



Universidad Abierta Interamericana

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

**Título: “Lesiones anorrectales por
papilomavirus humano en pacientes
VIH positivos”**

Alumna: Ma. Florencia Weisburd

Tutor: Prof. Dr. Sergio Lupo

Cotutor: Dr. Cristian Gómez

Email: florweis86@hotmail.com

Fecha de entrega: Diciembre de 2014

ÍNDICE

Índice.....	2
Resumen.....	3
Introducción.....	5
Objetivos.....	8
Material y métodos.....	9
Resultados.....	13
Discusión.....	30
Conclusión.....	33
Bibliografía.....	34
Anexo I: Consentimiento Informado.....	37
Anexo II: Marco Teórico.....	38
Bibliografía.....	53
Bibliografía consultada	55

RESUMEN

Introducción: Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un problema epidemiológico y clínico de magnitud en el mundo. El virus del papiloma humano (VPH) es una de las ITS de mayor impacto global, teniendo una alta prevalencia en la población VIH positiva que alcanza el 17%, ascendiendo al 40% entre los homosexuales. Estos suelen presentar lesiones perianales o intranales.

La displasia anal, sobre todo las de alto grado, tienen un elevado riesgo en progresar a cáncer anal invasivo en estos pacientes.

Objetivos: Investigar la presencia de lesiones anorrectales producidas por el papilomavirus humano en una población de pacientes VIH positivos con signo-sintomatología en la región anatómica, determinando su prevalencia y tipos de lesiones asociadas.

Material y Métodos: Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo en base a datos de 20 historias clínicas correspondientes a pacientes VIH positivos del Instituto CAICI y CEMARde la ciudad de Rosario, durante el periodo 2010-2014.

Resultados: El 90% de la población fue de sexo masculino (70% homosexuales) y la edad promedio fue de 39,2 y al momento de diagnóstico, 32,9. El 100% de la población adquirió el VIH por contacto sexual. El promedio de CD4 fue de $498,8 \pm 256,8$ y el 65% de los pacientes presentó valores indetectables de carga viral. El 85% está en tratamiento antirretroviral. Actualmente el 90% presenta lesiones

(condilomas múltiples), donde el 80% de los pacientes se las detectó por palpación. El 30% de éstos, presentó signos de displasia (10% LSIL versus 20% HSIL). De aquellos pacientes que tuvieron HSIL, el 75% tuvo una carga viral detectable. El 100% recibió tratamiento.

Conclusión: Podemos concluir que es de suma importancia concientizar tanto a la comunidad médica como a la población a través de distintas estrategias enfatizando la importancia del cumplimiento de las medidas de prevención y control a los efectos de disminuir el contagio por VPH y también fomentar el diagnóstico precoz. En consecuencia, debido a la falla de dichas medidas, la mayoría de las lesiones fueron palpables lo que implica un diagnóstico tardío pudiendo observar que un 30% de éstas presentaron signos de displasia.

Palabras claves: VIH, VPH anal, citología anal, cáncer anal.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) constituyen un problema epidemiológico y clínico de magnitud en el mundo afectando a casi un millón de personas por día, pudiendo provocar enfermedades agudas y crónicas severas, y favoreciendo la aparición de diferentes neoplasias. ⁽¹⁾ El virus del papiloma humano (VPH) es una de las ITS de mayor impacto global afectando al 5 - 20% de la población sexualmente activa. ⁽²⁾ Tiene una alta prevalencia en la población VIH positiva que alcanza el 17%, ascendiendo al 40% entre los homosexuales infectados. Estos suelen presentar lesiones perianales o intranales. ⁽³⁾ Ser sexualmente activo, joven y no usar métodos de barrera son los factores de riesgo claves para adquirir el VPH. ⁽²⁾

En los comienzos de la epidemia por VIH se identificó al carcinoma invasivo de cérvix como uno de los eventos definidores de sida de origen neoplásico, reconociendo al VPH como factor etiopatogénico asociado (Criterio CDC 1987 revisado 1993). Años más tarde comenzaron a tomar relevancia las lesiones multifocales por VPH en región anorrectal con aumento progresivo de la incidencia de displasias y carcinoma anorrectal uno de las neoplasias no Sida de mayor frecuencia. ⁽⁴⁾

La displasia anal, sobre todo las de alto grado son lesiones precancerosas graves, frecuentes en pacientes con VIH que tienen alto riesgo en progresar a cáncer anal invasivo. Un estudio reciente efectuado en California (EE UU) por la

fundación Kaiser-Permanente (un sistema de salud que incluye a más de 6 millones de personas) estimó que la tasa de cáncer de ano en la población con VIH es de 174/100.000 persona-años de seguimiento, un porcentaje muy elevado comparado con la tasa de 2/100.000 persona-años observada en la población general. Estos datos apoyan la recomendación de exámenes preventivos en mujeres seropositivas con diagnóstico previo de cáncer o lesiones precancerosas de alto grado de cuello uterino y en hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

La prueba de detección inicial es una citología anal (o Papanicolau), que se valora siguiendo el mismo sistema que el utilizado para la citología cervical. Aquellos pacientes cuya citología y reconocimiento visual ofrezcan un resultado anómalo deberán someterse a una anoscopía de alta resolución que es un procedimiento que sirve para identificar la neoplasia intraepitelial anal (NIA) sin síntomas clínicos y para realizar biopsias dirigidas y el tratamiento de las lesiones encontradas. ^(5, 8)

A diferencia del efecto beneficioso del TARV en la reducción de la incidencia de Sarcoma de Kaposi (SK) y algunos linfomas, este efecto no se aprecia en relación con el carcinoma anal cuya incidencia está en aumento en la población infectada por el retrovirus. ^(3, 6, 7)

El presente trabajo tiene como objetivo revisar en forma retrospectiva la presencia de lesiones anorrectales producidas por el papilomavirus en un grupo de pacientes con VIH, visualizar el grado de patología en pacientes de la ciudad

de Rosario y la necesidad de implementar el examen proctológico preventivo en nuestra población.

PROBLEMA

El papilomavirus humano es una infección anorrectal frecuente en la población VIH positiva, asociándose a lesiones inflamatorias y neoplasias.

OBJETIVOS

- Generales:
 - ✓ Investigar la presencia de lesiones anorrectales producidas por el papilomavirus humano en una población de pacientes VIH positivos con signo-sintomatología en la región anatómica.

- Específicos:
 - ✓ Determinar la prevalencia de lesiones anorrectales por papilomavirus humano en un grupo de pacientes VIH positivos que consultan por síntomas/signos en la región anal.
 - ✓ Determinar cuáles son las lesiones anorrectales que pudieran relacionarse al VPH.
 - ✓ Correlacionar los genotipos de VPH con las diferentes formas de lesiones macroscópicas sugestivas de VPH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo en base a datos de historias clínicas correspondientes a pacientes VIH positivos asistidos en el Departamento de Patología Anorrectal del Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (CAICI) y Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario "M. H. Zuasnábar" (CEMAR) de la ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina, durante un periodo comprendido entre mayo de 2010 y agosto de 2014, para lo cual se revisaron un total de 112 historias clínicas de las cuales cuarenta cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión.

Fueron pedidos los correspondientes consentimientos informados previo a la revisión de las historias clínicas (Anexo I).

La autora de este trabajo se compromete a mantener la confidencialidad de los datos personales de los pacientes y a no develarlos bajo ninguna circunstancia, acorde a la Ley Nacional de Protección de Datos Personales (N°25.326).

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de infección por VIH (ELISA y Western Blot positivos).
- Asistidos por presentar patología anorrectal o derivados para una evaluación/screening preventivo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 16 años.
- Historia clínica con datos incompletos acorde a los objetivos del trabajo

Las variables analizadas fueron:

Cualitativas:

- Sexo (masculino/femenino/ transexual).
 - Orientación sexual (heterosexual/ homosexual/ transexual).
 - Forma de contagio: sexual, sanguínea o de madre a hijo.
 - Categoría clínica según CDC al momento del diagnóstico del VIH.
 - Esquema antirretroviral.
 - Forma de diagnóstico de VPH.
 - Lesión/es macroscópicas.
 - Antecedente de lesiones.
 - Presencia actual de lesiones.
-

- Informe anoscopía magnificada.
- Anatomía patológica.
- Intervención terapéutica (si hubiera)

Cuantitativas:

Discretas

- Edad.
- Año de diagnóstico.
- Edad al momento del diagnóstico.

Continuas

- Tiempo de tratamiento.
- Valor de Linfocitos CD4+ (Valor absoluto y relativo).
- Carga viral.

Análisis estadísticos:

Los datos obtenidos se procesaron en una base de datos de Microsoft Excel (Versión 2010) para su posterior análisis en el programa estadístico SPSS (Versión 15.0).

Para su análisis se confeccionaron tablas y gráficos y se utilizaron medidas de resumen de tendencia central (media aritmética, mediana, modo) y de dispersión (desvío estándar). También se realizaron técnicas estadísticas descriptivas (distribuciones de frecuencias, porcentajes) e inferenciales (prueba

chi cuadrado). Los resultados se expresaron como media \pm desviación estándar, para un nivel de significación $p < 0,05$.

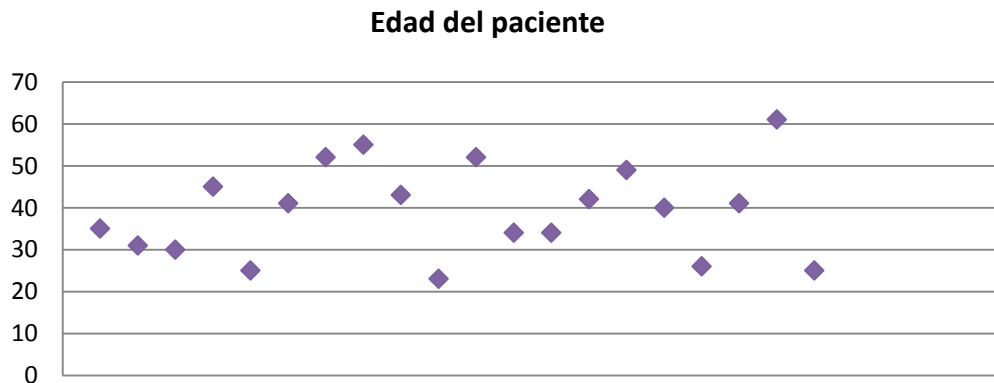
RESULTADOS

Se examinaron 112 historias clínicas de pacientes que consultaron a proctología. Cuarenta pacientes presentaban infección por VIH y cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión. Veinte pacientes presentaron lesiones compatibles con VPH, 14 presentaron fisuras en la región anal; cinco, complicaciones de lesiones hemorroidales y una, lesiones ulceradas compatibles con sífilis.

A continuación se presentan los datos sobre los pacientes que presentaron lesiones compatibles con VPH.

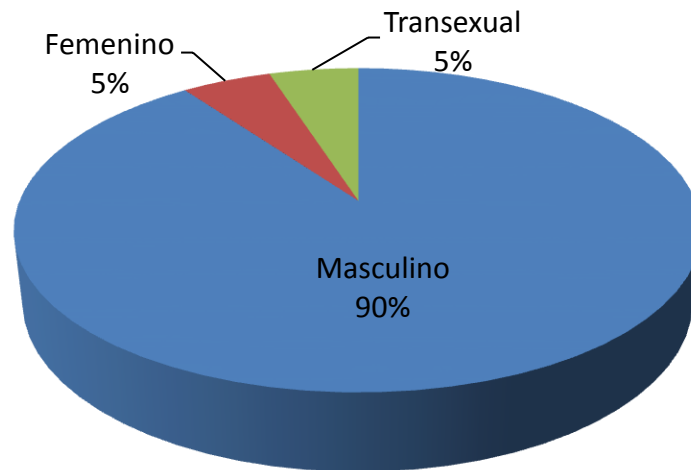
Con respecto a la edad, 9 pacientes tienen una edad menor de 35 años, 7 tienen entre 36 y 50 años y 4, 51 años o más. Se observa que los pacientes que participaron del estudio tienen entre 23 y 61 años. La edad promedio es 39,2 años con un desvío estándar de 10,9 años (*gráfico I*).

Gráfico I: Edad del paciente



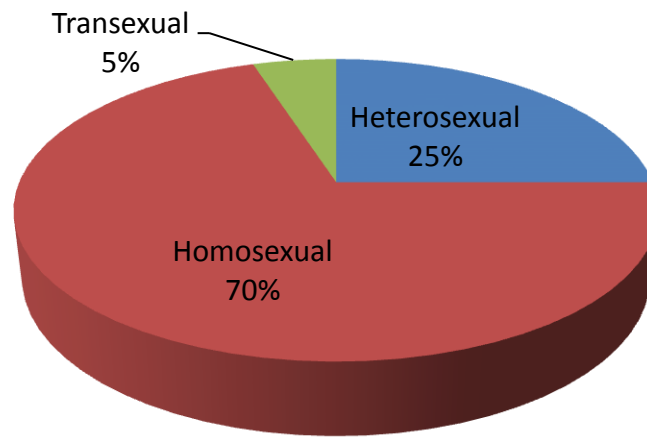
El 90% (18) de la población con VPH corresponde a pacientes de sexo masculino y el 5% (1) restante son mujeres o transexuales respectivamente (*gráfico II*).

Gráfico II: Sexo del paciente



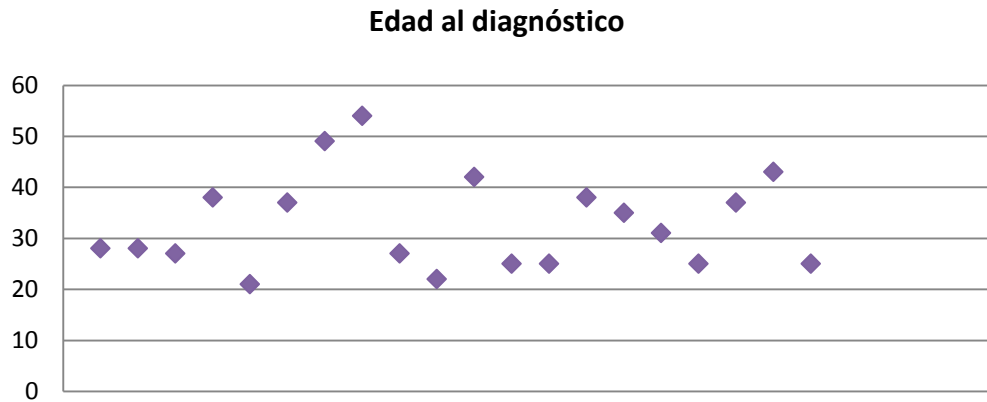
La orientación sexual de la población estudiada se detalla en el *gráfico III*.

Gráfico III: Orientación sexual del paciente



La edad promedio al momento del diagnóstico fue de $32,9 \pm 9,2$ años, con un mínimo de 21 y un máximo de 54 años (*gráfico IV*).

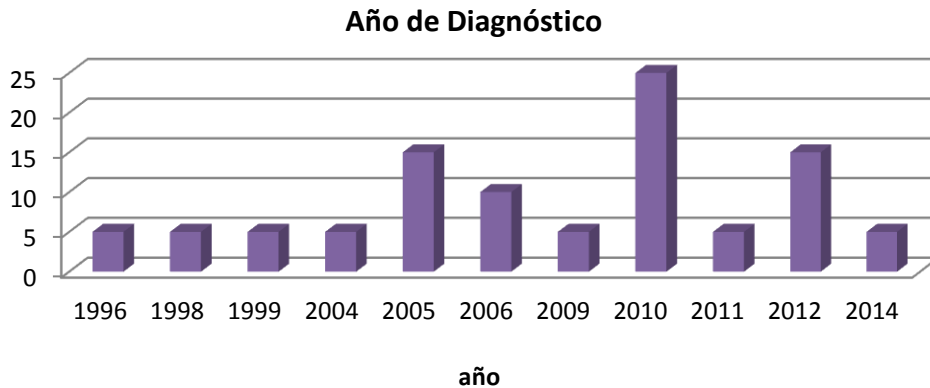
Gráfico IV: Distribución de los años cumplidos al momento del diagnóstico



Del total de pacientes, 5 (25%) fueron diagnosticados en el año 2010, siguiendo en cantidad de diagnósticos/año los años 2005 y 2012 con 3

diagnósticos (15%), el 2006 con 2 (10%), y los restantes con 1 (5%) paciente diagnosticado en cada año respectivamente (*gráfico V*).

Gráfico V: Año de Diagnóstico de VIH



El primer valor absoluto de linfocitos T CD4/mm³ fue registrado en la totalidad de las historias clínicas analizadas (n: 20), siendo el valor promedio de 440,7 ± 282 con un valor mínimo de 12 y un valor máximo de 934. En el *gráfico VI* se observa la distribución de estos valores.

Basándose en el primer valor absoluto de CD4/mm³ y a las manifestaciones clínicas al diagnóstico, cada paciente fue asignado a una categoría según la Clasificación del CDC (*ver Anexo II: Marco Teórico: tabla 1*). Así, el 40% (8) de los pacientes correspondía a la categoría A1, el 35% (7) a A2, el 15% (3) a A3 y el 10% (2) restante a B3; dicha distribución se detalla en el *gráfico VII*.

Gráfico VI: Valor de Linfocitos CD4 al Momento del Diagnóstico

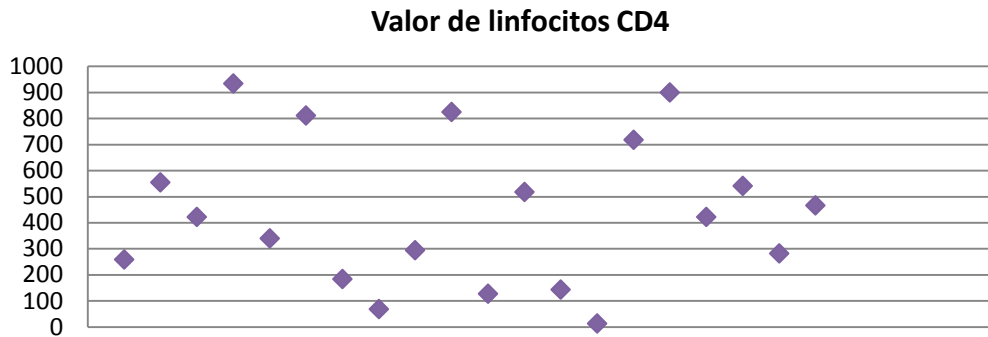
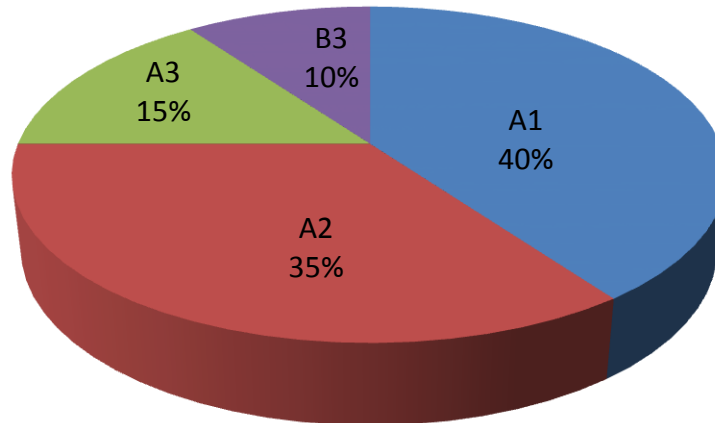


Gráfico VII: Categoría CDC al Momento del Diagnóstico



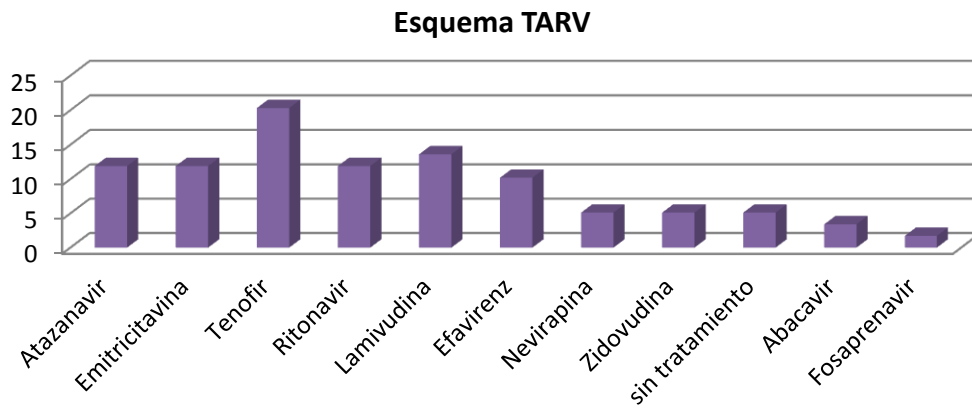
Se observa que un 15% de los pacientes aún no se encuentra bajo tratamiento antirretroviral (TARV) y otro 15% recibe Efavirenz/ Emtricitavina/ Tenofovir mientras que un 10% de los pacientes tuvo los siguientes esquemas: Emtricitavina/ Nevirapina/ Tenofovir, Abacavir/ Lamivudina/ Efavirenz o Atazanavir/ Ritonavir/ Tenofovir/ Lamivudina (*Tabla 1*). Asimismo, si discriminamos cada

droga, vemos que al 20,3% (12) de los pacientes se le recetó Tenofovir; al 13,6% (8) Lamivudina; al 11,9% (7) Atazanavir, Emtricitavina y Ritonavir equitativamente; al 10,2% (6) Efavirenz; el 5,1% (3) toma Nevirapina, Zidovudina o permanece sin tratamiento; 3,4% (2) consume Abacavir y el 1,7% (1) restante esta medicado con Fosaprenavir (*gráfico VIII*).

Tabla 1: Esquema TARV

Esquema TARV	Casos	%
1-Emitricitabina / Nevirapina / Tenofovir	2	10,0%
2-Atazanavir / Lamivudina / Tenofovir	1	5,0%
3-Abacavir / Lamivudina / Efavirenz	2	10,0%
4-Efavirenz / Emtricitabina /Tenofovir	3	15,0%
5-Atazanavir / Ritonavir / Tenofovir / Lamivudina	2	10,0%
6-Tenofovir / Atazanavir / Ritonavir	1	5,0%
7-Zidovudina / Lamivudina / Nevirapina	1	5,0%
8-Atazanavir / Ritonavir / Tenofovir / Zidovudina	1	5,0%
9-Efavirenz / Lamivudina	1	5,0%
10-Atazanavir / Ritonavir / Lamivudina / Zidovudina	1	5,0%
11-Emitricinabina / Tenofovir / Ritonavir / Fosaprenavir	1	5,0%
12-Atazanavir / Ritonavir / Tenofovir / Emtricitabina	1	5,0%
13-Sin tratamiento	3	15,0%
Total	20	100%

Gráfico VIII: Drogas antirretrovirales



Al analizar los meses de tratamiento, en promedio, un paciente tiene 61,1 meses de tratamiento con un desvío estándar de 59,7 meses. La cantidad de meses máximo son 207 meses (*gráfico IX*).

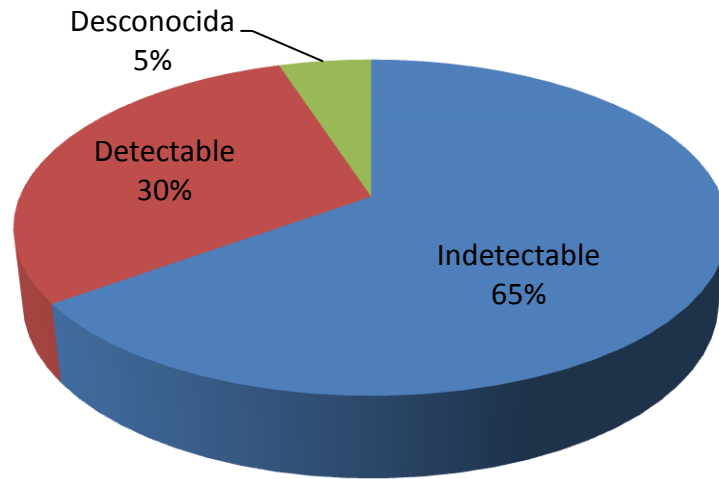
Gráfico IX: Meses de Tratamiento



Al observar la carga viral plasmática (CVP), se concluye que para el 30% (6) de los pacientes es detectable y para el 65% (13) indetectable (entendiéndose por

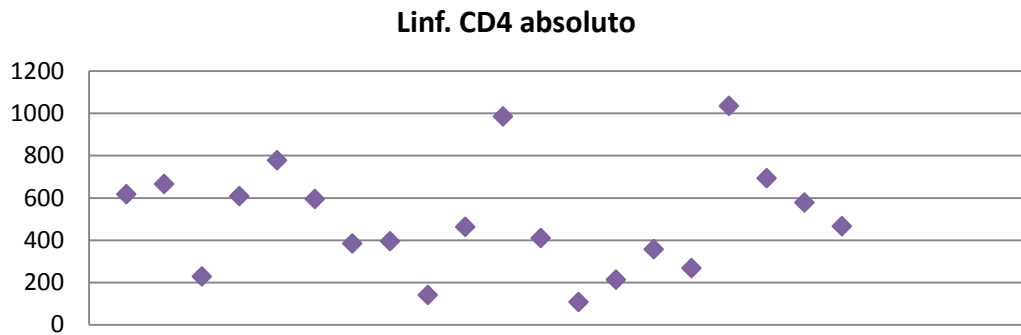
CVP detectable valores >50 e indetectable, <50). Uno de los pacientes tiene carga viral desconocida (*gráfico X*).

Gráfico X: Carga Viral



En los últimos análisis, el valor absoluto de linfocitos T CD4/mm³ de la totalidad de las historias clínicas analizadas tiene un valor promedio de 498,8 ± 256,8 con un valor mínimo de 106 y un valor máximo de 1034. En el *gráfico XI* se observa la distribución de estos valores.

Gráfico XI: Valor de Linfocitos CD4 Absoluto



En el *gráfico XII* se observa que el 80% (16) de los pacientes no tiene antecedentes de lesión, mientras que el 20% (4) restante sí. De éstos, sólo 1 de ellos tiene el antecedente de carcinoma in situ (*gráfico XIII*).

Gráfico XII: Antecedente de Lesión

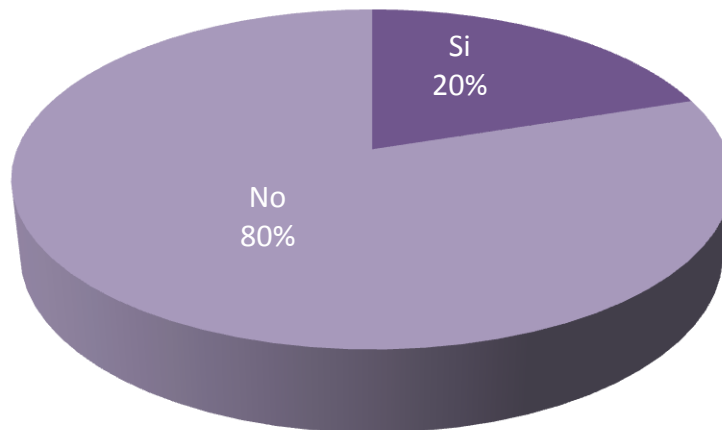
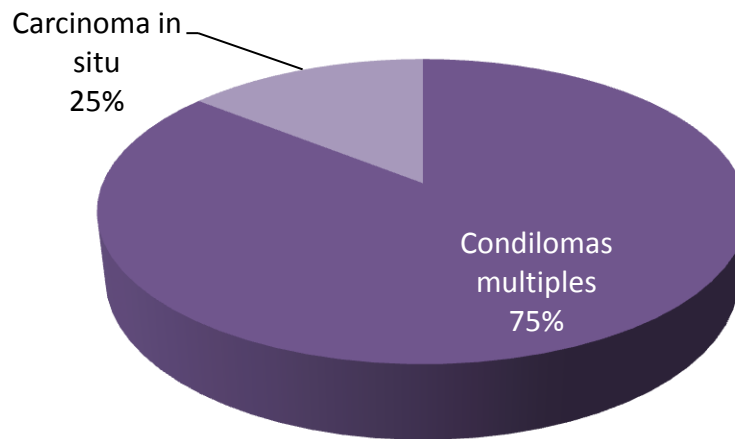


Gráfico XIII: Tipo de Lesión Anterior



Al analizar las lesiones actuales, se observa que el 90% (18) de las personas que participaron del estudio padece alguna lesión; mientras que el 10% (2) restante no (*gráfico XIV*). De dicho porcentaje, 18 pacientes (90%) tienen condilomas múltiples (*gráfico XV*).

Gráfico XIV: Lesiones Actuales

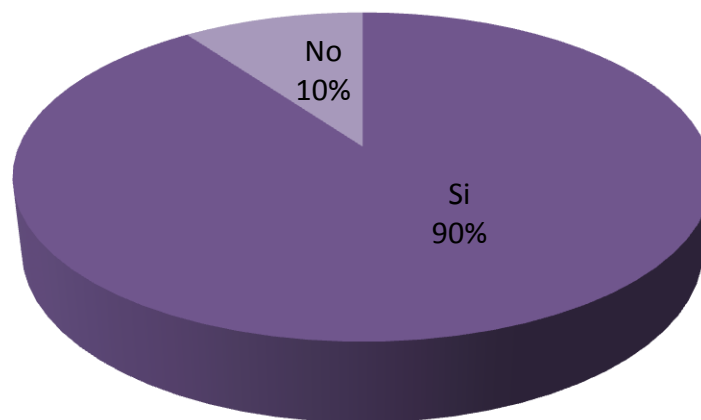
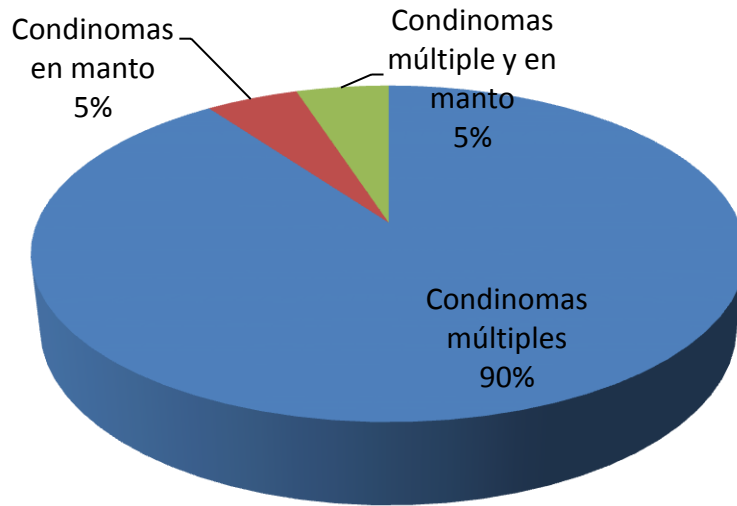
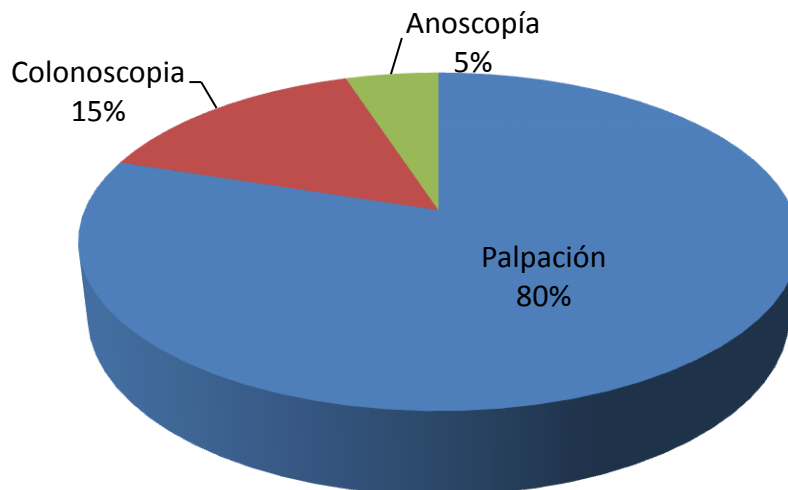


Gráfico XV: Lesión Macroscópica



El gráfico XVI muestra que el 80% de la población estudiada acudió a la consulta luego de palparse la lesión.

Gráfico XVI: Forma de Diagnóstico de VPH



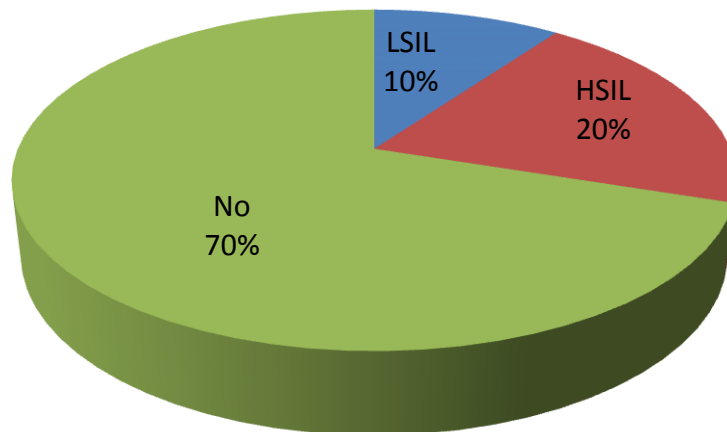
Por su parte, la *tabla 2* muestra el informe de anoscopia magnificada y se observa que la mayoría de los pacientes (65%) posee lesiones acetoblancas positivas (A+) sin signos de displasia.

Tabla2: Informe de Anoscopia Magnificada

		Casos	%
Informe Anoscopia Magnificada	Lesiones acetoblancas positivas (A+) sin signos de displasia	13	65,0%
	Lesiones acetoblancas positivas (A+) con signos de displasia	6	30,0%
	Lesiones acetoblancas positivas (A+) en manto	1	5,0%
	Total	20	100%

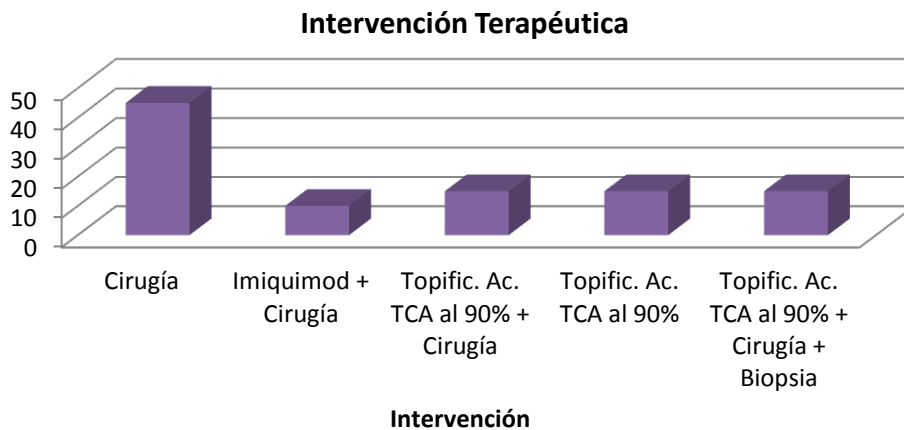
En el siguiente gráfico, se observa que de aquellos pacientes que presentaron lesiones A+ con signos de displasia, 2 (10%) presentaron un grado LSIL y 4 (20%) HSIL. El 70% (14) restante no posee anatomía patológica (*gráfico XVII*).

Gráfico XVII: Anatomía Patológica



De los 20 pacientes estudiados, el 45% de ellos fueron tratados quirúrgicamente luego de confirmarse el diagnóstico de lesiones por VPH mientras que un 40 % recibió tratamiento médico (Imiquimod o Topificación con ácido tricloroacético –TCA- al 90%) previo al tratamiento quirúrgico (*gráfico XVIII*)

Gráfico XVIII: Intervención Terapéutica

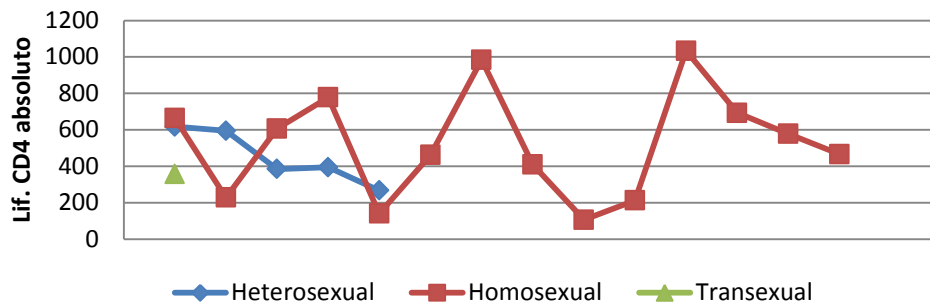


Análisis Bivariado

Al comparar los valores de CD4 según orientación sexual, vemos que los valores de linfocitos CD4 absoluto en los pacientes heterosexuales varían entre 267 y 617, con un valor promedio de 451,2 con un desvío estándar de 149,7.

En cuanto a los pacientes homosexuales, los mismos valores varían entre 106 y 1034. Tienen un valor promedio de $525,9 \pm 293,9$ (*gráfico XIX*).

Gráfico XIX: Valores de Linfocitos CD4 absoluto según Orientación Sexual



Si entrecruzamos la lesión macroscópica con la forma de diagnóstico de HPV, podemos preguntarnos si existe asociación entre ambas variables (*tabla 3*).

Tabla 3: Forma de Diagnóstico HPV según Lesión Macroscópica

		Lesión Macroscópica							
		Condilomas múltiples		Condilomas en manto		Condilomas múltiple y en manto		Total	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Forma de Dx HPV	Palpación	15	83,3%	0	0,0%	1	100%	16	80,0%
	Colonoscopia	3	16,7%	0	0,0%	0	0,0%	3	15,0%
	Anoscopia	0	0,0%	1	100%	0	0,0%	1	5,0%
	Total	18	100%	1	100%	1	100%	20	100%

Test Chi Cuadrado entre Forma de Diagnóstico y Lesión Macroscópica

Hipótesis

H0) La forma de diagnóstico no está asociado con la lesión macroscópica.

H1) La forma de diagnóstico está asociado con la lesión macroscópica.

Test Chi-Cuadrado

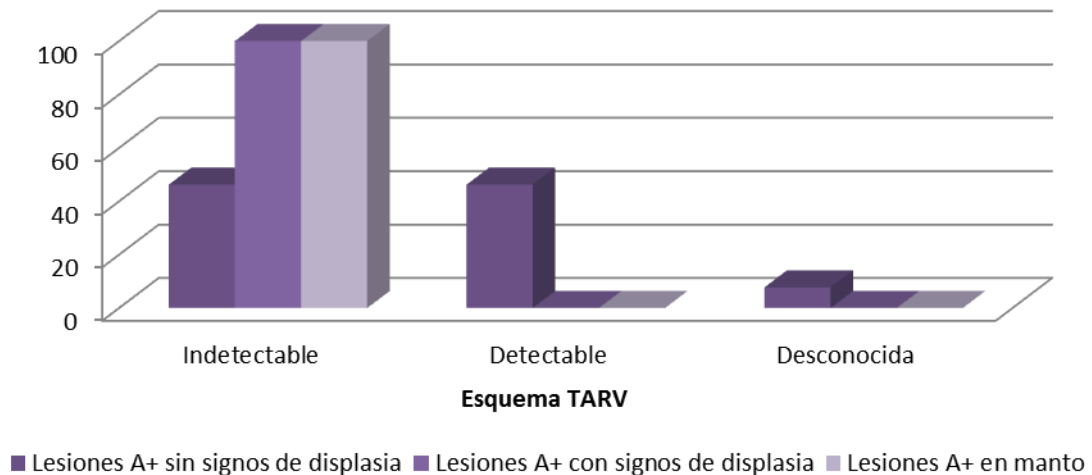
Probabilidad Asociada	0.081
-----------------------	-------

Dado que la probabilidad asociada = 0.081 es mayor que el nivel de significación $\alpha = 0.05$, no se rechaza la hipótesis nula. Por lo tanto, en base a la evidencia muestral la forma de diagnóstico no está asociada con la lesión macroscópica.

Este valor de la probabilidad asociada podría deberse al tamaño de la muestra (n=20).

Por otro lado, al confrontar la carga viral con la anatomía patológica, vemos que aquellos pacientes que tuvieron una lesión con alto grado de displasia (HSIL), el 75% tenía una carga viral detectable (*gráfico XX*).

Gráfico XX: Carga Viral según Grado de Displasia



Asimismo, al analizar los valores de CD4 absoluto en el grupo de pacientes que tuvieron HSIL, se concluye que varía entre 409 y 693, el promedio $543,8 \pm 129,7$. Mientras que los de CD4 relativo varían entre 16,3% y 37,3% con un promedio de 29,1% y un desvío estándar de 11,2% (*tabla 4*).

Tabla 4: Valores de Linfocitos T CD4 según Informe de Anoscopia Magnificada

Informe Anoscopia Magnificada		Mínimo	Máximo	Media	Desvío Estándar
Lesiones acetoblancas positivas (A+) sin signos de displasia	Linf. CD4 absoluto	106	984	437,8	243,3
	Linf. CD4 relativo (%)	9,4	33,7	22,0	9,2
Lesiones acetoblancas positivas (A+) con signos de displasia	Linf. CD4 absoluto	228	778	541,7	198,4
	Linf. CD4 relativo (%)	16,9	38,7	28,0	9,1
Lesiones acetoblancas positivas (A+) en manto	Linf. CD4 absoluto	1034	1034	1034,0	.
	Linf. CD4 relativo (%)	26,8	26,8	26,8	.

Aquí también podemos plantearnos la probabilidad de que exista una relación entre la terapéutica utilizada en cada lesión (*tabla 5*).

Tabla 5: Intervención Terapéutica según Lesión Macroscópica

Intervención Terapéutica	Lesión Macroscópica							
	Condilomas múltiples		Condilomas en manto		Condilomas múltiple y en manto		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Cirugía	9	50,0%	0	0,0%	0	0,0%	9	45,0%
Imiquimod + Cirugía	2	11,1%	0	0,0%	0	0,0%	2	10,0%
Topificación con Ac. TCA al 90% + Cirugía	3	16,7%	0	0,0%	0	0,0%	3	15,0%
Topificación con Ac. TCA al 90%	2	11,1%	1	100%	0	0,0%	3	15,0%
Topificación con Ac. TCA al 90% + Cirugía + Biopsia	2	11,1%	0	0,0%	1	100%	3	15,0%
Total	18	100%	1	100%	1	100%	20	100%

Test Chi Cuadrado entre Intervención Terapéutica y Lesión Macroscópica

Hipótesis

H0) La intervención terapéutica no está asociado con la lesión macroscópica.

H1) La intervención terapéutica está asociado con la lesión macroscópica.

Test Chi-Cuadrado

Probabilidad Asociada	0.420
-----------------------	-------

Dado que la probabilidad asociada = 0.420 es mayor que el nivel de significación $\alpha = 0.05$, no se rechaza la hipótesis nula. Por lo tanto, en base a la evidencia muestral la intervención terapéutica no está asociada con la lesión macroscópica.

DISCUSIÓN

En un trabajo de investigación realizado por González Natera, R y cols. ⁽²⁾ en el servicio de Infectología del Hospital Vargas de la Ciudad de Caracas, México, se evaluaron 40 pacientes HSH infectados con VIH, entre diciembre de 2006 y junio de 2007. El promedio de edad fue inferior al encontrado en esta población: 35.2 años.

La mayoría de la población estudiada en ambas investigaciones se encuentra principalmente en la categoría A, pero, a diferencia de este trabajo, el promedio de CD4 fue de 381,4 células/mm³, dato muy inferior al encontrado en nuestra población. Una cifra muy similar de estos pacientes en ambos estudios estaba en tratamiento antirretroviral. ⁽²⁾

En Italia, Martellotta, F. et al. ⁽⁹⁾ durante el período comprendido entre Julio de 2000 y Marzo de 2010, observaron que el 81,5% de la población estudiada era masculina, datos muy similares a los encontrados en nuestro trabajo. Sin embargo, la cifra de la población homosexual fue muy inferior respecto a la nuestra: 40%.

Además, en el mismo estudio, los autores detectaron que el 43% de los pacientes presentaban una carga viral detectable siendo ésta una cifra superior a la encontrada en nuestra población. Por otro lado, el 60% de los pacientes estudiados en Italia presentaron una categoría CDC entre A1 y A3 al momento del diagnóstico mientras que en nuestro trabajo dicha categoría ocupaba el 90%. ⁽⁹⁾

Otro estudio realizado en Italia por Donà, M. G. et al. ⁽¹⁰⁾ durante el período comprendido entre 2009 – 2011, un total de 346 HSH fueron analizados. La edad promedio fue de 32 años (cifra inferior respecto de nuestra muestra). El 29,8% presentaba lesiones con citología anormal siendo un 13,1% de éstas categorizadas como LSIL, cifra casi similar a la encontrada en nuestros pacientes.

En 2010, Pokomandy de, Alexandra et al. ⁽¹¹⁾, presentaron un trabajo realizado en Canadá entre 2002 – 2005 en el que la edad media fue de 43 años y el 90% de los pacientes estaban en tratamiento antirretroviral. El mismo porcentaje de nuestros pacientes estudiados se encontraban bajo TARV.

En el mismo estudio, el valor promedio de linfocitos T CD4 fue de 380 células/mm³ y el 56% presentaban carga viral indetectable, cifras inferiores a las obtenidas en nuestra población. ⁽¹¹⁾

Mientras que en el estudio de Pokomandy ⁽¹¹⁾ más de la mitad (54%) de los pacientes presentaron lesiones de alto y bajo grado de displasia, en nuestro trabajo sólo se identificaron dichas lesiones en un 30% de la población.

En otro estudio realizado en Miami, Florida, entre 2004 – 2005, Rosa-Cunha, I. et al. ⁽¹²⁾ en el que participaron 518 pacientes, la edad promedio fue de 44 años (cifra superior a la de nuestra población), y donde el 32% eran hombres que tienen sexo con hombres versus un 70% respecto de nuestro estudio.

A su vez, Crum-Cianflone, N. F. et al. ⁽¹³⁾ llevaron a cabo un estudio durante 23 años (1985 – 2008) en 7 estados diferentes de Estados Unidos. La edad promedio de la población estudiada fue de 28 años. La media de CD4 en aquellos pacientes que presentaron signos de displasia o cáncer fue de 375 cél/mm³, dato muy inferior al encontrado en la población abordada en este estudio.

En cuanto al diagnóstico de lesiones por VPH, en un estudio realizado por Alcorn, K. ⁽¹⁴⁾, al 34% de las mujeres analizadas se les diagnosticó lesiones anales mediante anoscopía de alta resolución. El 21% presentó lesiones de bajo grado versus un 13% que presentaron lesiones de alto grado, valores superiores al hallado en esta población.

Para finalizar, algunas de las limitaciones de este trabajo son no haber recolectado los datos de inicio de relaciones sexuales y número de parejas sexuales de cada paciente que hubiesen servido para determinar si en esta población el inicio temprano de actividad sexual y la promiscuidad se relacionan o no con el diagnóstico de VPH anal como sí lo demuestran otros estudios. En segundo lugar faltó determinar los genotipos de VPH involucrados en las lesiones para así correlacionarlos con las diferentes formas de lesiones macroscópicas sugestivas de dicho virus.

CONCLUSIONES

- ✚ La mitad de los pacientes VIH positivos que consultaron a Proctología presentaron lesiones anorrectales compatibles con papilomavirus.
- ✚ El 90 % presentaron condilomas múltiples.
- ✚ La mayoría de las lesiones fueron palpables, lo que implica un diagnóstico tardío.
- ✚ Un 30% de las lesiones presentaron signos de displasia.
- ✚ La mitad de los pacientes tuvieron que recibir tratamiento quirúrgico.
- ✚ La mayoría de los pacientes fueron hombres que tenían sexo con hombres, pero un 25% tenían relaciones sólo heterosexuales.
- ✚ La mayoría de los pacientes estaba en tratamiento antirretroviral con carga viral indetectable.
- ✚ Por este motivo es de suma importancia concientizar a la población a través de distintas estrategias enfatizando la importancia del cumplimiento de la medicación indicada y de las medidas de prevención y detección precoz a los efectos de disminuir la infección por VPH y poder así evitar su progresión. Asimismo, sigue siendo necesario informar a la comunidad médica sobre las características clínicas/epidemiológicas de la infección, para estimular el diagnóstico anticipado de la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cataño Correa, J. C.; *“Cáncer anal en la era del VIH: papel de la citología anal”*; Iatreia; 2004; 17 (4): 396-403.
2. González Natera, R; Saravia Molina, V.; Comegna J. M.; *“Genotipificación de la infección por el virus del papiloma humano en pacientes hombres con virus de inmunodeficiencia humana que tienen sexo con hombres”*; Med Interna; 2008; 24 (1); Pág. 22 – 32.
3. Michaan, M. G, Contarelli, J. M; *“Infecciones de transmisión sexual”*; En: Cecchini, E.; González Ayala, S. E.; *“Infectología y Enfermedades Infecciosas”*; 1º edición; Argentina; Ediciones Journal; 2008; Cap. 31. Pág. 209 – 229.
4. Levine, A.M.; *“Non-AIDS-Defining Cancers in the Era of HAART: Anal Dysplasia”*. HIV/AIDS Annual Update 2008; Clinical Care Options.
5. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, et al.; *“Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003”*; Ann Intern Med. 2008; 148: 728-736.
6. Severini A.; *“Anal intraepithelial neoplasia in men living with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy”*; CID 2011; 52 (9):1182-1183.
7. Pinzone, M.R. et al.; *“Non-AIDS-defining cancers among HIV-infected people”*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012; 16(10):1377-88.

8. Baranoski, A. S.; *“Risk factors for abnormal anal cytology over time in HIV-infected women”*. American Journal Obstetrics and Gynecology 2012; 207(107): 1-8.
 9. Martellotta, F. et al.; *“Clinical presentation and outcome of squamous cell carcinoma of the anus in HIV-infected patients in the HAART-era: a GICAT experience”*; European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2012; 16(9):1283-1291.
 10. Donà, M. G. et al. *“Anal cytological abnormalities and epidemiological correlates among men who have sex with men at risk for HIV-1 infection”*; BMC Cancer 2012; 12(476): 1-8.
 11. Pokomandy de, Alexandra et al.; *“HAART and Progression to High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in Men Who Have Sex with Men and Are Infected with HIV”*; Clinical Infectious Diseases 2011; 52(9): 1174 – 1181.
 12. Rosa-Cunha, I. et al.; *“Addressing Anal Health in the HIV Primary Care Setting: A Disappointing Reality”*; Aids Patient Care and STDs 2010; 24(9): 533-538.
 13. Crum-Cianflone, N. F. et al.; *“Anal Cancers among HIV-Infected Persons: HAART Is Not Slowing Rising Incidence”*; AIDS 2010; 24(4): 535-543.
 14. Alcorn, K.; *“Anal cancer screening may be appropriate for all women with HIV, French researchers suggest”*; NAM Publications; Published: 17 October 2013; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/anal-cancer-screening-may-be->
-

appropriate-for-all-women-with-hiv-french-researchers-
suggest/page/2781539/. Consultada el 18/12/13

ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La alumna Weisburd, Ma. Florencia de la Carrera de Medicina de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana, Sede Regional Rosario lleva a cabo el proyecto de investigación: “Lesiones anorrectales por papilomavirus humano en pacientes VIH positivos”, al cual fui invitado/a a participar permitiendo la revisión de mi historia clínica.

Se me explicó que mi participación es voluntaria y que toda la información personal obtenida para este estudio será estrictamente confidencial, conforme a la ley de protección de los datos personales N° 25326.

Por el presente, presto mi consentimiento para la revisión de mi Historia Clínica en los términos precedentes.

Rosario,.....de.....de 2014

.....

Firma

.....

Aclaración

.....

D.N.I

ANEXO II

MARCO TEÓRICO

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)/SIDA

El SIDA fue identificado por primera vez en Estados Unidos en el verano de 1981. ⁽¹⁾ Más de una docena de infecciones oportunistas y diversos cánceres se consideraron indicadores suficientemente específicos de la inmunodeficiencia subyacente y se los incorporó en la definición inicial de “caso de SIDA” en 1982. ⁽²⁾

En 1983 se aisló el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatías linfáticas y en 1984 se demostró claramente que dicho virus era el agente causal del SIDA. ⁽¹⁾

La definición se amplió en 1987 y luego en 1993 para incluir más enfermedades indicadoras y establecer las pruebas serológicas que determinan infección. Además, se consideraba como caso de SIDA toda persona infectada por el VIH que presentara una cifra de linfocitos CD4+ < 200/mm³, independientemente de su estado clínico. ⁽²⁾

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es miembro de la familia *Retroviridae*, actualmente agrupado dentro del género *Lentivirus*. ⁽²⁾

El VIH/SIDA es una enfermedad infectocontagiosa, producida por el HIV de evolución crónica y de comienzo agudo o asintomático que genera una disfunción

progresiva e irreversible de la inmunidad, la cual predispone a padecer infecciones y enfermedades proliferativas malignas. ⁽³⁾

Existen dos tipos del VIH, el VIH-1 y el VIH-2. Si bien ambos se asocian al SIDA, el VIH-1 se encuentra ampliamente difundido en todo el mundo mientras que el VIH-2 se presenta como endémico en la región de África occidental. ⁽²⁾

Otra característica importante que presentan las infecciones por el lentivirus es su persistencia, relacionada principalmente con la incapacidad de la respuesta inmunológica para erradicar al virus o prevenir su continua diseminación en el organismo. ⁽²⁾

Esta enfermedad se transmite generalmente por tres vías: sanguínea (transfusiones, injurias con elementos corto-punzantes o compartiendo los elementos para consumo de drogas endovenosas), vertical (durante el embarazo, parto o lactancia) y sexual (por relaciones anales, vaginales u orales). Esta última da cuenta de más del 75% de las infecciones mundiales. ⁽⁴⁾ Sin embargo, el virus ha sido aislado de sangre, semen, secreciones vaginales y leche materna, que son los líquidos infectantes; pero también se lo ha identificado en tejido nervioso, piel, pulmones, bazo, hígado, médula ósea, ganglios linfáticos, LCR, saliva y lágrimas. ⁽³⁾

Desde el punto de vista clínico, el curso clásico de la infección por VIH-1 consiste en la infección primaria, con síndrome retroviral agudo o sin él, el período clínico de latencia y la enfermedad clínicamente evidenciable debida a la

inmunodeficiencia (SIDA). Desde el momento en que el paciente se infecta, el virus prolifera de manera continua aunque a velocidades diferentes según el estadio evolutivo. Se distinguen entonces 3 fases:

- Fase aguda o síndrome retroviral aguda: de semanas de duración donde el virus se disemina e invade tejidos y órganos, en especial los ganglios. Durante esta fase el paciente puede permanecer asintomático o presentar un síndrome mononucleósico caracterizado por fiebre, adenopatías generalizadas, enantema facial y, en ocasiones, un exantema morbiliforme transitorio, entre otros signos y síntomas. También se acompaña de niveles elevados de carga viral y una importante caída en el recuento de linfocitos T CD4+ circulantes por lo que es posible que se presenten enfermedades oportunistas. Al laboratorio podemos encontrar una linfopenia marcada, con depleción de linfocitos T y linfocitos atípicos en sangre periférica.

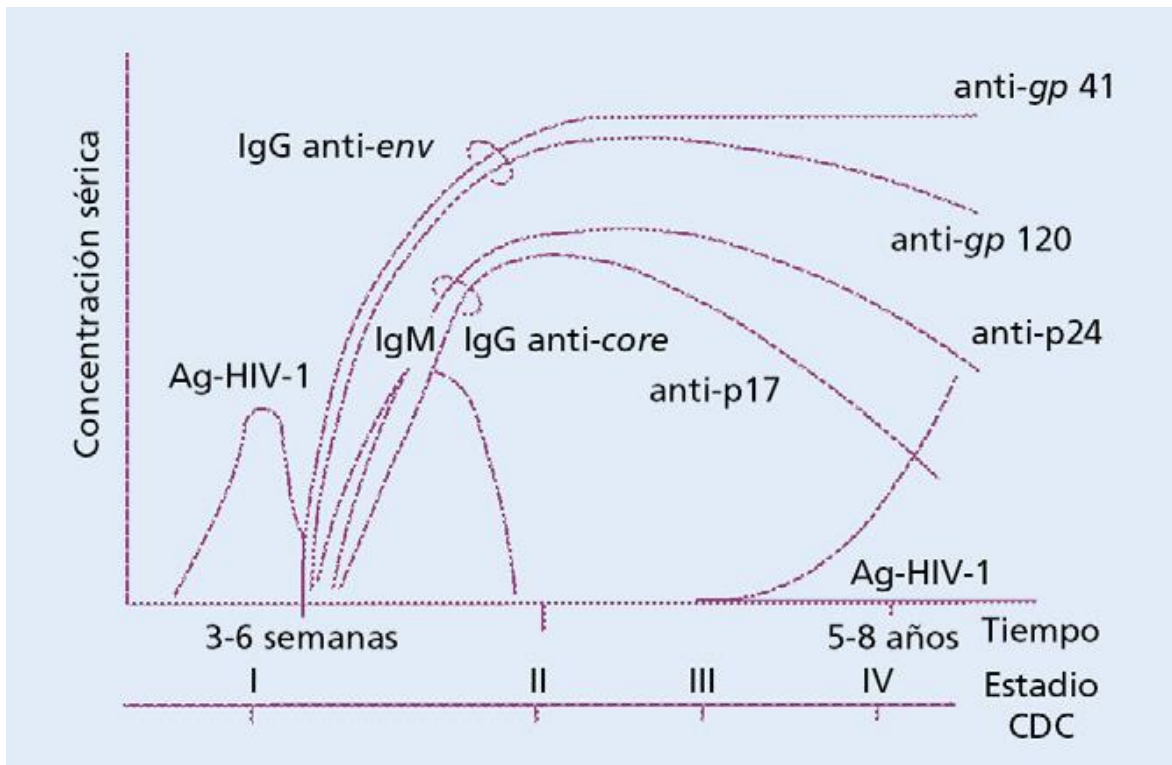
Uno a tres meses después del inicio de los síntomas aparece una respuesta de anticuerpos específica contra el VIH-1, coincidente con una declinación significativa de los niveles de carga viral, desaparición del antígeno p24 y recuperación parcial de los linfocitos T CD4+.

Es aquí, en esta fase, donde podemos encontrar el denominado “período ventana” o pre serológico donde la detección de anticuerpos por serología es negativa. ⁽³⁾

- Fase intermedia o crónica: con replicación viral activa aunque a velocidad baja, cambios patológicos mínimos y varios años de duración. En casi todos los pacientes es posible detectar y cuantificar la carga viral. Este nivel de equilibrio tiene valor pronóstico, es estable durante períodos discretos de tiempo y es muy variable de un individuo a otro. Los pacientes suelen estar asintomáticos, con o sin adenopatías, y pueden presentar trombocitopenia (sobre todo en los drogadictos) o trastornos neurológicos centrales o periféricos. La carga viral y, en mayor medida, la cifra de linfocitos CD4 son los mejores marcadores pronósticos de progresión clínica y mortalidad si no se efectúan intervenciones terapéuticas. El propio VIH o con mayor probabilidad la hiperactivación crónica del sistema inmunitario y la inflamación crónica es probablemente responsable de que se aceleren procesos fisiopatológicos asociados al envejecimiento, como el deterioro cognitivo, la arteriosclerosis o un incremento de determinados tipos de neoplasias.⁽⁵⁾

En consecuencia, queda claro que si bien hay un período de latencia, se trata de un acontecimiento clínico y no virológico.⁽³⁾

- Fase final o de crisis: que clínicamente corresponde al denominado síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) propiamente dicho, con una duración de meses a años de acuerdo con la respuesta al tratamiento.
-



Evolución de los marcadores serológicos de la carga viral de la infección por el HIV-1 a lo largo del tiempo. CDC: *Centers for Disease Control*. (Adaptada de V. Soriano.)⁽⁵⁾

Sistema de clasificación de casos

La clasificación de los CDC (Centers for Disease Control) revisada en 1993 evalúa la severidad de la infección por VIH mediante la cifra de linfocitos T CD4 y la presencia de complicaciones clínicas asociadas al VIH (**tabla 1**). Según esta, la definición de SIDA incluye todos aquellos individuos VIH (+) con recuentos de CD4 menores a $200/\text{mm}^3$ (o porcentajes de CD4 menores al 14%) así como aquellos con ciertas complicaciones características asociadas al VIH.⁽⁶⁾

Tabla 1: Clasificación CDC de la Infección por HIV para adultos y adolescentes

Categoría según la cifra de Linfocitos CD4	Categorías Clínicas		
	A Infección aguda Infección asintomática o LGP	B Infección sintomática no A o C	C Condiciones indicadoras de SIDA
(1) >500 cel./mm ³	A1	B1	C1
(2) 200-499/mm ³	A2	B2	C2
(3) < 200/mm ³	A3	B3	C3

LGP: Linfadenopatía Generalizada Persistente

Categoría A: Se incluye a los pacientes con primoinfección, asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas. ⁽⁶⁾

Categoría B: Se incluye a los pacientes que presenten o hayan presentado síntomas debido a enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH o cuyo manejo y tratamiento puedan verse complicados debido a la presencia de la infección por el VIH (pero sin limitarse a éstos). ⁽⁶⁾

- angiomatosis bacilar,

- candidiasis orofaríngea,
- candidiasis vulvovaginal persistente o poco respondedora a la terapéutica,
- displasia cervical moderada a severa,
- carcinoma cervical in situ,
- síntomas constitucionales como fiebre mayor o igual a 38,5 ° o diarrea por más de un mes,
- leucoplasia oral vellosa,
- púrpura trombocitopénica idiopática,
- listeriosis,
- enfermedad inflamatoria pélvica,
- neuropatía periférica.⁽⁷⁾

Categoría C: se incluye a los pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las enfermedades marcadoras de SIDA:

- Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
 - Candidiasis esofágica
 - Carcinoma de cérvix invasivo
 - Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
 - Criptococosis extrapulmonar
 - Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes
-

- Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a un mes
 - Retinitis por citomegalovirus
 - Encefalopatía por VIH
 - Infección por virus del herpes simple (VHS) que cause una úlcera mucocutánea de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de un mes de edad.
 - Histoplasmosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares)
 - Isosporidiasis crónica (> 1 mes)
 - Sarcoma de Kaposi
 - Linfoma de Burkitt o equivalente
 - Linfoma inmunoblástico o equivalente
 - Linfoma cerebral primario
 - Infección por *M. avium-intracellulare* o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar
 - Tuberculosis pulmonar
 - Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
 - Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
 - Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
 - Neumonía recurrente
-

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Sepsis recurrente por especies de Salmonella diferentes de S. tiphy
- Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de un mes de edad
- Wasting syndrome. ⁽⁷⁾

Por lo ya expuesto, los pacientes incluidos en las categorías C1, C2, C3, A3, y B3 se consideran afectados de SIDA.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por el virus del VIH se basa en las manifestaciones clínicas, la epidemiología y las pruebas de laboratorio. ⁽³⁾

Actualmente los métodos de laboratorio diagnóstico de infección por VIH para mayores de 13 años son:

- ✓ Repetidos test reactivos para anticuerpos del VIH a través de una Enzimoimmunoensayo (ELISA) y confirmación de la especificidad de reactividad de los anticuerpos frente a los antígenos del virus mediante Western Blot. Este último demuestra la existencia de varias bandas de proteínas producidas contra el virus como la p24, pg41 o gp120 y 160. ^(4, 7)
- ✓ Detección de antígeno viral (Antigenemia p24 por ELISA). ⁽⁸⁾
- ✓ Determinación de ADN proviral o ARN plasmático por Reacción en Cadena de la Polimerasa (RT-PCR). ⁽⁸⁾

Complicaciones

Se deben a la inmunodeficiencia producida por la agresión del VIH. Pueden ser de causa infecciosa o enfermedades proliferativas malignas que asientan en distintos órganos, aparatos o sistemas. ⁽³⁾

❖ *Virus del papiloma humano (VPH)*

Las verrugas anogenitales o condilomas acuminados son pápulas hiperqueratósicas producidas por diferentes serotipos de este virus (6, 11, 16 y 18 son las más comunes). Se trata de una infección de transmisión sexual (ITS), con alta prevalencia global en la población VIH positiva que alcanza el 17% pero asciende al 40% entre los homosexuales infectados quienes presentan alta incidencia de lesiones perianales o intranales. Actualmente se acepta que las lesiones anogenitales causadas por serotipos oncogénicos del VPH, especialmente los tipos 16 y 18, se asocian con un riesgo incrementado de desarrollo de carcinoma anal, entre otros. Estos serotipos también se relacionan con la aparición de lesiones como la papulosis bowenoide y la enfermedad de Bowen, consideradas en la actualidad como neoplasias intraepiteliales anales. VPH 16 y 18 tienen capacidad de inmortalizarse en los queratinocitos a partir de inducir una “down regulation” de los genes tumorales supresores p53 y pRB.

Los pacientes con lesiones causadas por estos serotipos deben ser controlados estrictamente con examen proctológico, Papanicolau, y de ser necesario, se realizará biopsia e histopatología.

A diferencia del efecto beneficioso del TARV en la reducción de la incidencia de Sarcoma de Kaposi (SK) y algunos linfomas, este efecto no se aprecia en relación con el carcinoma anal cuya incidencia está en aumento en la población infectada por el retrovirus. ⁽²⁾

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

Los condilomas acuminados o verrugas genitales tienen como agente etiológico el *papilomavirus humano* (VPH).

Los virus del papiloma humano (VPH) infectan selectivamente el epitelio de la piel y las mucosas. Estas infecciones pueden ser sintomáticas, producir verrugas o asociarse con diversas neoplasias, benignas y malignas. ⁽¹⁾

Patogenia

El periodo de incubación de la enfermedad por el VPH suele ser de tres o cuatro meses, con un rango que va de un mes a dos años. Todos los tipos de epitelio escamoso se pueden infectar por el VPH y el aspecto macroscópico e histológico de las lesiones varían según la localización y el tipo de virus. ⁽¹⁾

Los VPH infectan el tejido epitelial del tracto anogenital, aunque también pueden producir lesiones en el tracto superior aerodigestivo (cavidad oral, faringe y laringe) y el tejido epitelial cutáneo. La infección anogenital se localiza fundamentalmente en una delgada región del epitelio conocida como zona de transición, localizada tanto en cérvix como en el canal anal, y que limita el tejido epitelial columnar y el tejido epitelial escamoso. La infección tiene lugar por contacto directo con una fuente de virus infeccioso y se facilita mucho cuando existen abrasiones en el punto de contacto. ⁽⁵⁾

La replicación de los VPH sólo comienza en células capaces de dividirse, por lo que es obligado que estos virus alcancen las células basales para que se desarrolle una lesión. La consecuencia característica de la infección es la proliferación celular y la aparición de verrugas en el punto de inoculación. Algunos tipos de VPH, muy especialmente los tipos 16 y 18, son capaces de inducir transformación oncogénica y están implicados en la producción de tumores malignos. ⁽⁵⁾

Etiología

Los VPH pertenecen a la familia Papilloma viridae. Los tipos de VPH oncógenos pueden inmortalizarlos queratinocitos humanos y se ha localizado esta actividad en productos de los genes precoces E6 y E7. La proteína E6 regula la degradación de la proteína p53 supresora de tumores y la proteína E7 une el

producto génico del retinoblastoma y las proteínas relacionadas. Las proteínas E1 y E2 regulan la replicación del ADN vírico y la expresión de los genes. ⁽¹⁾

La comparación de las secuencias de nucleótidos de las regiones del genoma que codifican por las proteínas E6, E7 y L1 permite diferenciar más de 120 tipos distintos de VPH. Los VPH se incluyen en cinco de los 29 géneros descritos de papilomavirus (Alfa, Beta, Gamma, Mu y Nu), y aproximadamente el 90% de los tipos caracterizados están incluidos en los géneros Alfa y Beta. El género Alfa incluye el mayor número de tipos, que infectan tanto el epitelio cutáneo, para causar verrugas comunes, como el epitelio mucoso del tracto anogenital. El género Beta incluye tipos que provocan lesiones subclínicas o infecciones latentes y pueden tener importancia clínica en individuos inmunodeprimidos ⁽⁵⁾

Epidemiología

Las verrugas genitales son casi exclusivas de la población sexualmente activa. La infección anogenital por VPH es la más frecuente de las infecciones de transmisión sexual. ⁽⁵⁾

El factor más documentado para la adquisición de infección por VPH es el número de parejas sexuales. Otros posibles factores de riesgo son el inicio temprano de las relaciones sexuales, el consumo de tabaco y la ausencia del uso del preservativo. ⁽⁵⁾

A diferencia de lo que ocurre con la infección cervical por VPH en las mujeres, los datos de prevalencia de la infección anal por VPH en varones son escasos, y los estudios se han realizado fundamentalmente en sujetos que practican sexo con otros (HSH) infectados por VIH-1. Los datos de prevalencia de infección anal por HPV en HSH infectados por VIH-1 oscilan entre el 72% y el 92%, mientras que en HSH no infectados por VIH-1 está comprendida entre el 57% y el 66%.⁽⁵⁾

Los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70,72, 81 y CP6108 son considerados de bajo riesgo; los tipos 26, 53, 66,68, 73 y 82, de probable alto riesgo; por último, los tipos 16, 18, 31, 33,35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 se consideran de alto riesgo oncogénico.⁽⁵⁾

Entre los cánceres relacionados con la infección por VPH se encuentran los cánceres de cérvix, vulva, vagina, pene, ano y cavidad oral y orofaringe. La infección por un tipo de VPH oncogénico es la causa necesaria para su desarrollo.⁽⁵⁾

El cáncer anal es un cáncer poco frecuente en la población general, pero su incidencia se ha incrementado en los últimos años. La incidencia en los HSH infectados por VIH-1 es más elevada, con valores similares a las tasas de cáncer cervical antes de la implantación del cribado de la displasia cervical. Además, el cáncer anal es dos veces más frecuente en HSH VIH-1 positivos, que en HSH VIH-1 negativos.⁽⁵⁾

Diagnóstico

El examen citológico según la técnica Papanicolau se considera todavía el método de elección para la detección precoz de lesiones cervicales/anales preinvasoras, ya que es un método de diagnóstico sencillo y eficaz. El diagnóstico etiológico sólo puede realizarse mediante técnicas de detección y caracterización del genoma de los VPH, ya que estos virus no pueden ser cultivados y los métodos de detección de antígenos en tejido carecen de sensibilidad suficiente. Los métodos de detección y caracterización de VPH están basados fundamentalmente en métodos de amplificación de señal o de amplificación de secuencias diana (PCR convencional o en tiempo real). ⁽⁵⁾

El método de captura de híbridos consiste en la amplificación de señal y es el único aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*, EE. UU.) en la actualidad para la detección del genoma de VPH de alto riesgo. ⁽⁵⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison, T. R y cols.; *“Principios de Medicina Interna”*; 17^o edición; México; Ed. Mc Graw Hill; 2009; Vol. 1; Cap. 178; Pág. 1117 – 1119 y Cap. 182; Pág. 1137 – 1203.
 2. Cecchini, E.; González Ayala, S. E.; *“Infectología y Enfermedades Infecciosas”*; 1^a edición; Argentina; Ediciones Journal; 2008.
 3. Corti, M. E; Benetucci, J. A.; Palmieri, O. J; *“Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA)”*; En: Palmieri, O. J.; *“Enfermedades Infecciosas”*; 2^o edición; Buenos Aires; Ed. McGraw Hill; 2005; Cap. 41; Pág. 359 – 411.
 4. Lupo, Sergio y cols.; *“Clínica y Terapéutica de la infección por VIH y SIDA”*; 1^o edición; Rosario; UNR; 2003.
 5. Farreras; Rozman y cols.; *“Medicina Interna”*; 17^o edición; España; Ed. Elsevier; 2012.
 6. U.S. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration; *“Guide for HIV/AIDS Clinical Care”*; HIV/AIDS Bureau; January 2011.
 7. Castro, K.G., Ward, J.W., Slutsker, L., Buehler, J.W., Jaffe, H.W., Berkelman, R.L.; *“1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adult”*; National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS.
-

8. Sosa Estani, S., Weissenbacher, M.; “*Epidemiología del HIV. Consenso Argentino. Coinfección HIV-HCV 2005*”; Servicio de Gastroenterología del Hospital San Martín; La Plata-Argentina; 2005.

BIBLIOGRAFÍA ADICIONAL CONSULTADA

- Alcorn, K.; *“Anal screening detects pre-cancer changes well in gay men with HIV”*; NAM Publications; Published: 02 April 2007; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/anal-screening-detects-pre-cancer-changes-well-in-gay-men-with-hiv/page/1426848/>. Consultada el 18/12/13,
 - Ballesteros Martín, J.; *“Enfermedades de transmisión sexual: actualización de su abordaje”*; Sistema Nacional de Salud; 2007; 3 (2); Pág. 39 – 54.
 - Blanco-González, O. A y cols.; *“Detección y tipificación de papilomavirus humano en lesiones condilomatosas anogenitales de hombres cubanos seropositivos al VIH-1”*. Rev Biomed 2011; 22(1): 21-30.
 - Boston, M. A.; Hoffmann, Rockstroh et al.; *“HIV 2012/2013”*; MedizinFokusVerlag; 2012; Se puede obtener en <http://hivbook.files.wordpress.com/2011/10/hivbook-2012.pdf>. Consultada el 19/12/13.
 - Carneiro Pereira, A. C. et al.; *“Diagnostic Methods for Prevention of Anal Cancer and Characteristics of Anal Lesions Caused by HPV in Men with HIV/AIDS”*. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2008; 12(4):293-299.
 - Carter, M.; *“Anal cancer bad news for HIV-positive gay men even in HAART era, but incidence is rare”*; NAM Publications; Published: 19 January 2004; Se
-

puede obtener en <http://www.aidsmap.com/anal-cancer-bad-news-for-hiv-positive-gay-men-even-in-haart-era-but-incidence-is-rare/page/1417297/>.

Consultada el 18/12/13.

- Carter, M.; *“Anal cytology tests useful for detecting pre-cancerous cell changes in patients with HIV”*; NAM Publications; Published: 18 January 2010; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/anal-cytology-tests-useful-for-detecting-pre-cancerous-cell-changes-in-patients-with-hiv/page/1437475/>. Consultada el 18/12/13.
 - Carter, M.; *“Anal Pap screening is feasible in routine HIV care”*; NAM Publications; Published: 22 April 2011; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/anal-pap-screening-is-feasible-in-routine-hiv-care/page/1768551/>. Consultada el 18/12/13.
 - Carter, M.; *“Increased risk of anal cancer for all groups with HIV”*; NAM Publications; Published: 08 February 2012; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/increased-risk-of-anal-cancer-for-all-groups-with-hiv/page/2234922/>. Consultada el 18/12/13.
 - Carter, M.; *“Pre-cancerous cell changes sometimes 'hidden' in anal warts of gay men”*; NAM Publications; Published: 08 June 2010; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/pre-cancerous-cell-changes-sometimes-hidden-in-anal-warts-of-gay-men/page/1439014/>. Consultada el 18/12/13.
-

- Carter, M.; “*US research shows that HPV vaccination could prevent pre-cancerous anal cell changes in HIV-positive gay men*”; NAM Publications; Published: 03 January 2013; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/us-research-shows-that-hpv-vaccination-could-prevent-pre-cancerous-anal-cell-changes-in-hiv-positive-gay-men/page/2561508/>. Consultada el 18/12/13.
- Carter, M.; “*Viral load above 200 and anal coinfections increase anal cancer risk for people with HIV*”; NAM Publications; Published: 29 July 2004; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/Viral-load-above-200-and-anal-coinfections-increase-anal-cancer-risk-for-people-with-HIV/page/1418609/>. Consultada el 18/12/13
- Carvajal Balaguera, J. y cols.; “*Condiloma acuminado gigante inguinal y perineal: cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento*”; Mapfre Medicina 2006; 17(2): 144-150.
- Casariego, Z.; Micinquevich, S.; Gómez, M. A.; “*Infección por papiloma virus (HPV) en “carcinoma in situ” en un paciente con sida: a propósito de un caso clínico*”. Medicina Oral; 2002; 7 (2); Pág. 84-88.
- Chaturvedi, A. K., Madeleine, M. M., Biggar, R. J., Engels, E. A.; “*Risk of Human Papillomavirus–Associated Cancers Among Persons With AIDS*”. Journal of the National Cancer Institute 2009; 101(16): 1120-1130.
- Christopher Gadd. “*Large US study confirms increase in rate of anal cancer*”. NAM Publications; Published: 01 December 2005; Se puede obtener en

<http://www.aidsmap.com/large-us-study-confirms-increase-in-rate-of-anal-cancer/page/1422452/>. Consultada el 18/12/13.

- Dawson, R.; *“IAS: Aging with HIV - are cancer, heart disease, dementia the new challenges?”*; NAM Publications; Published: 30 July 2007; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/ias-aging-with-hiv-are-cancer-heart-disease-dementia-the-new-challenges/page/1428047/>. Consultada el 18/12/13.
- Engels E.A. *“Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected persons: etiologic puzzles, epidemiologic perils, prevention opportunities”*; Division of Cancer Epidemiology and Genetics 2009; 23(8): 875-885.
- Fuente Díez de la, E., Mira, L. M.; *“Las 47 preguntas sobre el virus del papiloma humano, VPH”*; Med. segur. trab. 2008; 54(212).
- Highleyman, L.; *“Anal cancer increases in French HIV cohort, despite use of antiretroviral therapy”*; NAM Publications; Published: 17 August 2006; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/anal-cancer-increases-in-french-hiv-cohort-despite-use-of-antiretroviral-therapy/page/1424667/>. Consultada el 18/12/13.
- Highleyman, L.; *“Progression of anal neoplasia is common among gay men with HIV”*; NAM Publications; Published: 13 September 2012; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/progression-of-anal-neoplasia-is-common-among-gay-men-with-hiv/page/2514904/>. Consultada el 18/12/13.

- La Rosa, L. y cols.; *“Screening de cáncer de ano”*; Se puede obtener en <http://coloproctologia.com.ar/biblioteca/cancerano/screening.pdf>.
Consultada el 12/12/13.
 - Legge, A.; *“Further evidence that HIV-positive men have higher rates of anal cancer”*; NAM Publications; Published: 30 July 2008; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/further-evidence-that-hiv-positive-men-have-higher-rates-of-anal-cancer/page/1431015/>. Consultada el 18/12/13.
 - Marin-Muller, C. et al. *“Current understanding and potential immunotherapy for HIV-associated squamous cell carcinoma of the anus (SCCA)”*; World J Surg 2009; 33(4): 653-660.
 - OMS; *“10 datos sobre el VIH/SIDA”*; Noviembre 2013. Se puede obtener en <http://www.who.int/features/factfiles/hiv/es/index.html>. Consultada el 10/12/13
 - Palefsky J.M; *“Anal cancer prevention in HIV-positive men and women”*; CurrOpinOncol 2009; 21(5): 433-438.
 - Palefsky, J et al.; *“Human Papillomavirus Infection in HIV-infected Persons”*. Top HIV Med 2007; 15(4): 130-133.
 - Presencia, G. J. y cols.; *“Detección temprana de displasia anal con citología (pap) y anoscopia de alta resolución en la población de riesgo: experiencia inicial”*; Asociación Argentina de Cirugía; Congreso Argentino
-

de Cirugía Noviembre 2012. Se puede obtener en <http://www.aac.org.ar/congreso83/cr/9.htm>. Consultada el: 14/12/13.

- Publicación del programa municipal de sida y el sistema municipal de epidemiología; *“Boletín epidemiológico VIH/SIDA 2010”*; N° 11; 2010. Se puede obtener en <http://www.pmsida.gov.ar/estadisticas/doc/bolet%c3%adn%20vih%20sida%202010.pdf>. Consultada el: 18/12/13.
- Salit, I.E. et al.; *“Screening for HIV-associated anal cancer: correlation of HPV genotypes, p16, and E6 transcripts with anal pathology”*; Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009; 18: 1986-1992.
- Sendagorta, E. et al.; *“Anal Carcinoma in an HIV-Infected Woman”*. The Scientific World Journal 2010; 10: 986-987.
- Singh, J. C., Kuohung, V., Palefsky J. M.; *“Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men”*; J Acquir Immune Defic Syndr 2009; 52(4): 474-479.
- Squiquera, L.; *“Virus de papiloma humano”. Revisión e indicaciones terapéuticas”*; Rev. argent. Dermatol 2006; 87(1).
- Tandon, R. et al.; *“Abnormal Anal Cytology in HIV-infected Women”*; Am J ObstetGynecol 2010; 203(1): 21.e1-21.e6.

- Thaczuk, D.; *“HIV-positive women often infected with multiple HPV subtypes”*; NAM Publications; Published: 14 December 2006; Se puede obtener en <http://www.aidsmap.com/hiv-positive-women-often-infected-with-multiple-hpv-subtypes/page/1425813/>. Consultada el 18/12/13.
- Villanueva, P. y cols.; *“Artículo: Prevalencia de virus de papiloma humano de alto riesgo en el epitelio anal de hombres VIH positivos”*. Asociación mexicana de bioquímica clínica 2002; 27(4): 94-102.