



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**“PRÁCTICAS ACTUALES DE ESCRUTINIO DE CÁNCER ANAL EN UNA
POBLACIÓN MEXICANA DE HOMBRES VIH POSITIVOS QUE TIENEN
SEXO ON HOMBRES”**

**TÉSIS:
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. RODRIGO VILLE BENAVIDES**

**ASESORA:
DRA. BRENDA ELOISA CRABTREE RAMÍREZ
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA
DEL INCMNSZ**

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DEL 2019



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.

Prácticas actuales de escrutinio de cáncer anal en una población mexicana de hombres VIH positivos que tienen sexo con hombres



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



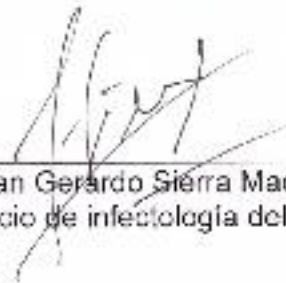
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Guillermo Ruiz-Palacios Y Santos
Profesor titular del curso de infectología del INCMNSZ



Dra. Brenda Eloisa Crabtree Ramirez
Profesora adscrita al servicio de Infectología del INCMNSZ
Tutora de tesis



Dr. Juan Gerardo Sierra Madero
Jefe del servicio de infectología del INCMNSZ



Dr. Rodrigo Villa Benavides
Residente de infectología

Prácticas actuales de escrutinio de cáncer anal en una población mexicana de hombres VIH positivos que tienen sexo con hombres

1.- Introducción:

Globalmente cada año se reportan 98,000 casos nuevos de cáncer oro faríngeo y 48,000 casos nuevos de cáncer anal(1) de los cuales 30% y 88% son atribuibles al virus de papiloma humano (VPH) respectivamente (2). El VPH es la causa más común de infección de transmisión sexual en el mundo y es altamente prevalente, en particular en jóvenes sexualmente activos(3). Se trata de una familia de virus de ADN con más de 200 tipos que infecta las células epiteliales causando lesiones tanto benignas como malignas y de la que se reconoce a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 como oncogénicos o de alto riesgo (2–6).

El blanco del VPH son las células basales epiteliales. Las oncoproteínas E6 y E7 del VPH incrementan la proliferación celular, promoviendo la formación de tumor al inhibir genes supresores tumorales como el p53 y Rb lo que resulta en pérdida del control de proliferación celular, inestabilidad cromosómica y carcinogénesis(3,7). De esta forma, el VPH ocasiona cáncer en cérvix, genitales, ano y oro faríngeo y típicamente está precedido por lesiones precursoras en el ano y cérvix, las cuales son detectables mediante estudios de escrutinio como la citología y la detección de VPH(8).

Las interacciones entre VIH y VPH son poco comprendidas hasta la fecha. Algunos estudios sugieren que la supresión inmune relacionada con el VIH contribuye a recaídas y progresión de la enfermedad por VPH y que la reconstitución inmune asociada a tratamiento antirretroviral (TARV) puede llevar a regresión, pero los datos no son concluyentes(9–11). Además, se desconoce el tiempo desde el inicio de la infección hasta el desarrollo de cáncer anal y su precursor, la lesión de alto grado (10–13).

En México, la epidemia de VIH se concentra en HSH en quienes la prevalencia de infección por VPH varía entre 70% y 80%(14–17). Esta población es considerada como la de mayor riesgo de desarrollar cáncer anal, con un riesgo estimado hasta 8 veces mayor que la población general incluso en la era del TARV(18–20), por lo que el escrutinio de cáncer anal mediante citología anual está recomendado en esta población(5).

La citología anal anual para pacientes HSH VIH es una recomendación adoptada en varios países y que es relativamente nueva. Está diseñada para detectar lesiones precursoras de cáncer (4,11), pero el beneficio clínico de este escrutinio activo no está bien determinado aún (21–23). Aunque la infección por VPH 16 y 18 sigue siendo una alta prioridad de escrutinio en personas que viven con VIH no está claro si la inmunosupresión inducida por VIH y el TARV afectan a los diferentes tipos de VPH y su potencial oncogénico como ha sido previamente reportado en el cérvix de mujeres con VIH(22–25). Por si fuera poco, las mejores estrategias de seguimiento de una citología anal anormal, la importancia del uso de diferentes herramientas complementarias como la detección de VPH vs. citología anal sola y las mejores opciones de tratamiento de las lesiones precursoras son todavía materia de debate (23-27).

2. Justificación:

Para mejorar nuestro entendimiento de la relación entre infección del VIH y la coinfección anal por VPH y sus subtipos, evaluamos la frecuencia y resultados de todas las citologías y biopsias anales realizadas en los últimos diez años en HSH y que viven con VIH en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México.

3. Hipótesis:

Nuestra hipótesis es que existe una realización subóptima de pruebas de escrutinio de cáncer anal en población HSH VIH positiva en México.

4.- Materiales y métodos:

4.1 Lugar del estudio:

El estudio se realizó en la clínica de inmunoinfectología del Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) en la Ciudad de México. Esta clínica de inmunoinfectología es un centro nacional de referencia para atención de adultos que viven con VIH y tiene una población activa de aproximadamente 2500 pacientes, de los cuáles cerca del 80% son HSH.

4.2 Población:

La población estudiada consistió en 324 adultos HSH, VIH positivos de la clínica de inmunoinfectología del INCMNSZ a quienes en 2008 se les aplicaron pruebas de escrutinio de VPH por citología anal mediante secuenciación de ADN con la técnica INNO-LiPA®, realizada en el laboratorio de biotecnología y biología molecular del Instituto Nacional De Cancerología (INCAN) en la Ciudad de México como parte del estudio "Prevalencia de virus de 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".

4.3 Diseño del estudio:

Se realizó un análisis retrospectivo de expedientes electrónicos en búsqueda de todas las citologías y biopsias anales realizadas en el INCMNSZ entre el primero de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2018 y se describieron las frecuencias y resultados de las mismas.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo al serotipo basal de VPH en 2008: aquellos considerados de alto riesgo (VPH-AR) fueron los pacientes infectados con serotipos 16 y 18; y aquellos considerados de bajo riesgo (VPH-BR) fueron aquellos infectados con cualquier otro serotipo.

Es interesante hacer notar que en 2013 se implementó un recordatorio anual al personal médico para realizar escrutinio de enfermedades de transmisión sexual (ETS) a todos los pacientes de la clínica de inmunoinfectología del INCMNSZ.



Gráfica 1. Línea de eventos durante el seguimiento a diez años.

4.4 Métodos estadísticos:

Se utilizó estadística descriptiva para obtener medias y rangos intercuartiles (RIQ).

4.5 Desenlaces:

- 1.- Número total de citologías anales realizadas a cada paciente.
- 2.- Número total de biopsias anales realizadas a cada paciente.
- 3.- El año de realización de las citologías anales (en o después del año 2013).
- 4.- Los resultados de patología totales y estratificados por grupo basal de VPH.

4.6 Consideraciones éticas:

Se obtuvo aprobación del comité de ética en investigación del INCMNSZ.

5. Resultados:

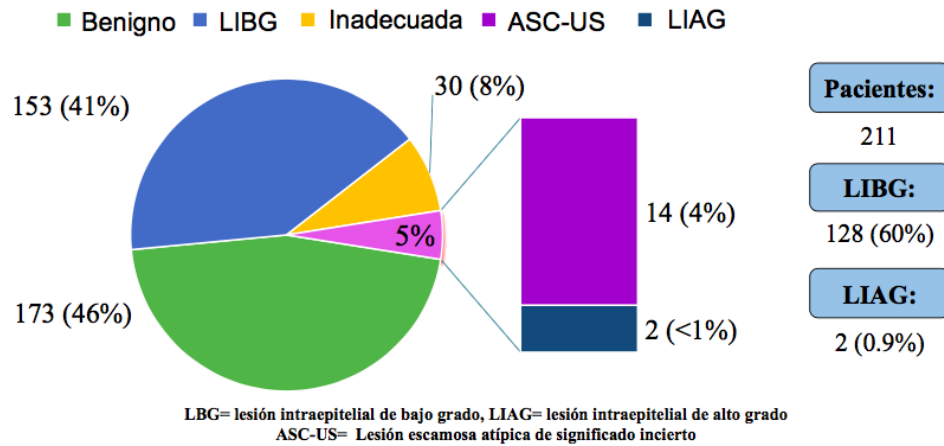
De la muestra de 326 pacientes del año 2008, 279 (85%) estaban infectados con al menos un serotipo de VPH. 94 pacientes (33%) tenían VPH-AR y 183 pacientes (67%) VPH-BR.

En 2018, 281 (87%) de los pacientes seguían activos en la clínica. En diez años de seguimiento se realizaron un total de 372 citologías anales a 211 pacientes (65%), con una media por paciente de 1, (RIQ:0-2).

60% de los pacientes con VPH-AR basal tuvieron una citología anal realizada en los siguientes diez años vs. 67% de los pacientes con VPH-BR. El 99% de las citologías anales se realizaron en o después del año 2013.

La frecuencia de citologías anales y sus resultados totales y estratificados por grupo basal de VPH se pueden observar en las siguientes gráficas.

Citologías anales (totales) N=372



Gráfica 2. Resultados de las citologías anales realizadas de 2008 a 2018 totales y estratificados por pacientes.

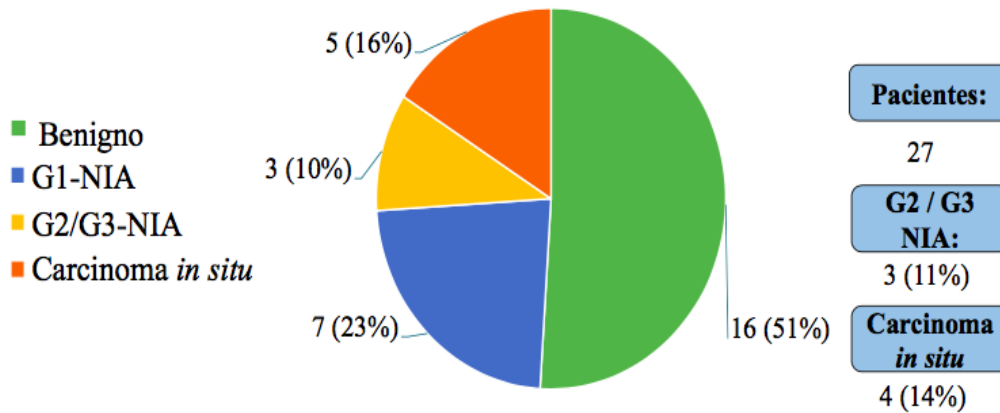
Citologías anales de acuerdo a grupo basal de VPH

	VPH-AR: 94 (60% tamizados)	VPH-BR: 183 (66% tamizados)
Citologías anales	100	210
LIBG	33 (33%)	66 (31%)
ASC-US	4 (4%)	7 (3%)
LIAG	1 (1%)	1 (0.4%)

Gráfica 3. Resultados de las citologías anales realizadas de 2008 a 2018 estratificadas por grupo basal de VPH.

En los diez años de seguimiento se realizaron un total de 31 biopsias anales en 27 pacientes. La frecuencia y los resultados totales y estratificadas por grupo basal de VPH de las biopsias anales se pueden observar en las siguientes gráficas.

Biopsias anales (total) N=31



G= grado, NIA= neoplasia intraepitelial anal

Gráfica 4. Resultados de las biopsias anales realizadas de 2008 a 2018 totales y estratificados por pacientes.

Biopsias anales de acuerdo a grupo basal de VPH

	VPH-AR: 94 (17% de los pacientes)	VPH-BR: 183 (7% de los pacientes)
Biopsias anales	16	12
G1-NIA	2 (12%)	2 (16%)
G2/G3-NIA	1 (6%)	1 (8%)
Carcinoma <i>in situ</i>	0 (0%)	3 (25%)

Gráfica 5. Resultados de las biopsias anales realizadas de 2008 a 2018 estratificados por grupo basal de VPH.

6. Discusión:

En este estudio se observó una prevalencia elevada de VPH en canales anales de pacientes HSH VIH+ en México, confirmando reportes previos(11,16,17,21,28). Se encontró que las prácticas de cribado de cáncer anal en esta población en un periodo de diez años fueron subóptimas , observando que sólo el 65% de los pacientes tuvo una citología anal en dicho periodo a pesar de que la recomendación actual es realizar la citología anal anual en esta población (23). El número máximo de citologías anales para un determinado paciente fue de 5, y esto sólo ocurrió en 4 pacientes. Las prácticas de cribado de cáncer anal fueron subóptimas independientemente del serotipo de VPH basal.

Por otro lado, la proporción de citologías anales anormales fue muy prevalente, lo cual también es consistente con otros reportes(21).

Algunas estrategias podrían mejorar significativamente las prácticas de escrutinio de cáncer anal, tal como fue observado en este estudio en el que la implementación de un recordatorio anual de tamizaje de ETS en 2013 incrementó significativamente la frecuencia de prácticas de escrutinio de cáncer anal en esta población. Otras estrategias que podrían contribuir al incremento de las pruebas de cribado de cáncer anal son la educación a pacientes y personal médico, así como la aplicación universal del tamizaje, independientemente de los factores de riesgo reportados por los pacientes. De igual forma, la falta de recursos públicos podría estar contribuyendo a una baja frecuencia de escrutinio de cáncer anal en México, por lo que el acceso a servicios gratuitos de salud, que incluyan la realización de citologías y biopsias anales podría incrementar el apego a las recomendaciones internacionales.

La mayor fortaleza de este estudio es la duración del seguimiento de los pacientes. Las debilidades del estudio consisten en la naturaleza retrospectiva del mismo y el número de pacientes reclutados.

Con base en los resultados de este estudio podríamos concluir que no se está realizando el escrutinio de cáncer anal como está recomendado en esta población. Se requiere crear guías locales y generar investigación para determinar cuál es la mejor estrategia de escrutinio de cáncer anal, incluyendo una evaluación del rol que tiene la búsqueda intencionada de VPH en pacientes HSH VIH+ en México.

7. Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):394–424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30207593>
2. Martel C De, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to hpv. :1–22.
3. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, De Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2.
4. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* [Internet].

2009;10(4):321–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19350698>

5. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2016;20(4):283–91.
6. de Villiers EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*. 2013;445(1–2):2–10.
7. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine* [Internet]. 2012;30 Suppl 5:F55-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199966>
8. Moscicki AB, Darragh TM, Michael Berry-Lawhorn J, Roberts JM, Khan MJ, Boardman LA, et al. Screening for anal cancer in women. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(3):S27–42.
9. Nyitray AG, Carvalho Da Silva RJ, Baggio ML, Smith D, Abrahamsen M, Papenfuss M, et al. Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: The HPV in men study. *J Infect Dis*. 2011;204(11):1711–22.
10. Severini A. Anal intraepithelial neoplasia in men living with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1182–3.
11. Gosens KCM, Richel O, Prins JM. Human papillomavirus as a cause of anal cancer and the role of screening. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(1):87–92.
12. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018;18(2):198–206. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30653-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30653-9)
13. Méndez-Martínez R, Rivera-Martínez NE, Crabtree-Ramírez B, Sierra-Madero JG, Caro-Vega Y, Galván SC, et al. Multiple human papillomavirus infections are highly prevalent in the anal canal of human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):1–7.
14. De Luca M, Magis-Rodríguez C, Bravo-García E, Rivera-Reyes P, Ortiz-Mondragón R, Gayet C, et al. La epidemia de SIDA en México al 2008. *Gac Méd Méx*. 2010;45(1):45–9.
15. Magis Rodríguez C. La epidemia del VIH y el sida. *Censida*. 2014;1(SIDA):6.
16. Nagata N, Watanabe K, Nishijima T, Tadokoro K, Watanabe K, Shimbo T, et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and risk factors among HIV-positive patients in Tokyo, Japan. *PLoS One*. 2015;10(9):1–12.
17. Cranston RD, Cespedes MS, Paczuski P, Yang M, Coombs RW, Dragavon J, et al. High baseline anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in a phase 3 trial of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in human immunodeficiency virus-infected individuals older than 26 years: ACTG 5298. Vol. 45, *Sexually*

Transmitted Diseases. 2018. 266–271 p.

18. Colón-López V, Shiels MS, Machin M, Ortiz AP, Strickler H, Castle PE, et al. Anal cancer risk among people with HIV infection in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):68–75.
19. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, Jing Y, Althoff KN, D'Souza G, et al. Cumulative incidence of cancer among persons with HIV in North America: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163(7):507–18.
20. G. D, D.J. W, X. L, J.S. C, J.B. M, R.D. C. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]*. 2008;48(4):491–9. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=354695678>
21. Cachay ER, Mathews WC. Human papillomavirus, anal cancer, and screening considerations among HIV-infected individuals. *AIDS Rev*. 2013;15(2):122–33.
22. Sambursky JA, Terlizzi JP, Goldstone SE. Testing for Human Papillomavirus Strains 16 and 18 Helps Predict the Presence of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(12):1364–71.
23. Wilkin TJ. Human papillomavirus-related malignancies in HIV infection: anal and oropharyngeal cancers. *Top Antivir Med [Internet]*. 2018;26(3):85–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30384331>
24. Burki TK. Cervical HPV testing versus cytology. *Lancet Oncol [Internet]*. 2018;19(8):e390. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30522-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30522-9)
25. Ogilvie GS, Van Niekerk D, Kraiden M, Smith LW, Cook D, Gondara L, et al. Effect of Screening with Primary Cervical HPV Testing vs Cytology Testing on High-grade Cervical Intraepithelial Neoplasia at 48 Months: The HPV FOCAL Randomized Clinical Trial. *Obstet Gynecol Surv*. 2018;73(11):632–4.
26. Clarke MA, Cheung LC, Lorey T, Hare B, Landy R, Tokugawa D, et al. Five-year prospective evaluation of cytology, HPV testing, and biomarkers for detection of anal precancer in HIV+ MSM. :1–26.
27. Cubie HA, Cuschieri K. Understanding HPV tests and their appropriate applications. *Cytopathology*. 2013;24(5):289–308.
28. Hinojos Armendáriz DA, Palma Cano LE, Moreno Brito V, Licón Trillo Á, Lora Orduo NA, Carrera Chávez NN, et al. Human papilloma virus types prevalence in men who have sex with men, in Chihuahua, Mexico. *Acta Univ [Internet]*. 2016;26(5):62–9. Available from: <http://www.actauniversitaria.ugto.mx/index.php/acta/article/view/1156>