ramirez
Médico adscrito al departamento de Infectología del INCMNSZ
Tutora de Tesis

Dr. Juan Gerardo Sierra Madero
Jefe de servicio del departamento de Infectología del INCMNSZ
Tutor de Tesis

Dra. Ofelia María Rosales del Real
Médico Residente de Infectología del INCMNSZ

Dedicatorias

A Raquel, Ofelia y Magdalena, que han sido mis tres ejemplos de fortaleza, perseverancia y astucia, que me han enseñado que después de cada caída a ponerme de pie y continuar, y a lucir cada cicatriz no como un recuerdo de un evento negativo, si no como una enseñanza y un impulso para seguir adelante.

A mis maestros, la Dra. Brenda Crabtree, el Dr. Juan Sierra y el Dr. Francisco Belaunzarán, quienes me han enseñado no solo infectología, si no a tener amor por el trabajo y poner el mayor empeño en mantener y restaurar la salud de los pacientes. No tengo palabras para mostrar mi gratitud.

A mis compañeros de cada una de las cuatro generaciones de infectólogos, con las que coincidí pues puedo decir que me llevo no solo las enseñanzas, si no la amistad de cada uno de ellos.

A mis pacientes, siempre dispuestos a participar en los proyectos de investigación por el bienestar colectivo, así como agradecimiento por su aprecio y estima.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	6
Antecedentes	6
a) Generales	6
Infección por Virus del Papiloma Humano	6
Lesión escamosa intraepitelial anal	7
Cáncer anal	8
b) Específicos	9
Escrutinio de lesión	9
Efecto del VIH en la historia natural de la infección por VPH	10
Prevalencia global y factores de riesgo para progresión	11
Incidencia y aclaramiento de infección por VPH	11
Prevención	12
Panorama de infección por VPH y cáncer anal en pacientes hombres en México	13
Prevalencia de VPH en pacientes de la clínica de VIH del INCMNSZ	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
Justificación	15
METODOLOGÍA	16
Hipótesis	16

Objetivos	16
Diseño general	16
Universo	17
Tamaño de muestra	17
Criterios de selección	18
Variables	19
Instrumentos	29
Diseño de análisis	35
IMPLICACIONES ÉTICAS	37
RESULTADOS	38
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFÍA	44
FIGURAS, ANEXOS Y TABLAS	49
Anexo 1	50
Tablas	56

Persistencia, aclaramiento y nuevas infecciones por VPH en pacientes HSH de la clínica de VIH del INCMNSZ

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

a) Generales

- Infección por Virus del Papiloma Humano

El Virus de Papiloma Humano (VPH) es un virus no capsulado, con ADN de doble cadena, con más de 100 serotipos identificados.¹ Su tropismo depende del serotipo y hasta 30% de estos infectan el epitelio escamoso del tracto anogenital.^{1, 2} Es la causa más común de infección de transmisión sexual, causante de 5% de todos los cánceres en hombres y 10% de los cánceres en mujeres.¹

Es altamente prevalente en población joven, sexualmente activa, por transmisión durante la actividad sexual vaginal, anal y oral, ya sea por contacto piel-piel o piel mucosa.¹ Puede ser transmitido por individuos sintomáticos o asintomáticos.

El blanco del VPH son las células basales del epitelio, con cierta predilección por el epitelio de transición, debido a que es la parte más delgada del mismo y altamente activa con metaplasia escamosa, así mismo, es blanco de otras infecciones de transmisión sexual como *Chlamydia trachomatis*, que es considerado un factor de riesgo para la infección del epitelio por el VPH.³

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) infecta las células basales localizadas en el epitelio de transición que se encuentra proximal desde la unión escamo-columnar en la mucosa rectal columnar y distal hasta la línea dentada.

Las oncoproteínas E6 y E7 del VPH intensifican la proliferación celular resultando en un incremento en el número de células infectadas y de viriones infectantes, promoviendo la formación de tumor al inhibir a los genes supresores de tumor p53 y Rb, encargados de regular la replicación reparación del DNA. El resultado de esta inhibición es la pérdida del control de proliferación celular e inestabilidad cromosómica, promoviendo carcinogénesis.⁴

El mecanismo por el cual se induce la displasia de alto grado se relaciona con la integración del DNA viral al del huésped y/o por la inhibición de la expresión del gen p53, a través de la expresión de la oncoproteína E6.^{3,5}

- Lesión Escamosa Intraepitelial Anal

Tanto el cérvix como el ano son altamente susceptibles a la infección por el VPH, pudiendo ocurrir un espectro de cambios patológicos en el epitelio que pueden clasificarse clínicamente en:

- Infección por VPH clínicamente latente: En la cual no se encuentra ningún cambio histopatológico.
- Neoplasia Intraepitelial Anal de Bajo Grado (NIABG): Incluye la formación de condilomas y la Neoplasia Intraepitelial Anal 1 (NIA 1). Reflejan los cambios morfológicos secundarios a la replicación activa del VPH.
- Neoplasia Intraepitelial Anal de Alto Grado (NIAAG): Incluye la NIA 2 y la NIA 3, considerados precursores de cáncer.

Para la clasificación histológica de las muestras citológicas que se utiliza a nivel internacional es el sistema de Bethesda,⁶ que incluye las siguientes categorías en cuanto a anormalidad en células escamosas:

- Células escamosas atípicas
 - De significado incierto (ASCUS por sus siglas en inglés).
 - Que no excluye lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
- Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) - incluye VPH, displasia leve, NIA1.
- Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG) - incluye displasia moderada y grave, NIA2 y NIA3.
 - Con características sospechosas de invasión (si se sospecha)
- Carcinoma de células escamosas.

Las LEIBG no son consideradas precancerosas, a diferencia de las LEIAG si son verdaderos precursores de cáncer.¹

- Cáncer anal

El cáncer anal es una entidad poco común en población general (2-3% de las neoplasias malignas de tubo digestivo). Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer anal son: múltiples parejas sexuales, coito anal, infección por VPH, infección por VIH, historia de tabaquismo y otras causas de inmunosupresión.⁷ Hasta el 28% de los pacientes con cáncer anal también tienen infección por VIH.¹ Previo a la disponibilidad de terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), la incidencia estimada de cáncer anal en HSH con VIH era 60 veces mayor a los hombres en genera, con incremento progresivo de la misma a través del

tiempo a pesar de la introducción de TARAA, hasta 5 veces lo reportado en la era pre-TARAA, lo cual es opuesto a lo reportado para cáncer cervico-uterino.⁷

VPH es el responsable por el 100% de los cánceres cérvico-uterinos y 88% de los cánceres anales. La mayoría son causados por los serotipos VPH16 (73%) y VPH18 (3.4-7%).¹

Las similitudes epidemiológicas, virológicas e histológicas del cáncer anal y el cáncer cervicouterino han promovido adoptar medidas de tamizaje similares las utilizadas en la displasia cervical con el fin de disminuir la incidencia de cáncer.⁸⁻¹⁰

b) Específicos

- Escrutinio de lesión

Yanik y colegas encontraron un incremento en la incidencia de cáncer anal en pacientes VIH positivos de 34.2 veces en hombres mayores de 65 años, lo cual revela la importancia del tamizaje como herramienta de prevención en esta población.¹¹

La citología anal es el método más estudiado y utilizado para el tamizaje de cáncer anal. Al igual que la citología cervical, los resultados son reportados mediante el sistema de clasificación de Bethesda. Cuenta con una sensibilidad entre 69 y 93% en población VIH positiva (50-80% en población general) y especificidad de 32-59%.^{1, 7}

La evaluación costo-efectivo ha sido controversial, Goldie y colaboradores¹² encontraron un incremento del índice de costo-efectividad de 16,000 dólares americanos por año de vida ajustado a calidad, con la realización de citología anual, mientras Karnon y colaboradores.¹³ No encontraron que fuera costo-efectiva, aparentemente por diferencias en la tasa de transición de NIA de alto grado a cáncer anal.

Los pacientes con citología anal anormal deben ser sometidos a anoscopia de alta resolución la cual consiste en examinar el canal anal con un colposcopio posterior a la aplicación de ácido acético al 5% o solución de lugol con biopsia de las lesiones detectadas

para diagnóstico histológico. Los pacientes con resultados histopatológico de LEIAG se someten a tratamientos para prevención de la progresión a cáncer invasivo. El tratamiento más común es la ablación de las lesiones anales. Sin embargo, la recurrencia es muy alta y requiere de tratamientos adicionales frecuentes. Actualmente se encuentra en curso el estudio ANCHOR (The Anal Cancer/HSIL Outcomes Research) para determinar la utilidad de este tratamiento como estrategia para disminuir el cáncer anal en hombres y mujeres VIH.¹

- Efecto del VIH en la historia natural de la infección por VPH

Los pacientes con infección por VIH además de tener mayor prevalencia de infección por VPH, tienen 1.8 mayor probabilidad de detección de nuevas infecciones por VPH, así como una mayor proporción mayor de detección de múltiples tipos (38% vs 28.3%).¹⁴

La historia natural de la infección por VPH en pacientes HSH bajo terapia antirretroviral se encuentra documentada en la corte prospectiva de Hernandez y colaboradores¹⁵ demuestra una incidencia de infección por cualquier VPH de 21.3 por 100 personas-año y de 13.3 por 100 personas-año de serotipos oncogénicos, con una prevalencia de co-infección por varios serotipos de 20%.

En el estudio de Critchlow y colaboradores se encontró como factores asociados al aclaramiento de infección por VPH, ser VIH negativo, y el conteo de CD4 $<200/\text{mm}^3$ y la infección por serotipos de alto grado como factores de menor probabilidad de negativización. In vitro, la proteína tat del VIH-1 regula a la alta la expresión de la proteína oncogénica E6 del VPH. La inmunosupresión relacionada con la infección por VIH atenúa la respuesta inmunológica celular contra el VPH.³

Se postula que el incremento en las lesiones de alto grado y cáncer anal pudieran ser secundarias al aumento en la esperanza de vida de los pacientes con infección por VIH bajo TARAA, por lo que el tamizaje podría ser una estrategia para disminuir la misma, siempre y cuando se cuente con el equipo necesario para realizar seguimiento de citologías anormales

como anoscopia de alta resolución, toma de biopsias guiadas, y posibilidad de tratamiento de las mismas al corroborar diagnóstico.³

- Prevalencia global y factores de riesgo para progresión

En un metanálisis realizado en 2012 por Machalek, se encontró que los pacientes HSH con VIH tuvieron un promedio de prevalencia de infección anal por VPH 92.6%, mientras que los pacientes HSH sin VIH tuvieron prevalencia de la misma en un 63.9%, comparado con una prevalencia cercana al 50% en hombres heterosexuales VIH negativos.¹⁶

La prevalencia de infección por serotipos de alto riesgo (16 y 18) de 73.5% en pacientes HSH VIH positivos, comparado con 37.2% de los pacientes HSH VIH negativos. Se encontró que solo 6.7% de los pacientes HSH con VIH tuvieron LIAG vs 2.7% de los pacientes HSH sin VIH. La infección por múltiples serotipos oncogénicos se asocia a un aumento en el riesgo de LEIAG en hombres VIH negativos HSH. Los pacientes con infección por VIH debido a la alta prevalencia de infección por VPH se encuentran en mayor riesgo a pesar de la supresión viral.¹⁶

Palefsky encontró un incremento del triple en la incidencia de progresión de epitelio normal o atípico hacia lesiones escamosas intraepiteliales, o de LEIBG a LEIAG cuando el conteo de CD4 se encontraba en menos de 200/mm³.¹⁷

- Incidencia y aclaramiento de infección por VPH

Critchow y colaboradores encontraron como factores de mayor incidencia de infección por VPH el ser HSH con infección por VIH y el coito anal receptivo sin protección, y además un menor aclaramiento de los serotipos de VPH 16 y 18 (Seattle, EUA).¹⁴ Pokomady reportó en Montreal Canada a los serotipos de VPH 16 y 52 como los más incidentes y al serotipo VPH 16 con el menor índice de aclaramiento, seguido del serotipo 18.¹⁸ Darwich y

colaboradores¹⁹ encontraron también al serotipo VPH 16 como el de mayor incidencia en un estudio realizado en Barcelona, España, lo cual también se replica en el estudio tailandés de Phanuphak y colaboradores,²⁰ asociándose en ambos casos a menor tasa de aclaramiento.

Otros factores de riesgo para infección persistente e por VPH son el trauma al epitelio anal, la presencia de condilomas anales, mayor número de parejas sexuales, síntomas anales y fisuras, serología positiva para Chlamydia trachomatis, historia de gonorrea y tabaquismo.²¹

En 2016, Geskus y colaboradores, encontraron en la cohorte española CoRIS-HPV, exploró en 612 voluntarios HSH con infección por VIH con realización de citología anal y detección de VPH por amplificación de DNA de forma anual, una prevalencia de infección por VPH al ingreso al estudio de 83%, calculando una incidencia de 11.9/1000 p-m para el serotipo VPH16 y 12.8 para el serotipo VPH 18, destacando el serotipo 16 por tener el índice de incidencia/aclaramiento mayor. Como factores relacionados a mayor incidencia se encontró número de parejas >10 en un año, y relacionados a mayor aclaramiento edad < 25 años y a menor aclaramiento edad de 30 años y mayor carga viral para VIH.²²

- Prevención

Al igual que en Cáncer cervicouterino, se recomienda la administración profiláctica de la vacuna de VPH previo al inicio de la actividad sexual como estrategia de prevención primaria.

Se demostró en un ensayo clínico controlado, en el cual fueron evaluados 602 HSH sexualmente activos entre 16 y 26 años de edad reducción en LIEAG por cualquier tipo de VPH en el grupo que recibió 3 dosis de vacuna cuadrivalente para VPH.²³ Deshmukh y colaboradores encontraron que la vacunación para VPH en hombres VIH negativos HSH mayores a 27 años reduce el riesgo de por vida de cáncer anal en un 60.77% y puede considerarse una estrategia costo-efectiva.²⁴

- Panorama de infección por VPH y cáncer anal en pacientes hombres en México

En 2002, Villanueva, Carrancá y colaboradores encontraron en una muestra de pacientes HSH con infección por VIH con atención médica en la clínica especializada Condesa prevalencia de infección por VPH de 74.2%, mediante detección de DNA por captura de híbridos II, de los cuales 2/3 fueron por serotipos de alto riesgo oncogénico (que incluyó serotipos 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/68).²²

El cáncer anal corresponde a 0.8% de todas las neoplasias y al 1.5% de las neoplasias anorectales. De los pacientes con cáncer anal, 72% de los pacientes eran HSH, aumentando esta proporción en los menores de 55 años hasta 96%, de los cuales solo 56% eran además VIH positivos.²²

- Prevalencia de VPH en pacientes de la clínica de VIH del INCMNSZ

En un estudio previo realizado en la clínica de inmunoinfectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición por Rivero y colaboradores,²⁶ se estimó una prevalencia de infección por VPH de 85.6%, con 29.1% de prevalencia de infección por serotipos de alto riesgo (24.5% para el serotipo 16 y 7.3% para el serotipo 18).

Respecto a los cambios histopatológicos se encontró LIBG asociada a VPH en 10.1%, Células escamosas atípicas de significado incierto en 2.1% y células epidermoides atípicas que no excluyen lesiones de alto grado en 0.6% de los pacientes.²⁵

La infección por serotipos de VPH de alto riesgo se encontró asociada a no estar recibiendo TARAA, CD4 <200 o falta de supresión viral tras inicio de tratamiento antirretroviral. Otras variables asociadas a infección por VPH de alto riesgo fueron ser portador de Diabetes Mellitus (OR 5.21 [1.73 - 15.71]), tuberculosis (OR 4.93 [1.09 - 22.26]) y enfermedades malignas (OR 2.66 [0.93 - 7.59]), encontrándose como factor protector el uso de TARAA (OR 0.32 [0.13 - 0.79]).¹⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer anal ha mostrado aumento en incidencia de hasta 5 veces en relación con la era pre-TARAA en los pacientes HSH con infección por VIH.⁷ Esto se ha relacionado con múltiples factores, entre ellos, aumento en la supervivencia de los pacientes y la infección por VPH, en especial, por los serotipos de alto riesgo oncogénico (VPH 16 y 18) que conllevan a mayor número de neoplasias intraepiteliales anales y, por tanto, mayor riesgo de cáncer.^{14, 16, 18, 21}

Los factores de riesgo asociados a cáncer anal en pacientes HSH con infección por VIH están relacionados con variables sociales y demográficas como la edad, el número de parejas sexuales, el coito anal receptivo y la persistencia o falta de aclaramiento de la infección por VPH.²²

La citología anal en conjunto con la anoscopia de alto poder, son procedimientos que permiten la detección de lesiones intraepiteliales precursoras de cáncer y actualmente la primera se encuentra dentro de los estándares de tratamiento y seguimiento de pacientes con infección por VIH en alto riesgo de cáncer anal (HSH con sexo anal receptivo) en la clínica de inmunoinfectología.

A pesar de encontrarse con una alta prevalencia de infección por VPH anal, la afectación por serotipos de alto riesgo es menor a la reportada en otras cohortes, sin embargo, no se cuenta con datos relacionados con nuevas infecciones o persistencia de las mismas en esta población.

La sensibilidad de la citología anal para determinación de lesiones pre-malignas es menor a la citología cervical debido a que la primera no tiene visualización directa de la zona de transición en la unión escamo-columnar.²⁶⁻²⁹

Por este motivo, se ha incorporado de forma determinación de serotipos de VPH como una herramienta de tamizaje, cuya utilidad aún permanece controversial debido a la alta prevalencia de serotipos oncogénicos de VPH en los pacientes HSH e infección por VIH.²⁹

Justificación

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en los pacientes HSH con infección por VIH. Se asocia a cáncer anal, en especial los serotipos VPH 16 y 18. La persistencia y el aclaramiento de serotipos de VPH en pacientes con infección por VIH depende de factores tanto inmunológicos y relacionados al tratamiento de VIH y a características de los serotipos oncogénicos.

Se cuenta con pocos datos respecto al aclaramiento de la infección por VPH en las personas que viven con VIH, siendo nulos los estudios en población mexicana de hombres que tienen sexo con hombres e infección por VIH bajo terapia antirretroviral.

En estudio previo de la clínica de VIH del “Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán” se encontró una prevalencia de infección por VPH mayor a la reportada en otras regiones, por lo que es importante poder entender que factores se encuentran asociados a aclaramiento o persistencia de la infección por VPH en nuestra población de pacientes, incluyendo la proporción de pacientes con infección por serotipos de alto grado.

METODOLOGIA

Hipótesis

En pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral altamente activo la proporción de aclaramiento de VPH es mayor al 50%. Los serotipos VPH 16 y VPH 18, y factores clínicos como CD <200/mm³, falta de supresión virológica y otro tipo de inmunosupresiones (diabetes mellitus y cáncer) estarán asociados a una menor proporción de aclaramiento a 9 años.

Objetivos

- a) **Objetivo principal:** Determinar los factores asociados a incidencia, permanencia o depuración de la infección por VPH a 5 años en pacientes HSH con infección por VIH que acude a la clínica de inmunoinfectología del INCMNSZ.
- b) **Objetivos Específicos.**
 1. Determinar el número de nuevos casos de infección por VPH y serotipos asociados.
 2. Conocer la persistencia o depuración de infección por VPH ya conocida a 5 años.
 3. Identificar nuevas lesiones histológicas relacionadas a infección por VPH y sus factores asociados.
 4. Comparar los serotipos de VPH encontrados en la primera medición respecto a la nueva.

Diseño general

Diseño del estudio: Cohorte observacional unicéntrica prospectiva.

Tipo y características del estudio: Se realizó estudio prospectivo, observacional de la muestra de una cohorte unicéntrica de pacientes activos previamente tamizados para VPH en la clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Universo

Pacientes de la clínica de VIH que participaron en estudio “Prevalencia de virus papiloma humano anal en hombres que tienen sexo con hombres, infectados por virus de inmunodeficiencia humana que acuden a la Clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”.

Tamaño de muestra

A conveniencia. No se realizó cálculo de tamaño de muestra debido a que es un estudio de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio “Prevalencia de virus papiloma humano anal en hombres que tienen sexo con hombres, infectados por virus de inmunodeficiencia humana que acuden a la Clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”.²⁵ Para dicho protocolo se utilizó la fórmula para estimación de proporciones en una población con una precisión absoluta especificada:

Error Tipo I ó α ó $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$, P=prevalencia, T=precisión

$$N = Z^2_{1-\alpha/2} (p)(1-p) / T^2$$

Confianza	Precisión	Prevalencia (%)	Tamaño de muestra (N)
95%	0.05	70	323
95%	0.05	80	246
95%	0.05	20	246
95%	0.04	80	384

Criterios de Selección

a) Criterios de inclusión

- Hombres mayores a 18 años con infección por VIH que pertenecen a la Clínica de VIH del “Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”.
- Mantener atención activa, determinado por haber asistido a consulta al menos una vez en el último año.
- Que hayan tenido al menos una relación sexual con un hombre alguna vez en su vida.
- Participantes del estudio “Prevalencia de virus papiloma humano anal en hombres que tienen sexo con hombres, infectados por virus de inmunodeficiencia humana que acuden a la Clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”.²⁵
- Contar con al menos una citología anal previa en el archivo clínico y una determinación de serotipos de VPH.

b) Criterios de exclusión

- Pacientes que rehúsen participar en el estudio.
- Que no cuenten con muestras basales de citología anal y determinación de serotipos de VPH.

c) Criterios de eliminación

- Pacientes cuyas muestras resulten insuficientes o inadecuadas para diagnóstico.
- Pacientes que cuenten con cuestionarios incompletos.

Variables

a) Dependientes:

1. Prevalencia de infección por VPH: Pacientes en los que en 2008 tuvieron infección detectada por VPH en la medición de 2017 persisten con detección de virus de VPH (mismos serotipos).
2. Aclaramiento de infección por VPH: Pacientes que en 2008 presentaron infección por algún serotipo de VPH y en la medición de 2017 ya no presentan dicha infección.
3. Nuevas infecciones: Pacientes que tuvieron prueba para VPH negativa en 2008, y en 2017 presentan prueba positiva para serotipos de VPH, o bien, VPH positivo en 2008 y 2017 pero diferente serotipo.

b) Independientes:

1. Edad

Definición: Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento, expresada en años.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

2. Estado Civil

Definición: Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Indicadores: Soltero, Casado, Otros.

3. Estado de Residencia

Definición: Estado de la república mexicana donde había el sujeto.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Indicadores: Ciudad de México, Otros estados.

4. Escolaridad/Años de estudio

Definición: Tiempo el cual ha asistido el sujeto a algún centro de enseñanza.

Tipo de variable: Para fines del estudio se ha dicotomizado la variable de acuerdo al número de años estudiados.

Indicadores: <9años, >9años.

5. Tratamiento antirretroviral

Definición: Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad, en este caso, medicamentos utilizados para el control de la infección por VIH.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Indicadores: ITRAN+ITRNN, ITRAN+IP, ITRAN+INHI, Otros.

6. Años de diagnóstico de VIH

Definición: Tiempo expresado en años, desde el diagnóstico de infección por VIH a la fecha de inclusión al estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Indicadores: 1, 2, 3 ...

7. Años de tratamiento de VIH

Definición: Tiempo expresado en años, desde el inicio de tratamiento para infección por VIH a la fecha de inclusión al estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Indicadores: 1, 2, 3 ...

8. CD4 al inicio de tratamiento antirretroviral

Definición: Número absoluto de linfocitos CD4 por milímetro cúbico registrados al inicio de tratamiento antirretroviral.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Indicadores: 1, 2, 3 ... 2000.

9. CD4 actuales

Definición: Número absoluto de linfocitos CD4 por milímetro cúbico registrados en última determinación sérica registrada.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

Indicadores: 1, 2, 3 ... 2000.

10. Carga viral al inicio de tratamiento antirretroviral

Definición: Cuantificación de carga viral para VIH en número de copias por milímetro cúbico al inicio del tratamiento antirretroviral.

Tipo de variable: Cuantitativa continua, sin embargo para fines del estudio se convierte en cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Detectable, Indetectable.

11. Carga viral actual

Definición: Cuantificación de carga viral para VIH en número de copias por milímetro cúbico en última determinación sérica registrada.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

12. Tabaquismo

Definición: Práctica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas o presentaciones.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

13. Alcoholismo en los últimos 6 meses

Definición: Práctica de abuso en el consumo de bebidas alcohólicas.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

14. Toxicomanías en los últimos 6 meses

Definición: Práctica de consumo de sustancias estupefacientes de uso ilícito.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

15. Parejas sexuales en los últimos 6 meses

Definición: Número de personas con las cuales se ha tenido relaciones sexuales de cualquier tipo (vaginal, anal, oral) en el tiempo limitado por los 6 meses previos a la inclusión al estudio.

Tipo de variable: Cuantitativa discreta.

16. Sexo con hombres

Definición: Acción de practicar o haber practicado relaciones sexuales de cualquier tipo (vaginal, anal, oral) alguna vez en la vida.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

17. Pareja sexual estable

Definición: Acción de tener un/una compañero/a con el cual se mantiene una relación, generalmente de tipo sentimental o sexual durante un tiempo >6meses.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

18. Circuncisión

Definición: Se refiere al antecedente de procedimiento quirúrgico mediante el cual se recorta una porción del prepucio.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

19. VDRL positivo en los últimos 5 años

Definición: Acción de contar con una prueba no treponémica para la detección de sífilis, VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) positiva.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

20. Comorbilidad

Definición: La presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la infección por VIH.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

21. Historia de tuberculosis

Definición: Antecedente de haber presentado enfermedad activa por infección relacionada al Complejo Mycobacterium tuberculosis. Esta puede ser a nivel pulmonar, genito-urinario, gastrointestinal, sistema nervioso central o diseminada.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

22. Dislipidemia

Definición: Alteración en las concentraciones de lípidos en la sangre, componentes de las lipoproteínas circulantes, a un nivel que significa un riesgo para la salud.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

23. Diabetes Mellitus

Definición: Conjunto de trastornos metabólicos cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica, debido ya sea a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a la combinación de estas causas.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

24. Nefropatía

Definición: Término genérico para referirse a todas las lesiones, enfermedades o patología del riñón.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

25. Hepatopatía

Definición: Término genérico para referirse a todas las lesiones, enfermedades o patología del hígado, incluyendo cirrosis, infección por hepatitis b y c, hígado graso, y otras.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

26. Neoplasias

Definición: Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

27. Neoplasias asociadas a VIH

Definición: Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno relacionada con estadios clínicos avanzados de la infección por VIH.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

28. Neoplasias no asociadas a VIH

Definición: Formación anormal en alguna parte del cuerpo de un tejido nuevo de carácter tumoral, benigno o maligno relacionada con estadios clínicos avanzados de la infección por VIH.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

29. Infección por Virus del Papiloma Humano

Definición: Se refiere a la infección en el epitelio genital por el virus del papiloma humano, detectada mediante técnicas de biología molecular, independientemente de enfermedad clínica asociada como lesiones escamosas intraepiteliales, cáncer o condilomatosis.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

30. Infección por VPH16

Definición: Infección del epitelio genital por serotipo 16 del virus del papiloma humano, detectada mediante técnicas de biología molecular, independientemente de enfermedad clínica aparente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

31. Infección por VPH18

Definición: Infección del epitelio genital por serotipo 18 del virus del papiloma humano, detectada mediante técnicas de biología molecular, independientemente de enfermedad clínica aparente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

32. Infección por serotipos oncogénicos de VPH

Definición: Infección del epitelio genital por serotipos 16 y 18 del virus del papiloma humano, detectada mediante técnicas de biología molecular, independientemente de enfermedad clínica aparente.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica.

Indicadores: Sí, No.

Instrumentos

a) Cuestionario

Se aplicó el cuestionario utilizado en el estudio previo "Prevalencia de virus papiloma humano anal en hombres que tienen sexo con hombres, infectados por virus de inmunodeficiencia humana que acuden a la Clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán", el cual consiste en un cuestionario de autollenado, con 62 preguntas y 3 secciones, y contiene instrucciones de llenado del mismo y con un tiempo de respuesta entre 20 y 45 minutos. Puede consultarse en el Anexo1.

b) Exudado anal

Consiste en la toma de una muestra de raspado del canal anal. Para la obtención del mismo se siguiendo los siguientes pasos:

1. La persona a tomar la muestra de exudado anal, debe lavarse las manos con agua y jabón, con secado a base de toallas de papel antes de proceder a la toma de la muestra.
2. Se solicita al paciente colocarse en posición de Kraske o navaja sevillana,
3. Se remueve la tapa del tubo de transporte, previamente llenado con 3 a 5 mililitros de solución de preservación (PreservCyt®)
4. Se extrae el cepillo de Nylon para citología de la envoltura plástica individual.
5. Se colocan guantes de látex no estériles.
6. Se separan con una mano los glúteos para exponer la región anal y se introduce el cepillo para citología al canal anal hasta 3cm del margen anal.
7. Con un movimiento circular enérgico se procede a cepillar el canal anal para obtención de células epiteliales.
8. Se retira el cepillo del canal anal.

Una vez tomada la muestra de exudado anal su destino puede ser:

c) Muestra para análisis de secuencia de DNA de VPH

1. Se coloca el cepillo con la muestra clínica dentro del tubo de transporte pre-llenado con 3-5 ml de solución de preservación (PreservCyt®).
2. Se rompe tubo plástico del cepillo para permitir el cierre con el tapón del tubo de transporte.

3. Las muestras son almacenadas por menos de una semana en refrigeración a temperatura entre 1-4°C
4. Se transporta las muestras de forma semanal al laboratorio de Virus y Cáncer del INCAN para su posterior extracción de DNA y secuenciación.

d) Muestra para análisis de citología

1. Se realiza afronta cepillo con muestra clínica sobre una laminilla de cristal nueva, previamente rotulada con los datos de la muestra y se realizan movimientos circulares para depositar las células obtenidas en dicha laminilla.
2. Se aplica alcohol spray (CytoFix®) sobre la laminilla para fijación del material celular obtenido y se deja secar al aire ambiente.
3. Una vez secas las laminillas se trasladadas al departamento de patología del INCMNSZ para su posterior tinción y lectura.

e) Determinación de secuencias de ADN para VPH en exudado anal

Se realizó secuenciación de DNA de VPH en el laboratorio de Virología y Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología.

– Extracción y purificación de ADN

Se realizó mediante un kit comercial (PROMEGA, DNA WIZAES No. CAT A1125). El ADN obtenido se cuantifica y somete a reacciones de PCR con diversos pares de

oligonucleótidos que amplifican de manera universal distintas regiones del genoma de VPH, o un fragmento de 450 pb del gen celular β -globina, o fragmentos de tipos específicos de VPH. Las reacciones de PCR se llevan a cabo en un volumen final de reacción de 30 μ l, los cuales contienen: 200 ng de ADN, 30 pmol de cada primer, 2mM dNTPs, diferentes concentraciones de $MgCl_2$, dependiendo del juego de oligonucleótidos utilizado y 1UI de Taq polimerasa Hot Star (PROMEGA). Los fragmentos de ADN se amplifican en un termociclador (Eppendorff) con las siguientes condiciones: 1 ciclo de desnaturalización durante 7 min a 94°C, seguido de 30 ciclos de 30 segundos a 94°C, 30 segundos a 50-59°C (dependiendo del juego de oligonucleótidos utilizado), y 30 segundos a 72°C y, finalmente, un paso de elongación a 72°C durante 7 min.

– Hibridación del ADN extraído

Se realizó con el kit comercial INNO-LiPA HPV Genotyping Extra. Se trata de una prueba de hibridación reversa para detección de VPH. Se amplifica la región L1 del VPH utilizando primers SPF10, y los amplicones biotinilados resultados son posteriormente desnaturalizados e hibridados con sondas específicas de oligonucleótidos. Un primer adicional para la amplificación del gen HLA-DPB1 se agrega como monitorización de la extracción y calidad de la muestra. Las sondas son inmovilizadas en líneas paralelas en tiras de membranas. Posterior a la hibridación se realizar un lavado astringente y se agrega fosfatasa alcalina conjugada de

estreptavidina que se une a cualquier híbrido bionitilado previamente formado. Se procede a realizar incubación con el sustrato CIP/NBT que produce un precipitado morado, permitiendo la lectura e interpretación de los resultados de forma visual o con el uso del software para LiPA HPV. Los pasos para la realización de la misma son:

Paso 1: Amplificación del DNA extraído

Paso 2: Hibridación del producto amplificado en una tira, seguido de lavado astringente

Paso 3: Adición de conjugado y sustrato que permiten un revelado en color.

Paso 4: Interpretación visual del patrón de señal (Ver [Figura 1](#)).

f) INNO-LiPA HPV Genotyping Extra

Se trata de una prueba de hibridación reversa para detección de VPH. Se amplifica la región L1 del VPH utilizando primers SPF10, y los amplicones biotinilados resultados son posteriormente desnaturalizados e hibridados con sondas específicas de oligonucleótidos. Un primer adicional para la amplificación del gen HLA-DPB1 se agrega como monitorización de la extracción y calidad de la muestra. Las sondas son inmovilizadas en líneas paralelas en tiras de membranas. Posterior a la hibridación se realiza un lavado astringente y se agrega fosfatasa alcalina conjugada de estreptavidina que se une a cualquier híbrido bionitilado previamente formado.

Se procede a realizar incubación con el sustrato CIP/NBT que produce un precipitado morado, permitiendo la lectura e interpretación de los resultados de forma visual o con el uso del software para LiPA HPV.

g) Citología anal

Se revisó el expediente de patología de citología anales del paciente y en caso de no contar con una en los últimos 6 meses, se invitó al paciente a realizar la misma mediante el procedimiento de cepillado anal descrito previamente, pero con extensión de la muestra directamente en laminillas con aplicación de spray de preservación y posterior tinción mediante técnica de Papanicolau para ser revisadas por el Dr. Montante, médico adscrito al departamento de patología del INCMNSZ.

h) Tinción de Papanicolau

Se divide en 4 etapas:

1. Fijación: La cual se realiza al momento de la toma de muestra con aplicación de (CytoFix®) por menos de 5 segundos.
2. Coloración nuclear: Se realiza mediante la aplicación de Meatoxilina de Harris, un colorante basófilo con base alcoholada.
3. Tinción citoplasmática: Se aplican colorante en base alcohol para teñir de forma diferencial cada tipo celular por afinidad electroestática por las proteínas de cada colorante. El Orange G, tiñe citoplasmas de células maduras bien diferenciadas

con hiperqueratosis las que poseen queratinas de alto peso molecular generando una coloración orangeofílica. El colorante EA-50 es una mezcla de colorantes que tiñen el citoplasma y está compuesto por la Eosina, Verde luz y Pardo Bismarck. La eosina posee mayor afinidad electroestática desplazando al Orange G, por lo que, tiñe los citoplasmas de todas las células pero finalmente son las superficiales e intermedias las que poseen coloración eosinófila o acidófila. El verde luz tiñe el citoplasma de las células menos diferenciadas ya que poseen una matriz permeable quedando finalmente las células basales y parabasales teñidas de azul (basófilas o cianófilas).

4. Aclaramiento: Es el paso final, donde se produce la transparencia celular mediante el uso de xilol como solución aclaradora.

Diseño de análisis

a) Descriptivo

Para la descripción de las variables cuantitativas discretas y continuas (edad, años de diagnóstico de VIH, años de tratamiento de VIH, CD4 al inicio de tratamiento antirretroviral, CD4 actual, carga viral al inicio de tratamiento antirretroviral, carga viral actual) se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación estándar, rangos, percentilas, intervalos de confianza) de acuerdo al tipo de distribución normal o anormal.

Para las variables categóricas se utilizó proporciones y porcentajes.

b) Inferencial

VARIABLES CUANTITATIVAS: Para medir la asociación entre variables de cuantitativas se utilizaron pruebas paramétricas (t de Student) y no paramétricas (U de Mann-Whitney-Wilcoxon) de acuerdo a su distribución.

VARIABLES NOMINALES/CATEGÓRICAS: Se utilizaron pruebas de χ^2 y Fisher para determinar inferencias de asociación entre las mismas.

c) Magnitud de asociación

Se utilizó para cuantificación de la magnitud de asociación: razón de momios (OR), intervalos de confianza 95%, y regresión logística para estimar la relación entre variables dependientes e independientes.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El protocolo de investigación fue revisado por el comité de ética y el comité de investigación del INCMNSZ en marzo de 2017, siendo aceptado para la aplicación del mismo en los pacientes del instituto al contar con los requisitos de seguridad y ética para protección de los participantes del protocolo.

Todos los investigadores implicados mostraron certificación en Guías de Buenas Prácticas para la investigación vigentes.

a) Riesgo potenciales

Como riesgos potenciales previo a la investigación se detectó la probabilidad de pérdida de la confidencialidad de los datos personales del paciente. Para protegerla se asignó números consecutivos durante el reclutamiento como parte de código de identificación del paciente, manteniendo número de registro, iniciales, nombre, edad y otros datos identificadores encubiertos. El personal encargado del procesamiento de muestras y de información recabada mediante los cuestionarios no tuvo contacto con los datos personales de los participantes.

Posterior a la toma de muestra de exudado anal, algunos de los pacientes presentaron dolor o escaso sangrado, sin embargo no refirieron molestia mayor y se indicó únicamente analgésico en caso necesario y aseo habitual.

RESULTADOS

En esta primera fase se detectó a 274 (83.5%) pacientes del estudio original que continúan en atención activa en la clínica de VIH del INCMNSZ. Se tomó muestra de exudado anal a 97 pacientes hasta el momento, de los cuales, se encuentran ya procesadas y con resultado de hibridación de ADN de VPH las muestras 34 pacientes.

La edad promedio de los participantes fue de 45 años con un 95% de los mismos con edades entre 40 y 50 años, el resto de los datos demográficos se muestran en la [Tabla 1](#).

El esquema antirretroviral más frecuente en 55.88% de los casos fue a base de ITRAN + ITRNN ([Tabla 2](#)). Un quinto de los pacientes reportaron el uso de alguna sustancia estupefaciente en los últimos 6 meses, siendo marihuana la más frecuente. La mediana de número de parejas sexuales en los últimos 6 meses fue de 1, con un rango entre 0 y 40. 14 pacientes (41.18%) reportaron tener pareja estable ([Tabla 3](#)). Durante la revisión de expedientes clínicos se detectó alguna comorbilidad hasta en el 88.2% de los pacientes, siendo la más frecuente dislipidemia en 38.24% de los pacientes, seguida de hepatopatías en un quinto de los pacientes. El resto de comorbilidades se pueden consultar en la [Tabla 4](#).

El resultado de hibridación de VPH reportó un 100% de prevalencia de infección por algún serotipo de VPH en la medición de 2017, ligeramente mayor a los reportados en 2008 (91.18%). La infección por serotipos de VPH de alto grado (VPH16 y VPH18) se encontró en el 85.3% pacientes, y co-infección de VPH16 y VPH18 en 64.7% de los pacientes, contrastando con las cifras encontradas en 2008 ([Tabla 5](#)).

La persistencia infecciones por VPH entre 2008 y 2017 fue de 32.35% y 5.88% para VPH16 y VPH18 respectivamente. El aclaramiento de infecciones por VPH16 fue de 20.59% (7 casos), con solo un caso de aclaramiento de infecciones por VPH18.

Se encontraron 14 (41.18%) nuevas infecciones por VPH16 y 24 (70.59%) nuevas infecciones por VPH18, con 14 (41.18%) nuevas infecciones por serotipos VPH oncogénicos o de alto grado (VPH 16 o VPH18).

No se encontró diferencia entre los desenlaces (persistencia, nuevas infecciones y aclaramiento) y los factores de riesgo o protectores (toxicomanías, número de parejas en los últimos 6 meses, comorbilidades, CD4, carga viral o esquema antirretroviral) de los 34 pacientes estudiados.

DISCUSIÓN

Estudios previos en población mexicana HSH con infección por VIH reportan prevalencia de infección por VPH de 93.1% con infección por serotipos de alto riesgo en 72.2%,³⁰ por lo que los datos de nuestra muestra tiene una prevalencia mayor, que podría estar dada por el número de pacientes analizados, o bien por una mayor sensibilidad del ensayo de INNO-LipA para la hibridación de VPH.

Burgos y colaboradores,²⁹ recientemente publican su experiencia en cuanto al valor de la determinación de serotipos oncogénicos de VPH junto con citología anal para la detección de LEIAG en una cohorte de HSH con infección por VIH. La prevalencia en ese estudio de infección por serotipos de alto grado fue de 79.5%, y en la cohorte española de Geskus y cols,²² de 83% de infección por algún serotipo de VPH, lo cual contrasta con la prevalencia encontrada en nuestro estudio, de 100% para cualquier serotipo de VPH y de 85.3% para serotipos de alto grado (VPH16 y VPH 18), y aun menor en la cohorte tailandesa (en el subgrupo de pacientes HSH) con una prevalencia de 47.4%. así mismo, se encontró sensibilidad y especificidad de 89.2% y 44.2% para la citología anal en la detección de LEIAG, 90.4% y 24.4% para la detección de serotipos oncogénicos de VPH y en el caso de la combinación de ambos 97.4% de sensibilidad con 14% de especificidad. En el caso de CEASI (ASCUS), la determinación de serotipos oncogénicos fue de 74.5% y se estimó un VPN de 95.1%, pero con una reducción en el número de anoscopías de alto poder de solo 6-8% debido a la alta prevalencia de infección por VPH de alto grado en esta población.²⁹

Con respecto a las nuevas infecciones, encontramos un incremento importante en el número de infecciones por VPH18, con 41.18% nuevas infecciones. En 2016, Gekus y colaboradores reportan su experiencia con 612 HSH seguidos por 13608 persona-meses, con 2 mediciones en promedio de VPH de alto riesgo, encontrando una incidencia de 11.9/1000p-m y 12.8/1000 p-m para los serotipos 16 y 18 respectivamente, con menor aclaramiento de las infecciones por VPH16. Al igual que en esta muestra, no encontraron asociación estadísticamente significativa con el número de parejas sexuales reportadas, para incremento de la incidencia de infecciones por VPH de alto riesgo, y la edad fue un factor importante en el aclaramiento de las mismas, sobre todo en menores de 25 años.²²

Los resultados de una cohorte italiana de HSH sin infección por VPH, apuntan a un menor aclaramiento de VPH16 con respecto a otros serotipos de VPH,³¹ sin embargo, llama la atención que en el caso de nuestra cohorte no solo ha aumentado el número de casos de infección por VPH18, si no, que además el aclaramiento fue mucho menor que el de VPH 16 (7 casos vs 1 caso).

CONCLUSIONES

Hasta el momento, ninguna de las estrategias de tamizaje de cáncer anal asociado a infección por VPH ha sido suficientemente sensible para recomendarse como única o suficiente. A pesar de la alta sensibilidad para la detección de lesiones de alto grado, el valor predictivo negativo es bajo debido a la alta prevalencia de infección por serotipos VPH de alto riesgo en la población de HSH e infección por VIH.

La prevalencia de infección por serotipos VPH16 y VPH18, es el principal factor asociado al desarrollo de LEIAG y Cáncer anal.

Aunque en la literatura se encuentran descritos diversos factores como factor de riesgo para persistencia de infección por serotipos VPH de alto riesgo como son la edad, el número de parejas sexuales, la carga viral elevada y CD4 menores de 200 no fue posible replicar el impacto en nuestra muestra. El número pequeño de pacientes puede ser una de las causas, sin embargo llama la atención un aumento importante en la detección de VPH18 así como menor aclaramiento, lo cual no ha sido descrito en otros estudios.

Diferencias importantes se encuentran en nuestro estudio y lo publicado en la literatura. En este caso, el uso de INNO-LiPA que ha probado ser una prueba de hibridación más sensible para la detección de serotipos de VPH con respecto a otros kits comerciales.

Este estudio explorador muestra la importancia de la detección de serotipos de alto grado en población de alto riesgo, como los pacientes HSH e infección por VPH. Aun se planea realizar toma de muestra de al menos 200 pacientes de la clínica

de inmnoinfectología previamente muestreados, por lo que se espera tener resultados más sólidos para emitir recomendaciones locales con respecto al tamizaje anal en este tipo de población.

Una de las principales limitantes es el costo elevado de la determinación de híbridos de VPH por este kit comercial, y la realización de anoscopia de alto poder, lo cual, en el contexto social de nuestros pacientes muchas veces impide la realización de los mismos.

Se espera que con los resultados finales de este estudio se busque la detección de los pacientes de mayor riesgo para cáncer y que puedan obtener el mayor beneficio de estudios de extensión invasivos (anoscopia de alto poder).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang CJ, Sparano J, Palefsky JM. Human Immunodeficiency Virus/AIDS , Human Papillomavirus, and Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 26 (2017) 17–31.
2. Pfister H. The role of human papillomavirus in anogenital cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23(3):579-595.
3. Palefsky J. Human Papillomavirus and Anal Neoplasia. *Current HIV/AIDS Reports* 2008, 5:78–85.
4. Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 1995;4:425-428.
5. Sobhani I, Vagnat A, Walker F et al. Prevalence of High-Grade Dysplasia and Cancer in the Anal Canal in Human Papillomavirus-Infected Individuals. *Gastroenterology* 2001; 120:857-866.
6. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta Cytologica* 2015; 59:121-132.
7. Kan M, Wong PH, Press N, Wiseman SM. Colorectal and anal cancer in HIV/AIDS patients: a comprehensive review. *Exp RevAnticancer Ther* 2014;4, 395-405.

8. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Human papillomavirus- related malignancies with and without HIV: epidemiology, diagnosis and management. *Viral and Immunological Malignancies* 2006:224-241.
9. Ortoski RA, Kell CS. Anal cancer and screening guidelines for human papillomavirus in men. *J Am Osteopath Assoc.*2011;111:S35-39.
10. Gosens KC, Richel O, Prins JM. Human papillomavirus as a cause of anal cancer and the role of screening. *Curr Opin Infect Dis.* 2017 Feb;30(1):87-92.
11. Yanik EL, Katki HA, Engels EA. Cancer risk among the HIV-infected elderly in the United States. *AIDS* 2016;30:1663–8.
12. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. The clinical effectiveness and costeffectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *Jama* 1999; 281:1822-9.
13. Karnon J, Jones R, Czoski-Murray C, et al. Cost-utility analysis of screening high-risk groups for anal cancer. *J Public Health (Bangkok)* 2008;30(3):293-304.
14. Critchlow CW, Hawes SE, Kuypers JM, et al. Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *AIDS* 1998, 12:1177–1184.
15. Hernandez AL, Efird JT, Holly EA, et al. Incidence of and risk factors for typespecific anal human papillomavirus infection among HIV-positive MSM. *AIDS* 2014;28(9):1341–9.

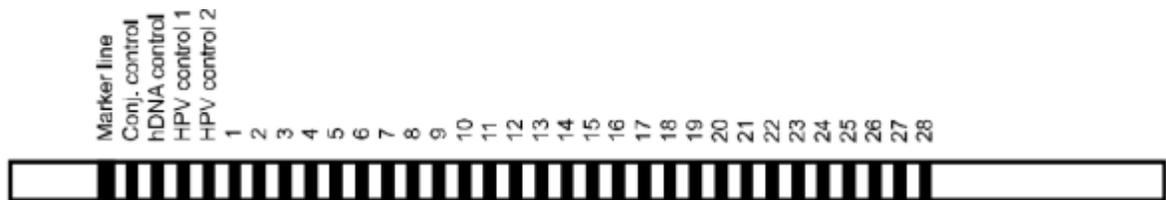
16. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012;13(5):495.
17. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17(4):314–9.
18. Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vezina S, Cote 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; 199:965–973.
19. Darwich L, Canadas MP, Videla S, Coll J, Molina-Lopez 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; 40:611–618.
20. Phanuphak N, Teeratakulpisarn N, 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; 63:472–479.
21. Critchlow CW, Surawicz C, Holmes KK, et al.: Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial lesions in a cohort of homosexual men: influence of HIV

- infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 1995, 9:1255–1262.
22. Geskus RB, González C, Torres 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.
23. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015;372(8):711–23.
24. Deshmukh AA, Chhatwal J, Chiao EY, et al. 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(10):1527–35
25. Rivera N et al. Prevalencia de virus papiloma humano anal en hombres que tienen sexo con hombres, infectados por virus de inmunodeficiencia humana que acuden a la Clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. 2013.
26. Nahas CSR, da Silva F, Edesio V, et al. Screening anal dysplasia in HIV-infected patients: is there an agreement between anal Pap smear and high-resolution anoscopy-guided biopsy? *Dis Colon Rectum* 2009; 52:1854-1860.
27. Roberts JM, Thurloe JK. Comparison of the performance of anal cytology and cervical cytology as screening tests. *Sex Health*. 2012 Dec;9(6):568-73.

28. 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(9):e24946.
29. Burgos J, Hernández-Losa J, Landolfi S, et al. The role of oncogenic HPV determination for diagnosis of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. AIDS 2017 (En prensa).
30. Torres-Ibarra L, Conde-Glez CJ, Salmerón J, et al. Risk factors for anal HPV-16/18 infection in Mexican HIV-infected men who have sex with men. Preventive Medicine 69 (2014) 157 – 164)R
31. Dona MG, Vescio MF, Latini A et al. Anal Human papillomavirus in HIV uninfected men who have sex with men: incidence and clearance rates, duration of infection and risk factors.

FIGURAS, ANEXOS Y TABLAS

Figura 1. Interpretación visual del patrón de señal . Ilustra la posición de las diferentes sondas de oligonucleótidos de la tira de INNOLiPA HPV Genotyping Extra strip. Una línea se considera positiva cuando una banda de color marrón/púrpura aparece al final del procedimiento.



Anexo 1. Cuestionario “Prevalencia de virus papiloma humano anal en hombres que tienen sexo con hombres, infectados por virus de inmunodeficiencia humana que acuden a la Clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”.

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN, SALVADOR ZUBIRAN
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA

Nombre del estudio: Persistencia, aclaramiento y nuevas infecciones por VPH en pacientes HSH de la Clínica de VIH del INCMNSZ.

Número de cuestionario: | | | | | Fecha de la entrevista (día-mes-año): | | | | | - | | | | | -2017.

Este cuestionario es anónimo, la información que usted nos proporcione es estrictamente confidencial. Usted podrá contestarlo por sí mismo o solicitar que se lo apliquen verbalmente. Si usted tiene alguna duda acerca del llenado del mismo puede preguntar con confianza. Al terminar de llenar este cuestionario colóquelo en su sobre y espere un momento por favor; se verificará que esté llenado correctamente.

POR FAVOR NO DEJE UNA SOLA PREGUNTA SIN RESPUESTA.

Para las preguntas abiertas (aquellas preguntas en que se le solicita información) escriba su respuesta en el lugar indicado y en las preguntas de opción múltiple, marque con una "X" la respuesta que usted considere más apropiada en su caso. De antemano, le agradecemos su participación.	Códigos (no escriba en este espacio)
1. Edad (años cumplidos): años	
2. Estado civil: 1.) Soltero 2.) Casado 3.) Divorciado 4.) Viudo 5.) Sociedad de convivencia 6.) Unión libre	
3. Lugar en el que reside actualmente (Entidad federativa/Estado): 	
4. Escolaridad (por favor indique hasta qué grado llegó en sus estudios): 1.) No fue a la escuela/no recibió una educación formal 2.) Primaria 3.) Secundaria 4.) Preparatoria 5.) Técnico 6.) Licenciatura 7.) Estudios de posgrado (Especialidad, Maestría, Doctorado, Posdoctorado)	
5. Especifique si el grado que marcó: 1.) lo terminó/se graduó 2.) no terminó	
6. Estudia actualmente: 1.) Si 2.) No	
7. Tiene un empleo/trabaja actualmente: 1.) Si 2.) No	
8. Especifique ocupación/actividad que realiza: 	
9. Actualmente, su ingreso mensual en pesos mexicanos es de: 1.) No tengo ingresos 2.) Menor de \$3,000 3.) Entre \$3,000 a 5,000 4.) Entre \$5,000 a 10,000 5.) ≥ \$10,000	

<p>10. ¿Tiene usted alguna de las siguientes enfermedades (por favor marque todas las que aplican)?</p> <p>1.) Ninguna</p> <p>2.) Diabetes Mellitus</p> <p>3.) Insuficiencia renal</p> <p>4.) Insuficiencia hepática (cirrosis)</p> <p>5.) Tuberculosis</p> <p>6.) Hepatitis B</p> <p>7.) Hepatitis C</p> <p>8.) Neoplasia/cáncer, ¿de qué tipo? _____</p> <p>9.) Otra (especifique): _____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>11. ¿Usted fuma/ o ha fumado alguna vez en su vida? 1.) Si 2.) No</p>	<p>_____</p>
<p>12. ¿Cual es el número máximo de cigarrillos/cajetillas que ha fumado en un día?</p> <p style="text-align: center;">_____ cigarrillos / _____ cajetillas</p>	<p>_____ ci</p> <p>_____ ca</p>
<p>13. ¿Por cuánto tiempo?</p> <p style="text-align: center;">_____ meses / o años _____</p>	<p>_____ d</p> <p>_____ m</p> <p>_____ a</p>
<p>14. ¿Usted toma alcohol?</p> <p>1.) Siempre</p> <p>2.) Algunas veces</p> <p>3.) Nunca</p>	<p>_____</p>
<p>15. ¿Se ha llegado a embriagar en los últimos 6 meses? 1.) Si 2.) No</p>	<p>_____</p>
<p>16. Por favor escriba el número de veces que se ha embriagado:</p> <p style="text-align: center;">_____ Número de veces que me he llegado a embriagar</p>	<p>_____</p>
<p>Cada vez que tomo me embriago</p> <p>1.) Siempre</p> <p>2.) Algunas veces</p> <p>3.) Nunca</p>	<p>_____</p>
<p>17. ¿Ha utilizado alguna vez en su vida alguna de estas sustancias? 1.) Si 2.) No</p>	<p>_____</p>
<p>18. Por favor indique todos los tipos de sustancias que ha consumido:</p> <p>1.) Marihuana</p> <p>2.) Cocaína</p> <p>3.) Heroína</p> <p>4.) Metanfetaminas (como tacha, éxtasis, ice o hielo)</p> <p>5.) Cemento</p> <p>6.) Anfetaminas</p> <p>7.) Poppers</p> <p>8.) Otras (especifique) _____</p>	<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>19. ¿Las ha consumido en los últimos 6 meses? 1.) Si 2.) No</p>	<p>_____</p>

CONFIDENCIAL

Aprobación CIBH: _____

Página 2 de 6

20. ¿Ha tenido enfermedades de transmisión sexual alguna vez en su vida, aparte de VIH ?	1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
21. ¿Señale cual de las siguientes enfermedades de transmisión sexual ha tenido (marque todas las que aplican)?		<input type="checkbox"/>
1.) Sífilis		<input type="checkbox"/>
2.) Gonorrea		<input type="checkbox"/>
3.) Herpes simple		<input type="checkbox"/>
4.) Condilomas		<input type="checkbox"/>
5.) Otra (especifique): _____		<input type="checkbox"/>
22. ¿A qué edad inicio su vida sexual?	_____ años	<input type="checkbox"/>
23. A lo largo de su vida, ¿con cuántas personas ha tenido relaciones sexuales? (por favor escriba el número aproximado)	_____ personas	<input type="checkbox"/>
24. En los últimos 3 meses, ¿con cuántas personas ha tenido relaciones sexuales? (por favor escriba el número aproximado)	_____ personas	<input type="checkbox"/>
25. Usted se considera:		<input type="checkbox"/>
1.) Homosexual (siente atracción por hombres)	2.) Heterosexual (siente atracción por mujeres)	3.) Bisexual (siente atracción por hombres y mujeres)
26. ¿Ha tenido usted sexo de cualquier tipo (anal activo o pasivo, oral) con hombres alguna vez en su vida?	1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
27. En la actualidad, ¿cuenta usted con una pareja estable?	1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
28. Si la respuesta anterior fue "Si", su pareja es:		<input type="checkbox"/>
1.) Hombre 2.) Mujer 3.) a veces hombre y a veces mujer		
29. ¿Cuánto tiempo tiene con esta pareja?	_____ años _____ meses _____ días	<input type="checkbox"/> a <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> d
30. ¿Su pareja está infectado(a) por VIH/SIDA (seropositivo)?	1.) Si 2.) No 3.) No sé	<input type="checkbox"/>
31. ¿Esta usted circuncidado? (La circuncisión es un procedimiento en el cual se quita la piel que cubre la cabeza del pene, una persona circuncidada es aquella que no tiene cubierta la cabeza del pene con piel similar a la del resto del pene).	1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
32. Antes de adquirir el VIH, ¿recibió usted algún tipo de curso/capacitación sobre la forma de cómo usar el condón?	1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>

CONFIDENCIAL

Aprobación CIBH: _____

Página 3 de 6

33. Actualmente/recientemente, ¿ha recibido algún curso/capacitación sobre la forma de cómo usar el condón? 1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
34. En los últimos 3 meses, ¿ha utilizado un preservativo (condón) durante sus relaciones sexuales? 1.) En la última relación sexual 2.) Siempre (100% de las veces) 3.) Más de la mitad de las ocasiones 4.) Menos de la mitad de las ocasiones 5.) Nunca 6.) No ha tenido relaciones sexuales en los últimos 3 meses	<input type="checkbox"/>
35. ¿Qué tipo de relaciones sexuales practica? (señale todas las respuestas que aplican) 1.) Vaginal 2.) Anal pasivo (receptor) 3.) Anal activo 4.) Oral (pene-boca) 5.) Oral (ano-boca) 6.) Ninguna	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
36. Si practica relaciones sexuales orales, ¿utiliza preservativo? 1.) Siempre (100% de las veces) 2.) Más de la mitad de las ocasiones 3.) Menos de la mitad de las ocasiones 4.) Nunca ha utilizado preservativo (condón) en sexo oral 5.) Nunca ha tenido relaciones sexuales orales	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
37. ¿Ha tenido sexo oral en los últimos 3 meses? 1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
38. ¿Ha recibido dinero a cambio de sexo alguna vez en su vida? 1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
39. ¿Ha dado dinero a cambio de sexo alguna vez en su vida? 1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
40. ¿Ha recibido dinero a cambio de sexo en el último año? 1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
41. ¿Ha dado dinero a cambio de sexo en el último año? 1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
42. ¿Ha recibido ropa, alimento, droga, empleo o ascenso en el puesto de trabajo a cambio de sexo en el último año? 1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
43. Si su respuesta fue Si, especifique: _____	<input type="checkbox"/>
44. ¿Ha dado ropa, alimento, droga, empleo o ascenso en el puesto de trabajo a cambio de sexo en el último año? 1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
45. Si su respuesta fue Si, especifique: _____	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
46. ¿Ha tenido relaciones sexuales con prostitutas/os? 1.) Si 2.) No	<input type="checkbox"/>
47. ¿En qué momento de la relación sexual se coloca usted o la persona con quien tiene sexo el preservativo? 1.) Antes de la penetración 2.) Después de la penetración pero antes de eyacular	<input type="checkbox"/>

CONFIDENCIAL

Aprobación CIBH: _ _ _ _ _

Página 4 de 6

<p>58. Alguna de las personas con las que ha tenido sexo los últimos 3 meses tiene alguna enfermedad de transmisión sexual tales como, (señale todas las que correspondan):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Sifilis 2.) Gonorrea 3.) Hepatitis B 4.) Herpes genital 5.) Úlceras, lesiones o llagas en pene o testículos 6.) Úlceras, lesiones o llagas en vagina 7.) Condiloma, papiloma o verrugas en pene, testículos o ano 8.) Condiloma, papiloma o verrugas en vagina 9.) Secreción o material blanco o amarillento por el pene, que no es semen 10.) Uretritis 11.) SIDA o VIH 12.) No estoy seguro o no me he dado cuenta 13.) Nada de esto <p>59. ¿Hubo condilomas a la exploración física (esta pregunta la contesta la persona que le tomará la muestra)?</p> <p style="text-align: right;">1.) Si 2.) No</p> <p>60. ¿Dónde se observaron? (esta pregunta la contesta la persona que le tomará la muestra)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) Pene 2.) Testículos 3.) Ano 4.) Periné <p>61. ¿Alguna vez ha tenido alguna de las siguientes lesiones orales, señale todas las que apliquen?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ninguna 2) Verrugas 3) Condilomas 4) Úlceras 5) Herpes oral 6) Sarcoma de Kaposi 7) Candidiasis oral 8) Otra (especifique) _____ <p>62. ¿ Clasificación de CDC de la infección por VIH? (esto lo contesta su médico)</p> <p style="text-align: right;">_____</p>	<table border="0" style="width: 100%; height: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;"> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"> <input type="checkbox"/> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: bottom;"> <input type="checkbox"/> </td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				

Muchas gracias por su participación.

Tabla 1. Datos Demográficos

Variable	n (%)
n	34
Edad, mediana (IC 95%)	45 (40-50)
Estado Civil	
- Soltero	25 (28.12%)
- Casado	4 (12.5%)
- Otros	3 (9.37%)
Residencia	
- Ciudad de México	26 (75.47%)
- Otros	8 (24.53)
Escolaridad	
- Menor 9 años	8 (23.53%)
- Mayor a 9 años	26 (74.47%)

Tabla 2. Estado del Tratamiento Antirretroviral

Esquema Antirretroviral	n (%)
ITRAN + ITRNN	19 (55.88%)
ITRAN + IP	10 (29.41%)
ITRAN + INH I	0
Otros	5 (14.71%)
CD4 actuales, mediana, (IC 95%)	590 (515-750)
CV indetectable	100%

Tabla 3. Factores de Riesgo

Factor de riesgo	n (%)
Tabaquismo	4 (11.76%)
Alcoholismo (últimos 6 meses)	9 (26.47%)
Toxicomanías (últimos 6 meses)	6 (20.69%)
Número de parejas (últimos 6 meses)	4 (0 – 40) 1 (1-2) IC 95%
Sexo con hombres	31 (91.18%)
Pareja estable	14 (41.18%)
Circuncisión (n 33)	7 (21.21%)
VDRL positivo (últimos 5 años)	13 (38.24%)

Tabla 4. Comorbilidades

Comorbilidades	n (%)
Alguna	30 (88.23%)
Tuberculosis (Historia)	1 (2.94%)
Dislipidemia	13 (38.24%)
Diabetes Mellitus	4 (11.76%)
Nefropatía	4 (11.76%)
Hepatopatías	7 (20.59%)
Neoplasias	5 (14.71%)

Tabla 5. Prevalencia serotipos de VPH por hibridación en 2008 y 2017

Prevalencia	2008^a n (%)	2017^b n (%)
VPH (todos)	31 (91.18%)	34 (100%)
VPH alto grado +	18 (52.94%)	29 (85.29%)
VPH 16 +	18 (52.94%)	25 (73.53%)
VPH 18 +	3 (8.82%)	26 (76.47%)
VPH16 + VPH18 +	3 (8.82%)	22 (64.7%)

a BigDye Terminador V-3 Cycle sequencing kit

b INNO LiPA HPV Genotyping Extra