



Editorial

El reto de la patología anal relacionada con el virus del papiloma humano en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

The challenge of anal pathology related to human papillomavirus in human immunodeficiency virus-infected patients

Guillem Sirera^{a,b,*} y Sebastià Videla^b

^a Unidad VIH, Servicio de Medicina, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

^b Fundació Lluïta contra la Sida, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

La patología anal causada por el virus del papiloma humano (VPH) comprende principalmente 2 procesos: los condilomas acuminados y el cáncer de células escamosas del canal anal (incluyendo las lesiones intraepiteliales preneoplásicas). Aunque los condilomas acuminados constituyen una enfermedad prevalente entre los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹, el cáncer de células escamosas del canal anal merece una especial atención porque representa un problema, un reto y un enigma. Es un problema sanitario de importancia dado que la incidencia de este cáncer y de sus lesiones intraepiteliales preneoplásicas ha aumentado en las 2 últimas décadas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos como son los infectados por el VIH o los trasplantados. Es un reto por el escaso número de evidencias basadas en estudios longitudinales que aporten conocimiento en profundidad sobre su historia natural y permitan establecer la mejor manera de proceder para modificarla y evitar la aparición del cáncer. Es un enigma porque desconocemos muchos aspectos de esta enfermedad: por qué ante una misma infección por el VPH algunos pacientes no son capaces de eliminarla; o por qué en algunos pacientes con una infección persistente y lesiones preneoplásicas establecidas, estas llegan a involucionar o auto-resolverse; o por qué algunos genotipos del VPH parecen comportarse de forma más «agresiva» que otros. Estas son solamente algunas de las muchas preguntas sin resolver.

La historia natural del cáncer de células escamosas del canal anal no está bien establecida. El VPH es conocido sobre todo por su papel etiológico en el cáncer de cuello uterino (cervix). En la década de los años 80 del siglo xx se describió la relación entre la infección por el VPH y el cáncer de cuello uterino². A mediados de los años 90 se estableció que el factor etiológico del cáncer cervical de células escamosas era el VPH^{3,4}, y más recientemente se han identificado los genotipos del VPH que están relacionados con estos cánceres⁵. Hoy se conocen más de 150 genotipos del VPH, de los cuales unos 15 son los causantes de prácticamente la totalidad de los cánceres

de cuello uterino. Basado en el conocimiento adquirido en el cervix, se ha descrito un modelo evolutivo que explica la historia natural desde la infección hasta la aparición del cáncer en 3 fases o períodos: infección por el VPH sin lesiones objetivables en la mucosa (primera fase: infección); si la infección persiste, aparecen las lesiones preneoplásicas (segunda fase: displasia progresiva), y si la infección continúa persistiendo –y dependiendo del genotipo–, las lesiones preneoplásicas evolucionan hacia cáncer *in situ* e invasivo (tercera fase: cáncer). Este modelo evolutivo aceptado para el cervix también ha sido descrito en la mucosa del canal anal. Es importante destacar, a diferencia del cuello uterino, que hasta aproximadamente un 10% de los cánceres de células escamosas del canal anal no se han podido asociar al VPH⁶, que el porcentaje de cánceres anales asociados a los genotipos VPH-16 y VPH-18 parece ser superior al descrito para el cáncer de cervix (~70%), y que la tasa de progresión de las lesiones anales preneoplásicas a cáncer parece ser sustancialmente menor⁷.

El cáncer de células escamosas del canal anal es un tumor muy poco frecuente en la población general. Aunque la tasa de incidencia de este cáncer varía entre estudios, entre las diferentes razas, su incidencia está aumentando^{8–10}, siendo mayor en mujeres (~1,4 por 100.000 personas-año) que en hombres (~1,0 hombres por 100.000 personas-año)⁶. El aumento de la incidencia de este cáncer es atribuible principalmente al aumento de este trastorno en pacientes inmunodeprimidos.

El conocimiento adquirido en la última década nos ha llevado a identificar que los pacientes infectados por el VIH presentan un mayor riesgo de infectarse por el VPH, de desarrollar lesiones preneoplásicas y, por tanto, de desarrollar un cáncer anal en comparación con la población no infectada por el VIH. Entre los pacientes infectados por el VIH, los hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) constituyen el grupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar un cáncer anal, con una tasa de incidencia de aproximadamente 131 por 100.000 personas-año¹¹. Ello ha conllevado que la gran mayoría de trabajos publicados se hayan focalizado principalmente en este grupo de pacientes de riesgo. Sin embargo, no se debe perder de vista que tanto los hombres heterosexuales (~46 por 100.000 personas-año)

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsirera.germanstrias@gencat.cat (G. Sirera).

como la mujeres (~30 por 100.000 personas-año) infectados por el VIH también presentan una tasa de incidencia clínicamente relevante si se comparan con la población general^{6,11}. Frente a estas tasas de incidencia en pacientes infectados por el VIH, la orientación sexual predispone a un mayor riesgo, pero no debe ser considerada como el único factor. Probablemente, la propia infección por el VIH desempeñe el papel más importante en la historia natural de las patologías relacionadas con el VPH en estos pacientes.

Hidalgo et al.¹², en su estudio realizado en HSH infectados por el VIH, aportan evidencias de las fases previas al cáncer: la infección anal por el VPH y las lesiones preneoplásicas (neoplasia intraepitelial o displasia) del cáncer de células escamosas del canal anal. Los autores encuentran que la gran mayoría (91%) de HSH positivos para el VIH presentan una infección del canal anal por el VPH. Resultados similares han sido reportados en hombres infectados por el VIH (cohorte CARH-MEN) en otra área geográfica de España¹³. En la cohorte CARH-MEN se incluyeron 733 hombres positivos para el VIH (538 HSH y 195 heterosexuales) entre los años 2005 y 2009. Actualmente están en seguimiento. La prevalencia basal de infección por el VPH en el canal anal fue del 84% en HSH y del 42% en heterosexuales, la tasa de incidencia de nuevas infecciones por el VPH de 324 en HSH y de 92 en heterosexuales por 1.000 personas-año, y la tasa de aclaramiento de 125 en HSH y de 184 en heterosexuales por 1.000 personas-año¹³. Asimismo, Hidalgo et al.¹² reportan una prevalencia de lesiones preneoplásicas del 72%. Una prevalencia basal menor (52%) fue encontrada entre los HSH de la cohorte CARH-MEN, mientras que entre los heterosexuales fue del 26%. Estos resultados están en línea con los mencionados de la tasa de incidencia de cáncer anal. Efectivamente, la población de HSH infectada por VIH es el grupo de pacientes positivos para el VIH con el mayor riesgo de desarrollar un cáncer anal. No obstante, es importante destacar que los pacientes heterosexuales infectados por el VIH también tienen que ser considerados un grupo en riesgo de desarrollar un cáncer anal si se comparan a la población general no infectada por el VIH.

La esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH ha cambiado radicalmente desde la disponibilidad del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). La principal característica de la infección por el VIH es la constante depleción de las células CD4, llegando a un estado de inmunodeficiencia progresiva, desarrollando enfermedades oportunistas y muerte. El TARGA aumenta las cifras de los CD4 y favorece la reconstitución del estado inmunológico, además de disminuir (o hacer indetectable) la carga viral plasmática del VIH. La reconstitución del sistema inmunitario consecuencia del TARGA impacta en una mayor esperanza de vida de estos pacientes¹⁴.

En paralelo a la mayor esperanza de vida, el espectro de enfermedades malignas definitorias de sida (cáncer de cuello uterino, sarcoma de Kaposi, linfoma no-Hodgkin) ha cambiado, expandiéndose con otros cánceres no definitorios de sida, algunos relacionados con virus oncogénicos (VPH, virus de la hepatitis C, virus de Epstein-Barr y linfoma de Hodgkin). A pesar de que existen evidencias de que la reconstitución del sistema inmune consecuencia del TARGA desempeña un papel en la reducción del riesgo de desarrollar enfermedades malignas asociadas a infecciones oncogénicas¹⁵, el impacto del TARGA en la historia natural de la infección anal por el VPH y las lesiones anales preneoplásicas no es bien conocido.

El estado inmunológico de los pacientes infectados por el VIH se suele evaluar mediante las cifras de CD4 «nadir» (el nivel más bajo de recuento celular de CD4) o «actuales». Hidalgo et al.¹² encontraron que cifras < 650 cél/μl de linfocitos CD4 en el momento de la recogida de la muestra del canal anal se asociaron a una mayor prevalencia de infección por genotipos del VPH de alto

riesgo oncogénico, e infecciones del canal anal por múltiples genotipos del VPH de alto riesgo oncogénico se asociaron a una mayor prevalencia de lesiones preneoplásicas. Tanto los CD4 nadir como los CD4 actuales nos aportan información sobre el estado inmunológico, pero si se quisiera conocer el impacto real del sistema inmunológico sobre la historia natural de la infección del VPH en el canal, se deberían recoger las cifras de linfocitos CD4 en el momento (o posterior) de infectarse con el VPH. Esta información es prácticamente imposible de situar en el tiempo ya que habitualmente no es posible conocer cuándo una persona se ha infectado por el VPH. Esto podría explicar por qué existen divergencias entre los diferentes trabajos publicados sobre cuál es la mejor variable subrogada del sistema inmunitario (CD4 nadir o CD4 actuales) para evaluar su impacto sobre la historia natural de esta enfermedad. Si se tiene en cuenta que desde la infección al cáncer son necesarios unos cuantos años, probablemente los CD4 nadir aporten más información sobre el riesgo de evolucionar a cáncer. De hecho, la reconstitución del estado inmunológico tiene un efecto pobre sobre la historia natural de la infección por el VPH en el cuello uterino, si una vez infectado por el VPH presenta algún episodio de inmunosupresión importante (cifras de CD4 nadir < 200/mm³)¹⁶. Otro aspecto que se presta a discrepancias entre los diferentes trabajos es establecer cuál es el límite (*cutoff*) de recuento de CD4 que impacta en la historia natural de esta enfermedad. Similar al cáncer de cuello uterino, el cáncer de células escamosas del canal anal se ha asociado a recuentos de CD4 < 500/mm³¹⁷. Por otro lado, no solo la persistencia de la infección por el VPH es necesaria para que las lesiones preneoplásicas evolucionen a cáncer, sino que parece ser necesario que el VPH se integre en, o altere, el ADN de la célula infectada. La inmunosupresión (CD4 < 200/mm³ durante la persistencia de la infección por el VPH) también es un factor de riesgo para la integración del VPH en la célula huésped tanto en el cérvix¹⁸ como en el ano¹⁹.

En la actualidad, el mejor tratamiento es la prevención. La citología anal y las técnicas moleculares de diagnóstico de la infección y genotipado del VPH son las herramientas disponibles y útiles para el cribado y el seguimiento. Ambas técnicas aportan información complementaria, y en el mejor de los escenarios tendrían que ser consideradas ambas. Las técnicas moleculares tienen el inconveniente de presentar un valor predictivo positivo bajo, es decir, la probabilidad de desarrollar un cáncer es baja aunque se obtenga un resultado positivo para la infección por el VPH (incluso para los genotipos 16 y 18)²⁰. La citología anal presenta un valor predictivo positivo superior a las técnicas moleculares, una sensibilidad aceptable (oscila entre 69-93%)²¹, pero adolece de una especificidad (32-59%)²⁰ y de una correlación buenas entre los resultados de la citología y de la histología²¹.

Actualmente no existe un consenso sobre qué pacientes infectados por el VIH son los candidatos de cribado y seguimiento. La guía de salud del estado de Nueva York, por ejemplo, recomienda que los HSH, las mujeres con una histología cervical y/o vulvar patológica y cualquier paciente con historia de condilomas anogenitales sean los candidatos al estudio del cáncer de células escamosas del canal anal. Tampoco existe consenso sobre cómo se debe proceder para modificar la historia natural de la mejor manera posible y evitar el cáncer de células escamosas del canal anal. Además, si se tiene en cuenta la situación económica actual (que limita los recursos) a la hora de decidir cuál es el mejor algoritmo para el cribado y seguimiento, probablemente el procedimiento recomendado debería consistir en una inspección cuidadosa del canal anal en cada visita clínica de control por su infección por el VIH, incluyendo al menos un tacto rectal y un examen citológico una vez al año. Todo resultado citológico patológico (ASCUS, L-SIL y H-SIL) se debería confirmar con un resultado histológico (biopsia). Para aumentar la validez de la

biopsia, esta debería ser dirigida mediante una anoscopia de alta resolución e identificando la/s lesión/es con una tinción (ácido acético al 3%). Siempre que sea viable, es recomendable llevar a cabo la detección del VPH tipo específico.

Ante el reto que supone la patología anal relacionada con el VPH para todos los pacientes infectados por el VIH, y hasta que no se generen más evidencias basadas en estudios longitudinales, se debería realizar un esfuerzo de prevención universal del cáncer de células escamosas del canal anal en las personas infectadas por el VIH¹¹. Es decir, el esfuerzo para prevenir este cáncer no se debería focalizar solo en los grupos de mayor riesgo como son los HSH infectados por el VIH, sino que se debería extender también a hombres heterosexuales y a mujeres con infección por el VIH.

Financiación

Este trabajo ha sido subvencionado por la Fundació Lluita contra la Sida.

Bibliografía

- Darwich L, Cañadas MP, Videla S, Coll J, Piñol M, Cobarsi P, et al. Condylomata, cytological abnormalities and human papillomavirus infection in the anal canal in HIV-infected men. *HIV Med*. 2012;13:549–57. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1293.2012.01013.x>.
- Zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet*. 1982;2:1370–2.
- Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:958–64.
- Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:796–802.
- Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003;348:518–27.
- Moscicki AB, Palefsky JM. Human papillomavirus in men: an update. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15:231–4.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:487–500.
- Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:1203–11.
- Joseph DA, Miller JW, Wu X, Chen VW, Morris CR, Goodman MT, et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer*. 2008;113:2892–900.
- Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012;12:30.
- Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ, et al. Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1026–34.
- Hidalgo C, Rivero M, Concha A, Gil C, López R, López del Hierro M, et al. Linfocitos CD4 como factor protector frente a la infección por genotipos oncogénicos del virus papiloma humano en la mucosa del canal anal de hombres que tienen sexo con hombres VIH positivos. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:193–9.
- Videla S, Darwich L, Cañadas MP, Coll J, Piñol M, García-Cuyás F, et al. Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men. *Sex Transm Dis*. En prensa 2012.
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372:293–9.
- Vogel M, Friedrich O, Lüchters G, Holleczer B, Wasmuth JC, Anadol E, et al. Cancer risk in HIV-infected individuals on HAART is largely attributed to oncogenic infections and state of immunocompetence. *Eur J Med Res*. 2011;16:101–7.
- Sirera G, Videla S, López-Blázquez R, Llatjos M, Tarrats A, Castellà E, et al. Evolution of cervical cytologic changes among HIV-infected women with normal cytology in the HAART era. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:961–7.
- Tseng HF, Morgenstern H, Mack TM, Peters RK. Risk factors for anal cancer: results of a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 2003;14:837–46.
- Cañadas MP, Videla S, Darwich L, Tarrats A, Piñol M, García-Cuyás F, et al. Human papillomavirus HPV-16, 18, 52 and 58 integration in cervical cells of HIV-1-infected women. *J Clin Virol*. 2010;48:198–201.
- Cañadas MP, Darwich L, Sirera G, Bofill M, Piñol M, García-Cuyás F, et al. Human papillomavirus 16 integration and risk factors associated in anal samples of HIV-1 infected men. *Sex Transm Dis*. 2010;37:311–5.
- Panther LA, Wagner K, Proper J, Fugelso DK, Chatis PA, Weeden W, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic highgrade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1490–2.
- Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, Serag HE. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2006;43:223–33.