

Factores de riesgo para la infección por virus oncogénicos del papiloma humano en pacientes VIH positivos HSH en el periodo tardío del TAR

Carmen Hidalgo Tenorio (1), Concepcion Gil Angustia (2), Jessica Ramirez Taboada (1), Javier Esquivias (1), Mohamed Omar Balgahata (3), Miguel Angel Lopez Ruz (1), Rosario Javier Martinez (1), Juan Pasquau Liaño (1)

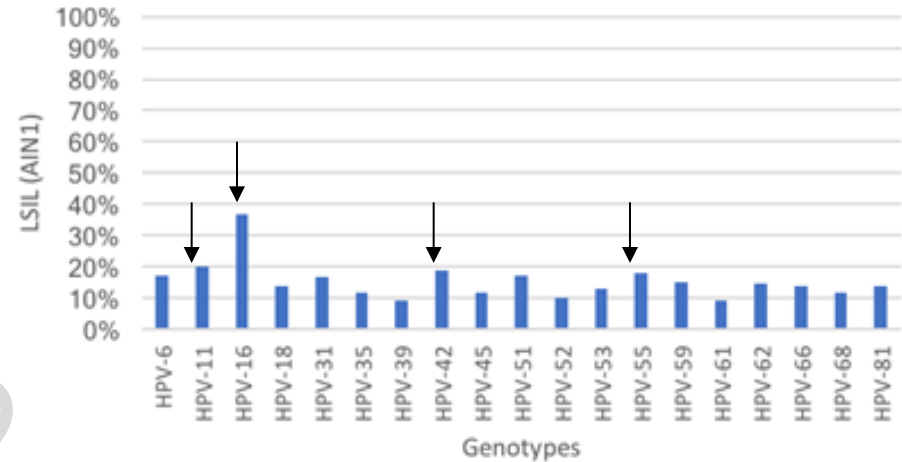
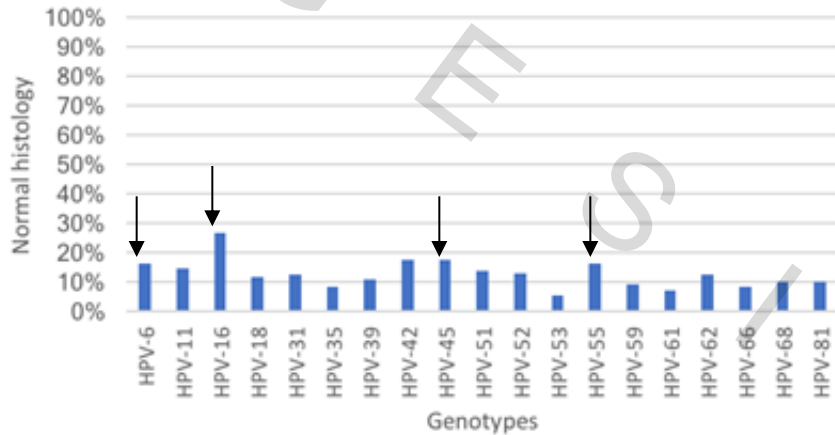
- **INTRODUCCIÓN:** El Cáncer de ano (CA) es una de las enfermedades no defensorias de SIDA más frecuentes en la actualidad en pacientes VIH, sobre todo en hombres que tienen sexo con hombres (HSH), asociado a la infección por virus del papiloma humano (VPH).
- **OBJETIVOS:** Analizar en una cohorte de pacientes VIH-positivos HSH, la prevalencia de los genotipos del VPH, y de las lesiones premalignas (HSIL) y CA.
 - Evaluar la distribución de los genotipos de VPH en función de la histología de la mucosa anal.
 - Estudiar los factores de riesgo asociados con la infección anal por genotipos VPH-AR.
- **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio prospectivo (mayo de 2010 a septiembre de 2016), los pacientes fueron incluidos en un programa de despistaje, diagnóstico y tratamiento de HSIL y CA.
 - En la visita:
 - datos sobre actividad sexual, y referentes a la infección VIH
 - muestras de mucosa anal con torunda de algodón para:
 - citología en medio líquido (ThinPrep® Pap Test), y
 - PCR de VPH (Linear Array HPV Genotyping Test).
 - Anoscopia de alta resolución (AAR) (Zeiss 150 fc©).
 - La clasificación citológica e histológica empleadas fueron, la de Bethesda's y la del LAST Project for HPV-Associated Lesions, respectivamente.

Características generales de la cohorte	N= 319
Edad, (± DS)	36.7 (± 10.2)
<30 años, n (%)	96 (30.1)
30-50 años, n (%)	196 (61.4)
>50 años n (%)	35 (11)
Nivel de estudios	
Sin estudios primarios	3 (0.9)
Primaria	36 (11.3)
Secundaria	99 (31)
Universitario	181 (56.7)
Jubilado, n (%)	21 (6.6)
Procedencia	
Europa	306 (95.9)
Centroamérica	13 (4.1)
Antecedentes de condiloma anal/genital n (%)	102 (32)
Condiloma anal/genital en visita basal	83 (26)
Historia de ITS, n (%)	88(27,6)
Parejas sex anales 12 m previos, (P25-P75)	1 (1-7)
Uso de condon habitualmente, n(%)	248 (77.7)
Infección crónica por VHC, n (%)	11(3.4)
Infección crónica por VHB, n (%)	9 (2.8)
Tabaquismo, n (%)	160 (50,2)
EXADVP, n (%)	2(0,6)

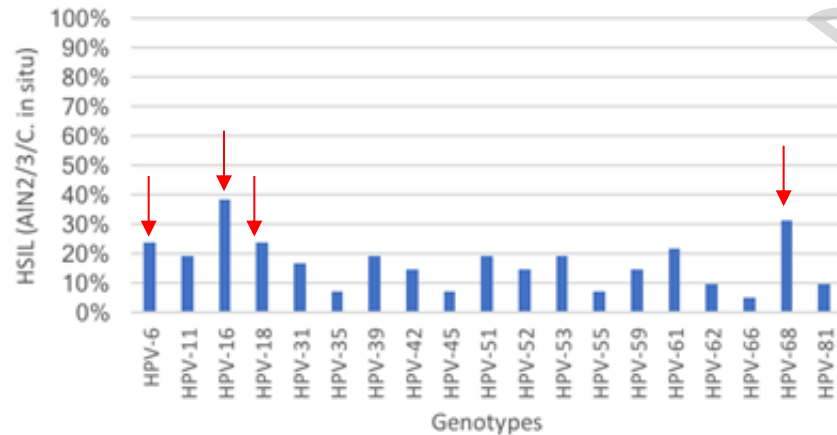
Variables relacionadas con el VIH y VPH	N=319
Tiempo de evolución del VIH (meses), (P ₂₅ -P ₇₅)	31 (9-91)
CD4 diagnóstico de VIH (cél/uL), (± DS)	456.8 (± 312.5)
CD4 nadir (cél/uL), (± DS)	361.13 (± 234.5)
CD4 nadir < 200 células/uL, n(%)	78 (24.5)
CD4 en visita basal (cél/uL), (± DS)	985.02(± 5156.2)
CD8 en vista basal (cél/uL), (± DS)	1715.7 (± 8828.3)
CV del VIH en visita basal (log) (± DS)	3.7 (± 4.3)
Cv< 50 cop/mL, n(%)	256 (93.1)
Historia previa de SIDA, n (%)	89 (27.9)
Toma TAR, n (%)	275 (86.2)
Tiempo con TAR, (P25-P75)	19 (6-66.5)
VPH-Ar	255 (81.9), (78-86)
VPH-Br	221 (69.3), (66-76)
VPH-Ar y Br	185 (58), (54-65)
Mediana de VPH-Ar,	2 (1-3)
Mediana de VPH-Br	1 (0-2)
VPH 6	55 (17.7)
VPH 11	56 (18)
VPH 16	102 (32.9)
VPH 42	56 (18)
VPH 51	51 (16.7)
VPH 55	50 (15.7)

Distribución de los genotipos según los hallazgos histológicos

Norm:

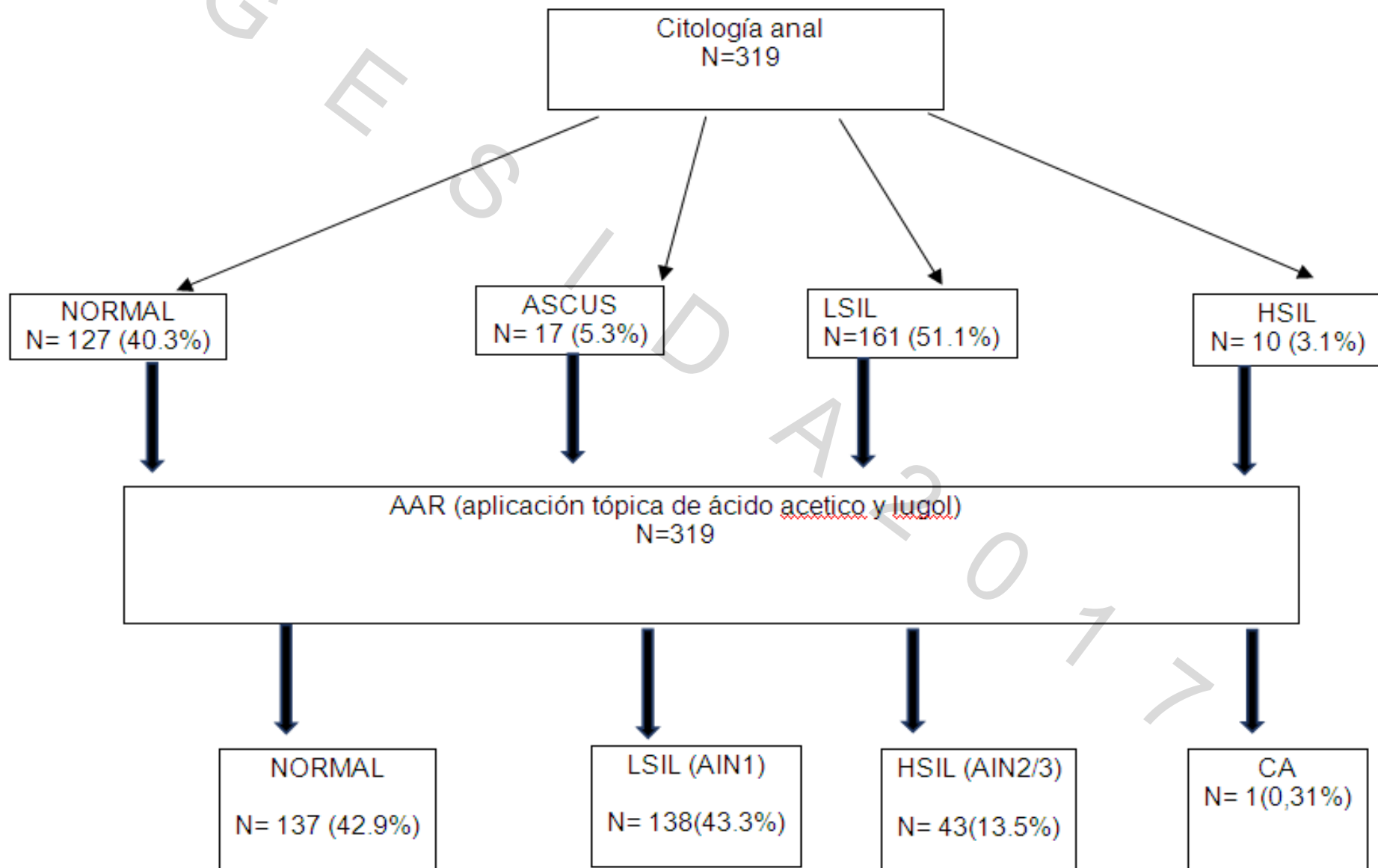


HSIL (AIN2/3/C. in situ)



Encontramos asociación entre HSIL y :

- **VPH-53** (20.9% vs 9,3%
p=0,03, Kappa 0.217; RR=2.57
(IC95%: 1.1-5.97)
- **VPH-68** (30.2% vs 10.5%;
p=0,0001; Kappa=0.202; RR:
3.71 (IC95%: 1.7-7.9)



Correlación entre citología anal, PCR-VPH y resultados de AAR

	Normal N= 137 n (%)	LSIL (AIN 1) N=138 n (%)	HSIL (AIN2 y 3) N= 43 n (%)	CA N= 1 n (%)
Citología anal normal (n=126)	74 (54)	41 (29.7)	10 (23.2)	1 (100)
Citología anormal (n=188)	58 (42.3)	97 (70.2)	33 (76.7)	0
LSIL (citología) (n=161)	47 (34.3)	88 (63.7)	28 (65.1)	0
HSIL (citología) (n=10)	2 (1.5)	3 (2.2)	5 (11.6)	0
ASCUS (citología) (n=17)	10 (7.3)	6 (4.3)	1 (2.3)	0
VPH-AR (N=257)	35 (25.7)	119 (86,2)	37 (88.8)	1 (100)
VPH-BR (n=226)	93 (67,8)	105 (76.1)	29 (67.4)	1 (100)
VPH-AR y BR (N=189)	75 (54.7)	91 (65.9)	24 (55.8)	1 (100)
VPH-AR NEGATIVA y Citología normal (n=25)	19 (13.8)	6 (4.3)	0	0
VPH-AR POSITIVA y Citología normal (n=107)	57 (41.6)	37 (26.8)	11 (25.5)	1 (100)

-0% de pacientes con cito normal y PCR-VPH-AR negativa tienen HSIL+
-11,2% de pacientes con citología normal y PCR-VPH-AR (+) tienen HSIL+

FR infección anal por VPH-AR	VPH-AR (+)	VPH-AR(-)	Bibariante		Multivariante	
	N= 42	N= 43	P* OR		OR**	CI95%
Edad media (años), (± DS)	36.1(± 9.9)	39.2 (± 11-4)	0.0001; 4.5		0.98 (0.932-1.030)	
Jubilado, n (%)	13 (5.1)	8 (13.6)	0.017; 0.32		0.361 (0.072-1.812)	
Parejas anales en 12 meses previos (IQR)	1 (1-6)	3 (1-11)	0.65; 0.99		1.004 (0.981-1.028)	
Edad inicio relaciones sexuales, (IQR)	18 (16-20)	18 (16.5-22)	0.34; 0.97		0.959 (0.89-1.033)	
Uso de condón, n (%)	200 (78.4)	43 (76.8)	0.9; 0.98		0.92 (0.366-2.302)	
Verrugas genital/anal actualmente, n(%)	66 (25.9)	17 (30.4)	0.5; 0.8		0.675 (0.306-1.488)	
Historia previa de:						
Sífilis, n (%)	57 (22.3)	13 (23.2)	0.9; 0.95		1.2 (0.49-2.89)	
Otras ITS, n(%)	37 (14.5)	14(25)	0.58; 0.8		1.2 (0.49-2.95)	
Tabaquismo, n (%)	131 (51.3)	24 (43.6)	0.25 1.4		1.5 (0.75-3.07)	
Tiempo evolutivo del VIH (meses), (IQR)	29 (9-84)	43,5 (9-122)	0.12; 0.99		1.003 (0.99-1.02)	
CD4 al diagnóstico de VIH (cél/ul), (± DS)	459.4 (±325.61)	460.9 (±250.2)	0.98; 1		1 (0.99-1.003)	
CD4 nadir (cél/ul), (± DS)	361.1(±239.7)	377.5(±217.4)	0.64; 1		1 (0.997-1.003)	
CD4 nadir < 200 cel/uL	68 (36.8)	9 (13.4)	0.11; 1.86		3.66, (1.05-12.75)	
CD4 (cel/uL), (± DS)	675.4(±293.9)	828.7(±1029.4)	0.04; 1		1, (0.999-1)	
CD8 (cel/uL), (± DS)	1319.7 (±311.9)	957.1 (±327.9)	0.39; 1.001			
CV del VIH (log) (± DS)	3.74(±4.3)	2.89 (±3.512)	0.12; 1		1, (1-1)	
CV< 50 cop/mL	181 (70.9)	47 (85.4)	0.047; 0.47		1.125, (0.402-3.147)	
Estadio SIDA (A3, B3, C), n (%)	72 (30.6)	16 (21.4)	0.96; 0.98			
TAR, n (%)	215 (84.3)	52 (92.9)	0.11; 0.41		1.79, (0.335-9.438)	
Mediana de meses de TAR, (IQR)	16.5(6-60)	33.5 (6-81.5)	0.19: 0.99		1.002, (0.989-1.016)	
Fracaso virológico	4 (1.8)	1 (1.9)	0.97; 0.96			

Limitaciones

- Limitaciones relacionadas con el diseño del estudio (unicéntrico).
- Limitaciones relacionadas con criterios de exclusión.

Conclusiones

- La prevalencia de infección por virus oncogénicos del VPH en la mucosa anal, y de lesiones HSIL+ en nuestros pacientes VIH HSH es elevada, lo que parece estar favorecido por un sistema inmune deficitario.
- El genotipo 16 es el más frecuentemente aislado en mucosa anal independientemente del tipo de lesión que presente el paciente.



Agradecimientos

- D. Mercedes Álvarez.
- Dra. Concepción Gil
- Dra. Jessica Ramírez
- Dr. Mohamed Omar
- Dr. Javier Esquivias
- Dr. Juan Pasquau
- Dr. M A López Ruz
- Dra. R. Javier
- D. Coral García
- D. Samantha de Jesús

–A los pacientes