



FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE
NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO EN BIOPSIAS
ANALES DE HOMBRES CON INFECCIÓN POR EL VIH QUE
TIENEN RELACIONES SEXUALES CON HOMBRES.

Trabajo de Fin de Máster presentado por

Cristina Bas Reina

Tutora:

Mar Masiá Canuto

Unidad de Enfermedades Infecciosas

del Hospital General Universitario de Elche

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

ÍNDICE

1. Resumen del proyecto	Página 3
2. Introducción	Página 4-7
3. Hipótesis y objetivos	Página 8-10
4. Material y métodos	
a. Diseño del estudio	Página 11
b. Sujetos y ámbito de estudio	Página 11
c. Variables del estudio	Página 12
d. Recogidas de muestras biológicas	Página 12
e. Análisis estadístico	Página 13-14
5. Resultados	Página 15-21
6. Discusión	Página 22-24
7. Conclusiones	Página 25
8. Referencias bibliográficas	Página 26

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

1. Resumen del proyecto

Objetivo: Describir los factores de riesgo asociados a la presencia de neoplasia intraepitelial de alto grado (NIA-AG) en biopsias anales de hombres con infección por el VIH que tienen relaciones sexuales con hombres. **Material y métodos:** Se han incluido 108 HSH consecutivos, que estaban infectados por el virus del papiloma humano (VPH) y que aceptaron participar en este estudio. Los pacientes rellenaron dos encuestas sobre hábitos sexuales y se les realizó una anoscopia de alta resolución con la finalidad de recoger muestras rectales. Se investigó la asociación de la detección de neoplasia intraepitelial de alto grado con diferentes factores que incluyeron variables sociodemográficas, clínicas e inmunológicas, coinfecciones y la conducta sexual. **Resultados:** De los pacientes incluidos en el estudio, 26 (26,8%) presentaron displasia de alto grado en la biopsia anal. La mayoría de ellos tenían supresión virológica (75,9%), coincidiendo con la pauta de TAR establecida (87,9%). Los pacientes con NIA-AG tenían un menor porcentaje de CD4 (26,8% vs 31,51% en los pacientes con o sin NIA-AG respectivamente, $P=0.028$), mayor porcentaje de CD8 (52,1% vs 41,3% en los pacientes con o sin NIA-AG respectivamente, $P=0.012$) y menor cociente CD4/CD8 (0,5% vs 0,73% en los pacientes con o sin NIA-AG respectivamente, $P=0.017$). Se observó una tendencia no significativa a que los pacientes con NIA-AG tuvieran con mayor frecuencia de carga viral suprimida (88.5% vs 70.4% en los pacientes con o sin NIA-AG respectivamente, $P=0.174$) y de uso de TAR (92% vs 84.4%, $P=0.497$).

Respecto a los co-patógenos evaluados, hubo tendencia no significativa con una mayor frecuencia de sífilis activa en pacientes con NIA-AG (12% en los que tenían frente a 2.9% en aquellos que no tenían NIA-AG, $P=0.11$). No se observó asociación entre la presencia de NIA-AG y los hábitos sexuales ni tóxicos de los pacientes. **Conclusiones:** La frecuencia de neoplasia intraepitelial de alto grado en los pacientes con infección por VIH y VPH es elevada. La detección de NIA-AG se asocia con un menor porcentaje de CD4 y mayor de CD8, así como con disminución de cociente CD4/CD8.

2. Introducción

El trabajo que a continuación se va a presentar forma parte de un proyecto más ambicioso cuyo objetivo principal es caracterizar el riesgo de transmisión del VIH en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y que reciben TAR efectivo (con supresión de la viremia plasmática), así como la posible asociación con co-infecciones de transmisión sexual subclínicas. Sin embargo, están pendientes los estudios microbiológicos de las muestras rectales y de semen recogidas para este fin. Por este motivo se van a presentar en este trabajo los resultados parciales sobre algunos de los objetivos secundarios de este proyecto, concretamente los factores que se asocian con la presencia de neoplasia intraepitelial de alto grado en las biopsias anales. No obstante, en la introducción también se comentará la información disponible sobre riesgo de transmisión sexual de VIH en HSH.

Se conoce que la infección por VIH está fuertemente relacionada con la coinfección por el virus del papiloma humano, la elevada incidencia de neoplasia intraepitelial anal (NIA) de alto grado así como el incremento de riesgo de cáncer anal. Es fácil pensar que deben existir múltiples factores que pueden favorecer la aparición de NIA de alto grado, desde comportamiento sexual hasta hábitos tóxicos.

Se han realizado algunos estudios en HSH donde se evalúa la presencia de neoplasia intraepitelial anal detectada mediante citología y la correlación con diferentes factores de riesgo que pueden favorecer su aparición, como son los hábitos tóxicos o sexuales (1, 2). Sin embargo, existen estudios donde se observa una correlación errónea entre las muestras de citología sin displasia y la biopsia anal (3, 4), por lo que se considera como gold standar el uso de la anoscopia de alta resolución (AAR) para la detección de NIA. En este trabajo

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

se realizará un análisis de las muestras rectales obtenidas mediante biopsia, tal y como se describirá más adelante.

Entre los estudios realizados para la detección de factores de riesgo relacionados con NIA, existen datos. Algunos que se han definido como posibles factores de riesgo son el bajo recuento de CD4 (5), el menor nadir de CD4 (6, 7) y la pauta de TAR (7, 8); aunque existe controversia en los diferentes estudios.

Otros factores relacionados pueden ser algunas enfermedades de transmisión sexual como *Chlamydia trachomatis* (7), y determinados genotipos de VPH, entre los que se citan el genotipo 6, 16 y 18 (6, 8).

Respecto a los hábitos sexuales, se ha descrito el uso de preservativo y en los hábitos tóxicos el hábito tabáquico.

Sin embargo, existen pocos estudios que incluyan estos factores en como variables, por lo que todavía existe mucha controversia sobre los escasos resultados obtenidos, y plantea muchas dudas cuáles pueden ser los factores de riesgo implicados. Por ello, resulta interesante la investigación de éstos con la finalidad de aportar mayor evidencia sobre dicha asociación.

Para entender la finalidad del resto del proyecto, comentaremos brevemente la justificación de la realización del mismo.

Se conoce que la transmisión sexual es la principal vía de contagio del VIH, tanto en el mundo como en España, siendo la mayoría de los casos entre HSH (51,2%) (9, 10). Existe cada vez mayor evidencia científica de que el TAR, al bajar la carga viral (CV) y restaurar el sistema inmune, reduce significativamente la transmisión del VIH. Sin embargo, aunque existen

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

diversos estudios experimentales y observacionales que respaldan el efecto beneficioso del TAR en la prevención de la infección por el VIH en parejas heterosexuales (11, 12), como se describe en el estudio HPTN052, un ensayo clínico aleatorio en parejas serodiscordantes (13); existe controversia sobre la demostración de la efectividad del TAR como prevención en los HSH (14).

Desde el punto de vista científico, una de las áreas de incertidumbre sobre la eficacia del TAR en prevención es si todos los pacientes con una CV plasmática indetectable pueden ser considerados no contagiosos, sin tener en cuenta la CV en fluidos genitales. Aunque algunos estudios han demostrado que existe buena correlación entre la CV plasmática y en secreciones vaginales o seminales (15- 17), datos recientes sugieren que el TAR no suprime completamente el RNA del VIH en semen, donde se han descrito niveles detectables en el 25% de un subgrupo de 83 pacientes con CV suprimida en TAR (18). En otro estudio realizado en 2014 se detectó RNA de VIH-1 en al menos una muestra de 17 pacientes (19,3%), relacionándolo también con el uso en la pauta de TAR de un inhibidor de proteasa, posiblemente en relación con la menor difusión de dicho fármaco en tracto genital masculino (19).

Por otra parte, existe escasa información sobre las concentraciones del VIH en otros fluidos genitales, sobre todo en secreciones rectales. Algunos estudios sugieren que las concentraciones de VIH pueden ser mayores en secreciones rectales que en sangre o semen, y que podría haber eliminación rectal de virus a pesar de un TAR efectivo (20-22).

Se asume que determinados factores, como la inflamación local o la presencia de infecciones de transmisión sexual (ITS), podrían incrementar la presencia del VIH en secreciones genitales y la capacidad infectiva de las personas que no reciben TAR (23, 24), pero no se conoce bien su efecto en las personas que reciben TAR efectivo.

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

Por último, la mayor parte de los virus transmitidos entre pacientes tienen tropismo CCR5, por razones que todavía no son bien conocidas (25). Hasta ahora existen muy pocos datos sobre el uso de correceptores del VIH localizado a nivel rectal o en semen. Por su papel en la transmisión, el estudio desde el punto de vista molecular del VIH presente en secreciones genitales es otro elemento que contribuye a caracterizar el riesgo de los pacientes y calibrar la necesidad de medidas de prevención.

El recto puede por tanto actuar como reservorio importante de microorganismos de transmisión sexual favoreciendo su propagación. Sería plausible que algunos de estos co-patógenos pudieran desencadenar una inmunoactivación local que podría dar lugar a una mayor eliminación rectal del VIH e incrementar así el riesgo de transmisión, incluso en paciente con TAR efectivo. Del mismo modo, es posible que algunos hábitos tóxicos como el consumo de drogas, pueda interferir en el aumento de presencia de CV de VIH a nivel seminal, como se vió en un estudio reciente en relación con el cannabis (26).

3. Hipótesis y objetivos

Hipótesis

La mayoría de hombres que tiene sexo con hombres están infectados por el VPH, y una proporción de ellos desarrolla neoplasia intraepitelial anal de alto grado (NIA-AG) secundaria a la infección, lo que ocurre de forma más frecuente en personas infectadas por el VIH. Algunos factores epidemiológicos y clínicos, los hábitos sexuales y la presencia de otras co-infecciones podrían asociarse con una mayor frecuencia de NIA-AG en personas infectadas por VIH.

Objetivo

➤ **Objetivo principal:**

- Analizar los factores que se asocian con la presencia de neoplasia de alto grado (NIA-AG) en biopsias anales recogidas mediante AAR.

➤ **Objetivos específicos:**

- Analizar la relación de las características de la conducta sexual de los HSH, específicamente el uso o no de preservativo, la diversidad de prácticas sexuales y los patrones de cambio de pareja sexual en la población de estudio, con la presencia de NIA-AG.
- Analizar la relación de las características socio-demográficas, clínicas, inmunológicas y el TAR con la presencia de NIA-AG.
- Evaluar la asociación de NIA-AG con otros co-patógenos.

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

- Evaluar la asociación entre hipovitaminosis D y neoplasia de bajo-alto grado en las biopsias obtenidas mediante AAR.
- Caracterizar el riesgo de transmisión del VIH en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres y que reciben TAR efectivo (con supresión de la viremia plasmática), así como la posible asociación con co-infecciones de transmisión sexual subclínicas.
- Investigar la presencia de RNA del VIH-1 en secreciones rectales y en células rectales a partir de muestras obtenidas mediante anoscopia de alta resolución (AAR), estimando la prevalencia de eliminación rectal del VIH-1 en la población estudiada.
- Investigar la eliminación de RNA del VIH-1 en semen y estimar la prevalencia de secreción del VIH-1 en semen en la población estudiada.
- Describir el uso de correceptores (CCR5 vs CXCR4) del VIH-1 detectado en muestras rectales y semen.
- Analizar la presencia de diferentes co-patógenos de transmisión sexual en muestras de secreciones rectales obtenidas mediante anoscopia (Herpes simplex 1 y 2, T. pallidum, H. ducreyi, C. trachomatis incluyendo serotipos L, N. gonorrhoeae, M. genitalium, M. hominis, U. urealyticum, U. parvum, T. vaginalis y virus del papiloma humano [VPH]) y estimar la prevalencia de coinfección para cada uno de ellos (y la carga de co-infecciones) en la población estudiada.
- Evaluar los factores asociados con la presencia del VIH-1 en muestras genitales. Entre los factores a evaluar se incluirán la

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

presencia de co-patógenos de transmisión sexual, las conductas sexuales, variables socio-demográficas, clínicas e inmunológicas.



4. Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal de una cohorte prospectiva de pacientes con infección por VIH en seguimiento en una Unidad de Enfermedades Infecciosas, durante el período de 2014 a 2016.

Sujetos y ámbito de estudio

El estudio se ha realizado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche. Los criterios para incluir a los pacientes en este proyecto son los siguientes:

- Varones >18 años con infección por el VIH confirmada.
- Hombres que tengan relaciones sexuales con hombres.
- Necesidad de realizar anoscopia debido a infección por VPH.
- Otorgar consentimiento firmado por escrito.

Respecto a los criterios de exclusión son los siguientes:

- Cirugía anorrectal en el último mes.
- Existencia de coagulopatía u otra causa que contraindique la realización de biopsia rectal.

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

VARIABLES DEL ESTUDIO

La variable de interés (dependientes) fue la detección de NIA-AG en las biopsias rectales mediante AAR.

Respecto a las variables de exposición (independientes) se incluyeron variables sociodemográficas como la edad y sexo. Se recogieron datos a través de cuestionarios sobre las conductas sexuales de los pacientes mediante la evaluación del uso de preservativo, la penetración anal y las parejas sexuales de los individuos. También variables clínicas e inmunológicas para evaluar entre otros parámetros el recuento de CD4, carga viral en suero de VIH-1 y la presencia de co-infección por otros microorganismos. Además, se recogió la pauta de TAR y el tipo de tratamiento recibido.

Otras variables de interés que se analizarán cuando estén disponibles los resultados son el RNA del VIH-1 en secreciones rectales, RNA del VIH-1 en células rectales y RNA del VIH-1 en semen.

RECOGIDA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

A todos aquellos pacientes incluidos en el estudio se realizó una AAR para la recogida de muestras anales y rectales por un investigador con experiencia en la realización de este procedimiento. De forma similar a la colposcopia, la AAR es una técnica ambulatoria que requiere la utilización de un colposcopio con luz equipado específicamente con una lente binocular magnificadora de imágenes. En primer lugar, se introducirá el anoscopio impregnado de lubricante urológico en el canal anal y bajo la correcta visualización a través del colposcopio, se atravesará la unión escamo-columnar hasta llegar a la mucosa rectal. Para la obtención de las muestras rectales se usarán al menos dos torundas, con punta de Dacron o similar, por paciente. Seguidamente con la ayuda del

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

anoscopio, el hisopo se dirigirá a la pared rectal y se rotará varias veces, dando prioridad a las zonas con lesiones aparentes, en el caso en que las hubiera. En caso de contaminación fecal visible, se desecharán y se realizará una nueva toma.

En el mismo acto se tomará una biopsia de la mucosa rectal con pinzas BABY TISCHLER® y se aplicará una torunda impregnada en solución de Monsel® para reducir el sangrado. Tanto las torundas como la muestra de la biopsia, se introducirán en un medio para transporte y conservación de ácidos nucleicos (eNAT®, Copan), manteniéndolas congeladas a -80°C hasta su envío a laboratorio.

Como se ha explicado previamente, de las muestras rectales obtenidas se determinará el RNA del VIH-1, el tropismo de VIH-1 y la detección de otros patógenos de transmisión sexual.

Simultáneamente se obtendrán muestras de semen y de plasma para la cuantificación de carga viral del VIH-1.

Además de la recogida de muestras biológicas, el día de la realización de la AAR el paciente rellenará la Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales elaborada por el Instituto Nacional de Estadística en 2003 y la encuesta EMIS. Estas encuestas contienen preguntas que hacen referencia al uso de preservativo, la penetración anal y las parejas sexuales esporádicas. Los resultados de estas encuestas serán reflejadas en el correspondiente apartado.

Análisis estadístico

En este estudio se realizó un análisis descriptivo de las variables descritas previamente.

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

Por el momento, se describirán los resultados de los factores de riesgo relacionado con la presencia de neoplasia intraepitelial de alto grado. Para el análisis de las variables continuas como la edad de los pacientes, edad de primera relación sexual, número de relaciones sexuales, recuento de CD4, etc. se utilizó la Prueba de U de Mann-Whitney. Por lo que respecta a las variables categóricas como el consumo de tóxicos (alcohol, drogas...), uso de preservativo, presencia de condilomas, etc. se usó el Test Chi².

Se estimará la prevalencia de eliminación rectal del VIH-1, la prevalencia de secreción del VIH-1 en semen y la prevalencia de coinfección por cada uno de los co-patógenos de transmisión sexual.

Los resultados de ARN del VIH-1 a nivel de secreciones y células rectales, se analizarán como variables continuas y como variables categóricas. Puesto que apenas existe experiencia sobre los niveles de ARN del VIH-1 en secreciones rectales en pacientes virológicamente suprimidos, las categorías del ARN viral se definirán a posteriori, agrupando por terciles la distribución de los valores obtenidos en la muestra.

Todos los análisis se realizarán con el paquete estadístico Stata, y con un nivel de confianza del 95%.

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

5. Resultados

5.1. Características basales de los pacientes

Durante el período analizado se han incluido 108 hombres que tienen relaciones sexuales con hombres con infección por el VIH y VHP. Todos ellos son varones con una edad mediana de 43,97 (Tabla 1).

De las biopsias realizadas 26 (26,8%) presentaron displasia de alto grado (NIA II-III), 26 (26,8%) displasia de bajo grado (NIA I) y 45 (46,4%) sin evidencia de displasia.

Un total de 87 (87,9%) pacientes estaba en TAR. La mayoría de los pacientes están suprimidos virológicamente (<50 copias/ml) representando el 75,9% este grupo con una mediana de carga viral de 20 RIC (0-44,5). La mediana (rango intercuartílico [RIC]) de linfocitos CD4 es de 561,5 (424-768) cel/mm³, con un porcentaje (RIC) de 29,96% (25,53-37,74), la de CD8 (RIC) de 834,6 cel/mm³ (637-1100,25), con un porcentaje (RIC) de 43,67% (37-54,45) y un cociente (RIC) CD4/CD8 0,7 (0,48-1).

Los valores de vitamina D tenían una mediana de 17,2 RIC (12,75-26).

Se diagnosticó infección por sífilis activa (RPR >1/2) en 6 (5,7%) de los pacientes y sífilis pasada en 29 (63%), teniendo también la mayoría de los pacientes infección pasada por CMV (63 pacientes, 98,4%). El 5,2% y 5,3% de los individuos tenían serología positiva para virus VHB y VHC respectivamente. Además, se diagnosticaron condilomas anales en 25 pacientes (27,2%).

Por lo que se refiere al estudio descriptivo de los hábitos sexuales y tóxicos, se recogieron los datos de una de las encuestas que corresponde una encuesta sencilla de 8 preguntas contestada por los pacientes el mismo día que se realizó la AAR. La encuesta más larga y detallada sobre la conducta sexual y

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

hábitos tóxicos, queda pendiente de realizar el análisis dado que falta la recogida de muchas de ellas.

Los resultados obtenidos sobre los hábitos sexuales reflejan una edad mediana (RIC) de la primera relación sexual de 17 (15,25-17), una mediana de parejas sexuales en toda su vida de 6,5 varones RIC (3-45) y de parejas sexuales en los últimos doce meses de 2 RIC (1-8,25). Generalmente los pacientes no practicaban relaciones sexuales de riesgo bajo el efecto de alcohol o drogas, siendo sólo el 11% de ellos los que practicaban esta relación sexual. Fueron el 51% los que practicaron relaciones sexuales sin preservativo.

En los hábitos tóxicos destaca una mayoría de individuos que no consumen drogas (87,9%) y un 53,9% con hábito tabáquico.

5.2. Factores asociados a la presencia de NIA-AG

Tras realizar el estudio bivariado se observó que la presencia de NIA-AG se relacionó de forma estadísticamente significativa con un menor porcentaje de CD4 ($p=0,028$) y un mayor porcentaje de CD8 ($p= 0,012$) que el de los pacientes en los que no se detectó NIA-AG, así como un cociente de CD4/CD8 más bajo ($p=0,018$) (Tabla 2). Aunque la asociación no fue estadísticamente significativa, hubo un menor recuento de CD4 y mayor recuento de CD8 en los pacientes con NIA-AG. Respecto a la carga viral, se evidenció una tendencia no significativa a una mayor frecuencia carga viral suprimida en tratamiento con TAR en los pacientes con NIA-AG.

Los valores de vitamina D no se han relacionado con la presencia de NIA-AG.

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

En el análisis de las coinfecciones como factor de riesgo de NIA, se observó una tendencia no significativa entre la presencia de NIA-AG y una mayor frecuencia de sífilis activa. No se observó relación entre NIA-AG e infección por VHB, VHC, CMV ni toxoplasma.

En los resultados del análisis de la encuesta hábitos sexuales, no se observa asociación entre la edad de la primera relación sexual, el mayor número de parejas sexuales, las relaciones sexuales de riesgo (penetración anal sin preservativo o bajo efecto de alcohol/drogas) ni tampoco con la presencia de condilomas con la presencia de NIA-AG.

Tabla 1. Estudio descriptivo de la población analizada

<u>Demográficos</u>	
Edad	43,97 RIC (36,13-52,69)
<u>Parámetros analíticos</u>	
Carga viral	
No suprimida (>50c/ml)	24 (22,2%)
Suprimida (<50c/ml)	82 (75,9%)
RNA viral copias/ml	20 RIC (0-44,5)
%CD4	29,96 RIC (25,53-37,74)
Número de CD4 cel/mm ³	561,5 RIC (424-768)
%CD8	43,67 RIC (37-54,45)
Número de CD8 cel/mm ³	834,5 RIC (637-1100,25)
Cociente CD4/CD8	0,7 RIC (0,48-1,0)
Vitamina D	17,2 RIC (12,75-26)
<u>Infecciones asociadas</u>	
VHB	
Sí	5 (5,2%)
No	91 (94,8%)
VHC	
Sí	5 (5,3%)
No	89 (93,7%)
Sífilis activa	
Sí	6 (5,7%)
No	100 (94,3%)

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

Sífilis pasada	
Sí	29 (63%)
No	17 (37%)
CMV	
Sí	63 (98,4%)
No	1 (1,6%)
Toxoplasma	
Sí	19 (28,8%)
No	47 (71,2%)
Hábitos tóxicos	
Fumador	
Sí	48 (53,9%)
No	41 (46,1%)
Consumo drogas	
Sí	12 (12,1%)
No	87 (87,9%)
Hábitos sexuales	
Edad 1ª relación sexual	17 RIC (15,25-17)
Parejas sexuales/vida	6,5 RIC (3-45)
Parejas sexuales últimos 12 meses	2 RIC (1-8,25)
Relaciones sexuales bajo efecto alcohol/drogas	
Sí	11 (11,5%)
No	85 (88,5%)
Penetración anal sin preservativo	
Sí	51 (52,6%)
No	46 (47,4%)
Diagnóstico condilomas	
Sí	25 (27,2%)
No	67 (72,8%)
Tratamiento antirretroviral	
Con pauta de TAR	
Sí	87 (87,9%)
No	12 (12,1%)
Biopsias	
Displasia alto grado	
Sí	26 (26,8%)
No	71 (73,2%)
Displasia bajo grado	
Sí	26 (26,8%)
No	71 (73,2%)
Sin displasia	
Sí	45 (46,4%)
No	52 (53,6%)

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

Tabla 2. Estudio comparativo entre neoplasia de alto grado y las variables

Variables	Neoplasia de alto grado		P
	Sí	No	
<u>Demográficos</u>			
Edad	42,50 (33,64-52,27)	44,57 (36,32-52,76)	0,523
<u>Parámetros analíticos</u>			
Carga viral			
Positiva	3 (11,5%)	19 (26,8%)	0,174
Negativa	23 (88,5%)	50 (70,4%)	
Copias de carga viral	20 (0-20)	20 (0-150,5)	0,255
%CD4	26,8 (20,50-34,61)	31,51 (26,38-38,71)	0,028
Número de CD4 cel/mm3	504 (333,25-694)	570 (436,5-806)	0,155
%CD8	52,1 (41,55-58,71)	41,3 (36,46-52,81)	0,012
Número de CD8 cel/mm3	950 (732-1190)	820 (598-1098)	0,155
Cociente CD4/CD8	0,5 (0,36-0,755)	0,73 (0,52-1,04)	0,017
Vitamina D	19,5 (11,1-28,3)	17,2 (12,9-24,4)	0,524
<u>Infecciones asociadas</u>			
VHB			
Sí	1 (4,5%)	4 (6,3%)	1
No	21 (95,5%)	59 (93,7%)	
VHC			
Sí	1 (4,5%)	2 (3,2%)	0,8
No	21 (95,5%)	59 (95,2%)	
Sífilis activa			
Sí	3 (12%)	2 (2,9%)	0,112
No	22 (88%)	68 (97,1%)	
Sífilis pasada			
Sí	10 (71,4%)	18 (66,7%)	1
No	4 (28,6%)	9 (33,3%)	
CMV			
Sí	13 (100%)	45 (97,8%)	1
No	0 (0%)	1 (2,2)	
Toxoplasma			
Sí	5 (41,7%)	13 (27,1%)	0,482
No	7 (58,3%)	35 (72,9%)	
<u>Hábitos tóxicos</u>			
Fumador			
Sí	13 (59,1%)	32 (55,2%)	0,805
No	9 (40,9%)	26 (44,8%)	

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

Consumo drogas Sí No	4 (16,7%) 20 (83,3%)	8 (12,3%) 57 (87,7%)	0,727
Hábitos sexuales			
Edad 1ª relación sexual	17 (15,5-20)	17 (15,5-20)	0,746
Parejas sexuales/vida	6 (3-33,75)	9 (3,75-50)	0,789
Parejas sexuales últimos 12 meses	3,5 (1-19,75)	2 (1-7)	0,238
Relaciones sexuales bajo efecto alcohol/drogas Sí No	3 (13%) 20 (87%)	7 (11,1%) 56 (88,9%)	1
Penetración anal sin preservativo Sí No	13 (54,2%) 11 (45,8%)	35 (55,6%) 28 (44,4%)	1
Diagnóstico condilomas Sí No	7 (35%) 13 (65%)	13 (20,6%) 50 (79,4%)	0,233
Tratamiento antirretroviral			
Con pauta TAR Sí No	23 (92%) 2 (8%)	54 (84,4%) 10 (15,6%)	0,497

Respecto a las posibles limitaciones del estudio es la disponibilidad de participación de los pacientes, que podrían rechazar la realización de la AAR y la correcta cumplimentación de los cuestionarios. Sin embargo, en nuestra experiencia, la aceptación por parte de los pacientes respecto a la exploración ha sido máxima.

Por lo que se refiere a los puntos fuertes del estudio son la representabilidad de las muestras rectales al ser tomadas bajo control visual por AAR y la posibilidad de tomar muestras directas de las lesiones observadas en la exploración, como úlceras o áreas de exudado purulento; ya que con frecuencia la infección por co-patógenos de transmisión sexual es asintomática. El equipo tiene experiencia en la realización de AAR para la detección precoz

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

de cáncer anal en pacientes infectados por VPH y cuenta con la infraestructura necesaria para su realización. La posibilidad de definir conductas sexuales y patrones de co-infección que aumenten el riesgo de transmisibilidad del VIH permitirá diseñar estrategias de prevención a nivel poblacional.



6. Discusión

En nuestro estudio, se evidencia una relación estadísticamente significativa entre el menor porcentaje de CD4 y el mayor porcentaje de CD8; así como un menor cociente CD4/CD8 con el aumento de prevalencia de NIA-AG. Del mismo modo, se observa una tendencia no significativa a la menor presencia de NIA-AG en aquellos pacientes con mayor recuento de CD4 y menor de CD8.

En la bibliografía descrita hasta el momento, la mayoría de los estudios se han realizado recogiendo muestras rectales mediante citología. Sin embargo, como se ha descrito previamente en la introducción, existen datos sobre la correlación errónea entre los resultados de las citologías respecto a las biopsias obtenidas mediante AAR, y es por ello que los resultados pueden ser dispares (4).

Centrándonos en la literatura que usa la AAR como medio para la recogida de muestras rectales, se han investigado diferentes factores de riesgos relacionados con la prevalencia de neoplasia intraepitelial anal (NIA). Entre ellos, han sido valorados el recuento de CD4 y el nadir de CD4, existiendo resultados que relacionan de forma significativa [OR 3,65 (1,28-10,40)] el menor número de CD4 con menor prevalencia de NIA en pacientes con infección por VPH (3, 5). Así mismo, hay datos que asocian un nadir CD4 bajo como predictor de NIA-AG (3, 6). Sin embargo hay controversia al respecto, ya que existen otros estudios en los que no se evidencia asociación entre el recuento de CD4 y el riesgo de NIA.

Respecto al recuento de CD8, porcentaje de ambos y cociente de CD4/CD8 no se ha encontrado descrito en la literatura. Por lo que se asocia un nuevo posible factor de riesgo asociado al incremento de prevalencia de NIA-AG, que mantendría una coherencia y relación con los estudios que describen una disminución del riesgo de NIA con el inicio del TAR.

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

Por otro lado, el inicio del TAR no deja de ser una tema controvertido; puesto que a pesar de que hay datos que avalan el menor riesgo de NIA-AG con el uso de TAR (6), así como la disminución de infección por VPH que se relaciona directamente con el mayor riesgo de NIA (8); también existe literatura que no describe asociación entre ambos (5). En este sentido, nuestro estudio no muestra relación entre la aparición de NIA-AG y el uso de TAR.

El déficit de vitamina D se ha asociado a la presencia de cáncer en la población general, incluyendo el cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer ovario y cáncer de próstata. Aunque todavía no existe asociación de este parámetro con los individuos con infección por VIH (27), en este trabajo se ha analizado con el objetivo de saber más sobre dicha posible asociación. En nuestro caso, no existe asociación con la detección de NIA-AG.

Al igual que en otros estudios previamente realizados no se ha encontrado en nuestro trabajo asociación entre la presencia de otras co-infecciones y mayor riesgo de desarrollar NIA-AG (5), no obstante sí se observa una tendencia entre la sífilis activa y NIA-AG. Del resto de co-infecciones analizadas (VHB, VHC, CMV y toxoplasma) no se ha visto relación con dicha variable.

Schwartz et al. ha relacionado la detección de *Chlamydia trachomatis* con aumento de NIA en pacientes con infección por HPV (5). Este aspecto se podría analizar tras la obtención de los resultados microbiológicos de múltiples co-patógenos de las muestras rectales que quedan pendientes actualmente, entre ellos *Chlamydia trachomatis*. Además, tampoco se encontró en nuestro estudio asociación con la detección de condilomas.

Entre los estudios realizados para la detección de factores de riesgo relacionados con NIA, Richel et al. publicó uno en 2013 en el que se incluyeron múltiples factores como son los hábitos sexuales, pauta de TAR y recuento de CD4, consumo de drogas y coinfección de ETS entre otros. De ello,

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

concluyeron que existía una asociación inversamente proporcional de forma estadísticamente significativa entre la duración de TAR y el uso de éxtasis anal con el aumento de NIA, así como el incremento de riesgo de NIA con el uso de ácido hidroxibutírico; sin tener resultados significativos con la presencia de NIA-AG. Además, se observó una tendencia a mayor detección de NIA-AG con el uso de enemas, sin encontrar relación con el resto de variables estudiadas (7).

Quizás este es el estudio que más se asemeja al que nosotros presentamos, ya que intenta ver la asociación entre factores relacionados con el comportamiento sexual y hábitos tóxicos.

En nuestro caso, los hábitos sexuales analizados como se muestra en la tabla 2, no muestran asociación con el riesgo de adquirir NIA-AG, de forma similar a la bibliografía descrita hasta el momento.

Por último, por lo que respecta a los hábitos tóxicos no se observa en nuestro estudio asociación entre el hábito tabáquico o el consumo de drogas. Sin embargo, Schwart et al. evidencia una relación entre los pacientes fumadores e incluso con el número de cigarrillos diarios consumidos, y la presencia de NIA-AG (5).

Además, es interesante destacar un estudio en el que se describe la asociación de los genotipos 6 y 16 de VPH con el aumento de NIA (8), del mismo modo Pokomandy et al. define los genotipos 16 y 18 como factores de riesgo para la aparición de NIA (6). Resulta de interés conocer los genotipos que favorecen su aparición, puesto que determinan un factor de riesgo que condicionará un seguimiento más estricto de estos pacientes.

7. Conclusiones

En conclusión, podemos decir que tras el análisis realizado, se observa una asociación significativa entre el menor porcentaje de CD4 y el mayor porcentaje de CD8; así como un menor cociente CD4/CD8 con el aumento de prevalencia de NIA-AG. Esto resultaría coherente con algunos estudios que muestran una menor prevalencia de NIA en pacientes con pauta de TAR. Sin embargo, se requieren más estudios para consolidar estos resultados y valorar la posibilidad de asociación de más factores.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Padilla-España L, Bosco Repiso-Jiménez, Frieyro-Elicegui M, Rivas-Ruiz F, Robles L, de Troya M. Cribado de neoplasia intraepitelial anal en grupos de riesgo: estudio descriptivo sobre hábitos sexuales y otras infecciones de transmisión sexual. *Med Clin (Barc)* 2014;142(4):145-149.
2. Conley L, Bush T, Darragh TM, Palefsky JM, Unger ER, Patel P, et al. Factors associated with prevalent abnormal anal cytology in a large cohort of HIV-infected adults in the United States. *JID* 2010;202: 1567-1575.
3. Dietrich A, Hermans C, Heppt MV, Ruzicka T, Schaubert J, Reinholz M. Human papillomavirus status, anal cytology and histopathological outcome in HIV-positive patients. *JEADV* 2015, 1-8.
4. Botes LP, Pett S, Carr A, Marriott D, Cooper DA, Matthews G, et al. Anal cytological abnormalities are poor predictors of high-grade intraepithelial neoplasia amongst HIV-positive men who have sex with men. *Sexual Health*, 2013, 10, 9-17.
5. Schwartz LM, Castle PE, Follansbee S, Borgonovo S, Fetterman B, Tokugawa D, et al. Risk factors for anal HPV infection and anal precancer in HIV-infected men who have sex with men. *JID* 2013;208, 1768-1775.
6. De Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vézina S, Côté P, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *CID* 2011; 52: 1174-1181.

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

7. Richel O, De Vries HJC, Dijkgraaf MGW, Van Noesel CJM, Prins JM. Risk factors for the presence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ men who have sex with men. Plos One 2013, 8 (12): 1-6.
8. Van der Snoek EM, Van der Ende ME, Den Hollander JC, Schutten M, Neumann HAM, Van Doornum GJJ. Use of highly active antiretroviral therapy is associated with lower prevalence of anal intraepithelial neoplastic lesions and lower prevalence of human papillomavirus in HIV-infected men who have sex with men. Sexually transmitted diseases. 2012, 39 (7): 495-500.
9. Vigilancia epidemiológica del VIH/Sida en España. Actualización 30 de Junio de 2014. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHsida_Junio2014.pdf.
10. Sobrino-Vegas P, Gutiérrez F, Berenguer J, Labarga P, García F, Alejos-Ferreras B, et al. La cohorte de la red española de investigación en sida y su biobanco: organización, principales resultados y pérdidas al seguimiento. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(9):645-653.
11. Del Romero J, Castilla J, Hernando V, Rodríguez C, García S, et al. Combined antiretroviral treatment and heterosexual transmission of HIV-1: cross sectional and prospective cohort study. BMJ 2011 May 14; 340:c2205.
12. Boily MC, Baggaley RF. HIV transmission in serodiscordant heterosexual couples: Risk is not zero but is low if the infected partner takes antiretrovirals. BMJ 2010 May 14;340:c2449.

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

13. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N; et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *NEJM* 2011;365(6):493-505.
14. Muessig KE, Smith MK, Powers KA, Lo YR, Burns DN, Grulich AE, et al. Does ART prevent HIV transmission among MSM ?. *AIDS*. 2012 Nov 28 ;26(18):2267-73.
15. Marcelin AG, Tubiana R, Lambert-Niclot S, Lefebvre G, Dominguez S, Bomarchand M, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. *AIDS* 2008;22:1677-79.
16. Kovacs A, Wasserman SS ; Burns D, Wright DJ, Cohn J, Landay A, et al. Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet* 2001;358:1593-1601.
17. Nagot N, Ondraogo A, Weiss HA, Konate I, Sanon A, Defer MC, et al. Longitudinal effect following initiation of highly active antiretroviral therapy on plasma and cervico-vaginal HIV-1 RNA among women in Burkina Faso. *Sex Transm Infect* 2008;84:167-70.
18. Politch JA, Mayer KH, Welles SL, O'Brien WX, Xu C, Bowman FP, Anderson DJ. Highly active antiretroviral therapy does not completely suppress HIV in semen of sexually active HIV-infected men who have sex with men. *AIDS* 2012;26(12):1535-43.
19. Ferraretto X, Estellat C, Damond F, Longuet P, Epelboin S, Demailly P, et al. Timing of intermittent seminal HIV-1 RNA shedding in patients with undetectable plasma viral load under combination antiretroviral therapy. *Plos One* March 2014; Volume 9, issue 3, e88922.

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

20. Lampinen TM, Critchlow CW, Kuypers JM, Hurt CS, Nelson PJ, Hawes SE, et al. Association of antiretroviral with detection of HIV-1 RNA and DNA in the anorectal mucosa of homosexual men. *AIDS* 2000 ; 14 (5):69-75.
21. Zuckerman RA, Whittington Celum CL, Collis TK, Luchetti AJ, Sanchez JL, Hughes JP, et al. Higher concentration of HIV RNA in rectal mucosa secretions than in blood and seminal plasma among men who have sex with men, independent of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004;190(1):156-161.
22. Kelley CF, Haaland RE, Patel P, Evans-Strickfaden T, Farshy C, Hanson D, et al. HIV-1 RNA rectal shedding is reduced in men with low plasma HIV-1 RNA viral loads and is not enhanced by sexually transmitted bacterial infections of the rectum. *J Infect Dis* 2011;204(5):761-7.
23. Ward H, Rönn M. Contribution of sexually transmitted infection to the sexual transmission of HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5(4):305-310.
24. Bernstein K, Marcus JL, Nieri G, Philip SS, Klausner JD. Rectal gonorrhea and Chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53(4):537-543.
25. Moore JP, Kitchen SG, Pugach P, Zack JA : The CCR5 y CXCR4 coreceptors central to understanding the transmission and pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 infection. *AIDS. Res Hum Retroviruses* 2004;20(1):111-26.
26. Ghosn J, Leruez-Ville M, Blanche J, Delobelle A, Beaudoux C, Mascard L, et al. HIV-1 DNA levels en peripheral blood mononuclear cells and cannabis use are associated with intermittent HIV shedding in semen of

Factores de riesgo asociados a NIA-AG en biopsias anales de HSH con infección por VIH

men who have sex with men on successful antiretroviral regimens. HIV/AIDS, Clin Infect Dis 2014;58(12):1763-70.

27. Mansueto P, Seidita A, Vitale G, Gangemi S, Iaria C, Cascio A. Vitamin D deficiency in HIV infection: Not only a bone disorder. BioMed Research International 2015, 1-18.

