

Prevalencia de cambios en la citología anal de pacientes VIH positivos para y posibles factores de riesgo asociados

Prevalence of anal cytology changes in HIV positive patients and possible associated risk factors

JUAN CATAÑO¹, ANGÉLICA JARAMILLO², MARTHA LÓPEZ³,
MARCELA DUQUE³, GLORIA BETANCUR³, LUZ PELÁEZ³,
LUIS CORREA⁴, DANIXA ESPINAL⁵, SANTIAGO ESTRADA⁶

Resumen

Introducción. En 2000 se diagnosticaron 3.400 casos nuevos de cáncer anal en Estados Unidos; es el cuarto cáncer más común en VIH positivos. **Objetivo.** Determinar la prevalencia de cambios citológicos anales en una población de pacientes de Medellín, positivos para VIH, buscando la relación con distintas variables. **Materiales y métodos.** Se trata de un estudio descriptivo con exploración de variables, que incluyó pacientes de Medellín positivos para VIH. Se les aplicó una encuesta epidemiológica y se les realizó la citología anal según Bethesda. **Resultados.** Se estudiaron 91 pacientes, 66 de ellos con información completa. El 45,5% presentó alguna alteración en la citología anal. Se encontró que en aquellos con antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual, 44,7% presentaba cambios citológicos ($p = 0,8426$); en aquellos con más de 21 parejas, 60,9% presentaba cambios citológicos ($p = 0,1791$); en aque-

llos que habían iniciado la vida sexual entre los 9 y 20 años, 43,3% presentaba cambios citológicos ($p = 0,8125$); en aquellos con $CD_4 < 200$ células/ml, 50% presentaba cambios citológicos ($p = 0,8832$). Aquellos que sólo a veces o nunca utilizaron preservativo, tenían una tendencia al aumento en el riesgo para presentar cambios en la citología ($p = 0,1665$). **Conclusiones.** La citología anal es un examen sencillo y costo-efectivo, que permite tamizar poblaciones de riesgo para evitar la aparición de cáncer anal. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los cambios citológicos anales y las variables analizadas. Sugerimos que se incluya la citología anal en el grupo de exámenes del plan obligatorio de salud de los pacientes positivos para VIH con relaciones anales de riesgo.

Palabras clave: cáncer anal, citología, *papilomavirus*, VIH, factores de riesgo, canal anal

Infectio 2006; 10(4): 214-219

¹ Departamento de Medicina Interna, Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Clínica Las Vegas y Universidad de Antioquia, Medellín.

² Sección de Bacteriología y Epidemiología, Laboratorio Clínico Congregación Mariana, Medellín.

³ Programa de VIH/SIDA de diferentes EPS y ARS de la ciudad de Medellín

⁴ Departamento de Patología, Sección de Dermatopatología, Laboratorio Clínico Congregación Mariana y Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín.

⁵ Sección de Citohistotecnología, Laboratorio Clínico Congregación Mariana, Medellín.

⁶ Sección de Microbiología, Laboratorio Clínico Santamaría, Medellín.

Correspondencia: Juan Carlos Cataño, Calle 17 A sur N° 48-94, Medellín. Teléfono: 310-840-1556 kataju@hotmail.com

Fecha de recepción 15/09/2006; fecha de aceptación 16/11/2006

Abstract

Background. In the year 2000, around 3,400 new cases of anal cancer were diagnosed in the USA, and now is the fourth most common cancer in HIV-positive population.

Objectives. To determinate the prevalence of anal cytological changes, in an HIV-positive population from Medellín; and its relationship with different variables.

Methods. This is a descriptive variable exploration study, which included HIV-positive patients from Medellín. We used an epidemiological survey and an anal cytology was done according to Bethesda recommendations.

Results. We included 91 patients, 66 with the whole information. The 45,5% showed abnormal anal cytology. We found that in patients with past history of sexual transmitted diseases, 44,7% showed cytological changes ($p = 0,8426$); in patients with more than 21 sexual partners, 60,9% showed cytological changes ($p = 0,1791$); in those who started his active sexual life between 9 and 20 years of age, 43,3% showed cytological changes ($p = 0,8125$); in those with $CD_4 > 200$ cells/mL, 50% showed cytological changes ($p = 0,8832$). Besides, we found a tendency for increasing risk of abnormal anal cytology in patients who used preservatives sometimes or never, compared with those who said that always used it ($p = 0,1665$).

Conclusions. Anal cytology is a simple and cost-effective test, which allows to screen populations at risk, preventing the development of anal cancer. We did not found any statistical association between cytology changes and the variables evaluated. We suggest including anal cytology as one of the *Plan Obligatorio de Salud* tests for HIV-positive patients whith anal intercourse practices.

Key words: anal neoplasm, cytology, *papillomavirus*, HIV, risk factors, anal canal.

Infectio 2006; 10(4): 214-219

INTRODUCCIÓN

El cáncer anal solía ser una neoplasia infrecuente que correspondía sólo al 1,5% de todos los cánceres de la vía digestiva y afectaba, principalmente, a mujeres y personas mayores de 65 años (1-4). La incidencia ha venido en aumento debido a la pandemia causada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), fenómeno que tiende a empeorar debido a que la terapia antirretroviral altamente efectiva (*highly active anti-retroviral therapy*, HAART), al prolongar la vida de los pacientes infectados, hace posible una prolongada evolución de esta silenciosa entidad (5-13). En el año 2000, se diagnosticaron 3.400 casos nuevos en la población general de Estados Unidos y pasó a ser el cuarto cáncer más común en la población de pacientes positivos para VIH (14-17). La citología anal ha demostrado ser una prueba útil y costo-efectiva para tamizar la población en el diagnóstico de lesiones precancerosas producidas por el virus del papiloma humano en la mucosa anal de hombres que tienen sexo anal con hombres, principalmente si se encuentran infectados con VIH (18-27).

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Se trata de un estudio descriptivo con exploración de variables que tiene como objetivos determinar la prevalencia de los cambios citológicos anales, en una población de pacientes VIH positivos de Medellín, y su relación con variables demográficas, epidemiológicas, clínicas y paraclínicas.

Muestreo. En el estudio se incluyeron pacientes de varias Empresas Promotoras de Salud y Administradoras del Régimen Subsidiado en donde se llevan a cabo programas de VIH/sida. En la fase preliminar del estudio, se invitó a los médicos encargados de los diferentes programas y se les hizo una presentación oral sobre la importancia de la citología anal como prueba de tamizaje para el diagnóstico temprano de los cambios citológicos inducidos por virus del papiloma humano y su relación con el cáncer anal. Luego de esta motivación, ellos se encargaron de invitar a los pacientes pertenecientes a sus programas a participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, negativos para VIH, los que no firmaran el consentimiento informado y los que tenían datos incompletos en la encuesta.

Obtención de datos. Durante el período comprendido entre noviembre de 2005 y julio de 2006, se capturaron los pacientes y se remitían al laboratorio de referencia donde estaba ya protocolizada la técnica para realizar el estudio de citología anal; se les informó sobre los propósitos y objetivos del mismo, concomitantemente se les leyó y solicitó que firmaran un consentimiento informado en caso de decidir participar. A quienes accedieron a participar, se les realizó una encuesta que incluía datos demográficos, epidemiológicos, clínicos y paraclínicos. Una vez obtenida esta información, se les practicó una citología anal siguiendo las recomendaciones de Bethesda (18, 20).

Plan de análisis. Los resultados de las variables demográficas, epidemiológicas, clínicas y paraclínicas se presentaron en tablas por frecuencia y porcentaje. Además, los posibles factores de riesgo asociados se presentaron mediante un análisis de frecuencias. Para el análisis de los resultados, se utilizó la herramienta estadística SPSS versión 6,0 y el programa EpiInfo versión 6,04.

RESULTADOS

Ingresaron 91 pacientes, pero sólo se obtuvieron datos completos de 66 de ellos. De éstos, 65,2% pertenecía al régimen contributivo y 34,8% al subsidiado.

Datos demográficos. Todos los pacientes eran de sexo masculino; la edad promedio fue de 36 años (20 a 55 años); la mayoría (37,9%) estaba en el grupo de 31 a 40 años.

Datos epidemiológicos. El 63,6% de los pacientes inició su actividad sexual entre los 15 y los 20 años. El número de compañeros sexuales (casuales y estables), en todo el transcurso de su vida sexual, variaba desde uno hasta más de 2.000 y se encontró que la mayoría (65,2%) había tenido 20 o menos compañeros sexuales. Se encontró que 80,3% sólo tiene relaciones con hombres, mientras que el resto (19,7%) lo hace con hombres y mujeres. Sólo el 18,2% afirma utilizar siempre el preservativo, mientras que el resto sólo lo utiliza algunas veces (53%) y otros (28,8%), nunca. El 48,5% no sabía si su compañero también está infectado con el VIH, 39,4% sí sabía y 12,1% aseguraba que no estaba infectado. Buscando otros factores potenciales de riesgo para

VIH, 16,7% se había realizado tatuajes o se había perforado la piel (*piercing*) y sólo 4,5% habían sido transfundidos. El 71,2% tenía antecedente de haber sufrido alguna infección de transmisión sexual (ITS) distinta de VIH; las más frecuentes fueron: condilomas (33,3%), sífilis (30%) y uretritis (20%).

Hallazgos clínicos. En el momento de tomar la citología, se realizó una inspección anal y se encontraron condilomas en 53,1%, fisuras en 21,8% y otras en menor proporción.

Datos de laboratorio y resultados de la citología. En el momento de tomar la citología, 27,3% tenía un recuento menor de 200 de CD₄/ml. Al evaluar los resultados de la citología se tuvo en cuenta la muestra total de 91 pacientes. Se encontró que 56% tenía una citología sin cambios; 62,5% presentaba células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) ; 17,5%, lesión intraepitelial de bajo grado asociada a PVH (LIEBG-PVH); 10%, lesión intraepitelial de bajo grado asociada a neoplasia intra-anal (LIEBG-NIA 1), y 10 %, lesión intraepitelial de alto grado asociado a neoplasia intraanal (LIEAG-NIA 2) (tabla 1).

Tabla 1

Resultado de la citología anal

Resultado	Frecuencia (%)
Citología sin cambios	51 (56)
Citología con cambios	40 (44)
ASCUS	25 (62,5)
LIEBG-PVH	7 (17,5)
LIEAG-NIA 2	4 (10)
LIEBG-NIA 1	4 (10)

ASCUS: células escamosas atípicas de significado incierto.
LIEAG-NIA: lesión intraepitelial de alto grado asociada a neoplasia intra-anal.
LIEBG-NIA: lesión intraepitelial de bajo grado asociada a neoplasia intra-anal.
LIEBG-PVH: lesión intraepitelial de bajo grado asociada a PVH.

Factores asociados a cambios citológicos. Independientemente de pertenecer al régimen contributivo o subsidiado de seguridad social ($p = 0,9085$), las anomalías en la citología anal se asociaron con: haber padecido alguna infección de transmisión sexual ($p = 0,8422$), número de compañeros sexuales ($p = 0,1791$), edad de inicio de relaciones sexuales ($p = 0,8125$), recuento de CD₄/ml menor de 200 ($p = 0,8832$), alteraciones en el exa-

men macroscópico anal ($p = 0,7431$), uso del preservativo ($p = 0,1665$). Sin embargo, se encontró un OR que señalaba una tendencia a que los pacientes que sólo algunas veces o nunca utilizaban el preservativo, comparados con los que aseguraban siempre usarlo, tenían un aumento en el riesgo para presentar cambios en la citología (c^2 de tendencia) (tabla 2).

DISCUSIÓN

La asociación del virus del papiloma humano con el desarrollo de cáncer anal está bien establecida (1, 14, 21), principalmente, en el grupo de pacientes positivos para VIH (3, 4, 15-17, 22, 23). Antes del uso masivo de la terapia HAART este tipo de cáncer no representaba un problema, puesto que la supervivencia de los pacientes era tan corta que no permitiría que la mayoría de los infectados con PVH desarrollaran formas clínicas avanzadas de la neoplasia pero, a partir del uso rutinario de la terapia HAART, la supervivencia de los pacientes VIH positivos ha aumentado (6) y, por lo tanto, se puede esperar que

en los próximos años veamos cada vez con mayor frecuencia esta funesta complicación (2, 5, 7, 9-13).

Este es el primer estudio en nuestro medio que busca determinar la prevalencia de los cambios citológicos en la mucosa anal de pacientes positivos para VIH, por medio de un examen sencillo y costo-efectivo, como es la citología anal (8, 18-20, 24, 25, 27), y su posible asociación con distintas variables demográficas, epidemiológicas, clínicas y paraclínicas.

Se incluyeron 91 pacientes, pero sólo en 66 se logró obtener la información completa. El 63,6% de los pacientes inicio su actividad sexual entre los 15 y los 20 años, lo cual representa un riesgo para adquirir la infección, tanto por VIH como por virus del papiloma humano, a una edad temprana, lo cual aumenta el tiempo de latencia en que este último virus puede producir cambios citológicos que conlleven a cáncer anal (26). El 34,8% había tenido más de 20 compañeros sexuales (hasta más de 2000) y está bien establecida la relación que existe entre el número de compañeros sexuales y la posibilidad de contagio con virus del papiloma humano (distintos

Tabla 2

Factores de riesgo asociados a cambios citológicos

Factor de riesgo	Frecuencia		p
	Con cambios en la citología	Sin cambios en la citología	
Infecciones de transmisión sexual			
Alguna infección de transmisión sexual	44,7%	55,3%	0,8422
Número de compañeros sexuales			
Más de 21 parejas	60,9%	39,1%	0,1791
Edad de inicio de las relaciones sexuales			
Inicio temprano de las relaciones sexuales: 9 a 21 años	43,3%	56,6%	0,8125
Estadio de inmunidad			
<200 CD ₄	50%	50%	0,8832
Examen anal			
Lesiones anales	43,8%	56,3%	0,7431
*Uso del preservativo			
Siempre	25%	75%	OR = 1
Algunas veces	48,6%	51,4%	OR = 2,83
Nunca	52,6%	47,4%	OR = 3,33
			0,1665

*Cuando se comparó el uso del preservativo no se encontró una p estadísticamente significativa, pero el OR mostró un factor de protección para quien siempre lo usó, comparado con los que nunca o algunas veces lo usaron, notándose un incremento en el riesgo (análisis c^2 de tendencia).

serotipos en un mismo paciente) y VIH, con el consecuente desarrollo de cáncer anal (11, 26).

Llama la atención que 19,7% de los pacientes sostiene relaciones sexuales de tipo bisexual, lo que hace pensar sobre la posibilidad de que la citología anal pueda ser también una herramienta de tamizaje en cualquier persona que sostenga relaciones anales sin protección, sin importar el género y el estadio clínico del VIH.

Preocupa que 81,8% de los pacientes no utilizaban con frecuencia el preservativo en sus relaciones sexuales, lo cual proporciona un claro factor de riesgo para la infección, tanto por VIH como por PVH, lo cual se logró evidenciar en que 71,2% había ya sufrido de alguna infección de transmisión sexual; con una simple inspección anal, se evidenciaron condilomas en 53,1% de los pacientes.

Al evaluar la citología anal, hay que tener en cuenta que, a diferencia de la citología de cuello uterino, cualquier hallazgo anormal (incluido ASCUS) se considera patológico y debe referirse el caso para evaluación con biopsia (8, 18-20). En este estudio, 62,5% presentó alguna anomalía en la citología y fue referido a sus distintas EPS o ARS; uno de los hallazgos más importantes del estudio es que 20% ya tenía neoplasia, la cual, sin este tamizaje, hubiese evolucionado hacia carcinoma invasor en forma silenciosa. Vale la pena resaltar que todos los pacientes estaban asintomáticos al momento de la citología.

Contrario a los reportes de la literatura, en los cuales se menciona una asociación estadística entre los cambios citológicos anales y los recuentos bajos de CD₄, el número de parejas sexuales, el antecedente de infección de transmisión sexual, el número de serotipos de virus del papiloma humano y el inicio temprano de la actividad sexual (3-5, 10, 16, 23, 26, 27). En nuestro estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables demográficas, epidemiológicas, clínicas y paraclínicas estudiadas, posiblemente debido al tamaño de la muestra. Sin embargo, cabe resaltar una tendencia, en la cual el uso de preservativo representa un factor protector frente a la presencia de cambios citológicos anales, lo cual tendría mucho sentido dado la fisiopatología de la entidad.

CONCLUSIONES

1. La citología anal es un examen sencillo y costo-efectivo que permite tamizar poblaciones en riesgo, para detectar cambios tempranos en la mucosa anal que, intervenidos a tiempo, evitan la aparición de cáncer anal.
2. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los cambios en la citología anal y ninguna de las variables epidemiológicas, demográficas, clínicas o paraclínicas analizadas.
3. Sugerimos que se incluya la citología anal en el grupo de exámenes del plan obligatorio de salud (POS) que se evalúan en todo paciente VIH positivo con relaciones anales de riesgo.

Declaración de conflicto de intereses

Todos los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

Fuente de financiación

Este proyecto fue patrocinado y realizado por el laboratorio de la Congregación Mariana en Medellín.

REFERENCIAS

1. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med.* 2001;342:792-800.
2. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin.* 2000;50:7-33.
3. Bower MD, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis.* 2006;19:14-9.
4. Chiao EY, Krown SE, Stier EA, Schrag D. A population-based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:451-5.
5. Piketty C, Darragh TM, Heard I, Da Costa M, Bruneval P, Palefsky JM *et al.* High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Trans Dis.* 2004;31:96-9.
6. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP *et al.* Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.* 2001;135:17-26.
7. International collaboration on HIV and Cancer. Highly active antiretroviral therapy and incidence of cancer in human immunodeficiency virus-infected adults. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1823-30.

8. Kostantinopoulos PA, Schlecht HP, Bryan B, Pantanowitz L, Dezube BJ. HIV-associated anal squamous cell cancer: an otherwise preventable disease. *J Clin Oncol.* 2006;24:4516-7.
9. Palefsky J. Human papillomavirus-related tumors in HIV. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:463-8.
10. Spano JP, Carcelain G, Katlama C, Costagliola D. Non-AIDS-defining malignancies in HIV patients: clinical features and perspectives. *Bull Cancer.* 2006;93:37-42.
11. Fagan SP, Bellows CF 3rd, Albo D, Rodríguez-Barradas M, Feanny M, Awad SS *et al.* Length of human immunodeficiency virus disease and not immune status is a risk factor for development of anal carcinoma. *Am J Surg.* 2005;190:732-5.
12. Palefsky JM, Holly EA, Efridc JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM *et al.* Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS.* 2005;19:1407-14.
13. Ching-Hong PV, Palefsky JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Dermatol Ther.* 2005;18:67-76.
14. Beckmann AM, Darling JR, Sherman KJ, Maden C, Miller BA, Coates RJ, *et al.* Human papillomavirus infection and anal cancer. *Intl J Cancer.* 1989;43:1042-9.
15. Kléncke BJ, Palefsky JM. Anal cancer: an HIV associated cancer. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2003;17:859-72.
16. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis.* 1998;177:361-7.
17. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1127-34.
18. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;14:415-22.
19. de Ruyter A, Carter P, Katz DR, Kocjan G, Whatrup C, Northover J *et al.* A comparison between cytology and histology to detect and intraepithelial neoplasia. *Genitourin Med.* 1994;70:22-25.
20. Scholefield JH, Johnson J, Hitchcock A, Kocjan G, Smith JH, Smith PA *et al.* Guidelines for anal cytology to make cytological diagnosis and follow up much more reliable. *Citopathology.* 1998;9:15-22.
21. Tilston P. Anal human papillomavirus and anal cancer. *J Clin Pathol.* 1997;50:625-34.
22. Kiviati N, Rompalo A, Bowden R, Galloway R, Holmes KK, Corey L *et al.* Anal human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-seropositive and seronegative men. *J Infect Dis.* 1990;46:214-9.
23. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intraepithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *AIDS.* 1998;12:495-503.
24. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA.* 1999;281:1822-9.
25. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Palefsky JM. Cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions and anal cancer in human immunodeficiency virus-negative homosexual and bisexual men. *Am J Med.* 2000;108:634-41.
26. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Buchbinder S, Cohen D, Colfax G *et al.* Age-specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: The EXPLORE study. *J Infect Dis.* 2004;190:2070-6.
27. Cataño JC. Cáncer anal en la era del HIV: papel de la citología anal. *IATREIA.* 2004;17(4):396-403.