



ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MÉXICO INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA DE CONCENTRACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

Artículo de Investigación

VPH 16 y 18 en canal anal de hombres que tienen sexo con hombres VIH positivos y sus factores asociados

**Que para obtener el grado de
MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

Presenta

LETICIA TORRES IBARRA

VPH-16 y 18 en canal anal de hombres que tienen sexo con hombres VIH positivos y sus factores asociados

ABSTRACT

Antecedentes. La infección por virus de papiloma humano (VPH) con los tipos oncogénicos 16 y 18 en canal anal ha sido asociada con un mayor riesgo de progresión de anomalías citológicas de alto grado, y estos tipos son los más comúnmente asociados con cáncer anal. La ocurrencia de neoplasia intraepitelial anal de alto grado (NIA 2/3) entre hombres que tienen sexo hombres (HSH) VIH positivos es muy alta, con una prevalencia del 43%, por lo que resulta de interés comprender mejor la ocurrencia de la infección por VPH en esta población.

Métodos. Se llevó a cabo un análisis de los datos derivados de la medición basal de una cohorte de hombres que tienen sexo con hombres VIH positivos que acuden a una clínica de VIH de la Ciudad de México. Los participantes respondieron un cuestionario sobre características socio-demográficas y comportamiento sexual. Se recolectaron muestras del canal anal para determinar 37 tipos de VPH por medio del método de hibridación reversa. Se estimó la prevalencia de VPH-16/18 y se evaluó la asociación con ciertas características de los participantes.

Resultados. La prevalencia de infección en canal anal por algún tipo de VPH (oncogénicos y no oncogénicos) entre los 446 participantes fue de 93%. Al menos un tipo de VPH oncogénico fue detectado en el 72% de los participantes, y en 30.7% de ellos se detectó VPH-16/18 en canal anal. Entre los VPH oncogénicos el tipo más prevalente fue el VPH-16 (21.8%). Otros tipos oncogénicos detectados fueron el VPH-58 (16.4%), el VPH-59 (15.9%), el VPH-39 (15.5%), el VPH-18 y el VPH-52, estos dos últimos con una prevalencia de 15% cada uno. Entre los casos positivos a VPH-16/18 fueron comunes las infecciones concurrentes con VPH-39 y 58. Infecciones con VPH múltiples se encontraron en 76.9% de los casos. El tener más de 25 parejas sexuales hombres por año (OR=2.24; IC95% 1.10 - 4.56) y tener una cuenta de CD4 ≤ 350 cel/ μ (OR=1.92; IC95% 1.21-3.04) fueron factores asociados positivamente con la presencia de VPH-16/18 en canal anal, independientemente de otras covariables.

Conclusiones. Las coinfecciones con VPH 16/18 y otros tipos oncogénicos son predominantes en esta población, lo cual requiere de manera urgente hacer más estudios que permitan evaluar las estrategias de profilaxis de infecciones por VPH en canal anal en esta población que en específico tienen un gran problema de multiplicidad de VPH oncogénicos. Además nuestras observaciones sugieren que la inmunosupresión y el número de parejas sexuales podría ser factores que tenga efectos diferenciales en la presencia de VPH-16 y VPH-18.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones anales por VPH representan una mayor carga de enfermedad en hombres VIH positivos, particularmente aquellos que tienen sexo con hombres (HSH).^{1,2,3} La prevalencia de infección por VPH anal en estas poblaciones es superior al 90%^{4,5,6} inclusive con una alta frecuencia de múltiples tipos de VPH en dichas infecciones.^{7,8} Diversos estudios coinciden en que los tipos más prevalentes en las infecciones de canal anal en HSH VIH positivos, son los oncogénicos,^{9,10,11} entre éstos el VPH-16 seguido en la mayoría de los casos por el VPH-18.^{4,5,8,12,13}

Las infecciones con VPH oncogénicos, particularmente los VPH-16/18, se caracterizan por una mayor persistencia, así como un mayor riesgo de anomalías citológicas y la progresión de las lesiones intraepiteliales de alto grado.¹⁴ El tipo de VPH-16 en especial, persiste por más tiempo que el resto de los tipos oncogénicos,⁵ siendo de hecho el genotipo más frecuente en las neoplasias intraepiteliales anales (NIA) de alto grado y está asociado en el 70% de los carcinomas anales.¹⁵

Recientemente, en una revisión sistemática se describió la distribución de VPH-16/18 en cáncer anal invasivo y en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado (LSIL y HSIL, respectivamente por sus siglas en inglés), demostrando la alta prevalencia de ambos tipos de VPH en cáncer anal y en HSIL (72% y 69% respectivamente), y una prevalencia más baja en LSIL (27%).¹⁶ Al respecto, resultados acerca de la relación de genotipos de VPH específicos y patología anal en hombres infectados con VIH y con historia de relaciones sexuales anales receptivas han reportado que VPH 16/18 estuvieron asociados positivamente con el diagnóstico de NIA de alto grado en canal anal. Además se encontró que el VPH-16 puede ser un factor de riesgo independiente para NIA 2/3.⁶

Aunque algunos estudios anteriores han reportado la prevalencia de VPH en el grupo de HSH VIH positivos, en países de América Latina como México hay una falta de datos sobre las infecciones anales por VPH y sus enfermedades relacionadas en esta población, lo que ha repercutido en la falta de reconocimiento del problema de salud y en el rezago de intervenciones de salud oportunas en estos individuos. Más aún, dadas la mayor cobertura y adherencia al tratamiento antirretroviral en sujetos VIH positivos, se podría esperar que en México también haya un incremento de la morbilidad por NIA en HSH, tal como se ha venido observando en población de Estados Unidos, donde, después de la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés

highly active antiretroviral therapy) se han reportando tasas de incidencia de cáncer anal que van desde 75/100 000 hasta 137/100 000.^{17,18,19}

No obstante, para abordar este problema, investigaciones actuales están evaluando la inmunización con la vacuna tetravalente como mecanismo de prevención de infecciones por VPH en la población específica de HSH VIH positivos. Al día de hoy sólo se ha demostrado la seguridad y la inmunogenicidad de esta vacuna en dicha población,²⁰ pero actualmente un ensayo clínico fase 3 está siendo desarrollado con el objetivo de evaluar la eficacia de ésta vacuna en la prevención de infecciones por VPH anal entre estos hombres,²¹ por lo que de obtener resultados positivos, será necesario contar con la caracterización de las infecciones de VPH en esta población, que sirva de insumo para la evaluación de costo-efectividad de estos potenciales programas de prevención.

Así pues, el presente estudio transversal, a partir del análisis de la información derivada de la medición basal de una cohorte de HSH VIH positivos, tiene como objetivo describir las prevalencias de tipos específicos de VPH en esta población, particularmente la presencia de VPH 16 y 18 y determinar los factores asociados con la infección anal por VPH-16 y VPH-18, con el fin de contar con información que pueda ser útil para diseñar estrategias tanto de prevención primaria de VPH, como de detección temprana de lesiones precursoras de cáncer anal en servicios de atención a individuos con VIH.

MÉTODOS

Población de estudio

El presente análisis fue llevado a cabo a partir de la información derivada de la medición basal de la cohorte de HSH VIH positivos reclutados en la *Clínica Condesa*, que es una clínica especializada para la atención de pacientes con VIH de la Ciudad de México. Fueron elegibles para participar todos aquellos hombres mayores de 18 años que tienen sexo con hombres, entendido como al menos una relación sexual con otro hombre en algún momento de su vida. Para ser incluidos en el estudio, debieran ser VIH positivos, ya sea si estaban bajo tratamiento antiretroviral o bajo vigilancia previa a la necesidad de tratamiento (los criterios para inicio de tratamiento son: tener una cuenta de CD4 <350 cel/mm3, o independientemente del conteo de CD4 en individuos coinfectados con hepatitis B crónica activa, o nefropatía asociada a VIH). Los participantes debían estar de acuerdo en participar en el estudio previo consentimiento informado por escrito. Este análisis incluyó los HSH-VIH positivos reclutados de Diciembre del 2009 a Octubre de 2011. Los comités de Ética y Bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública, aprobaron los procedimientos de estudio.

Los sujetos se reclutaron directamente por el personal médico del sitio de estudio, durante las visitas rutinarias de los participantes a la Clínica Condesa. Todos los participantes recibieron instrucciones especiales antes de la visita, particularmente las condiciones necesarias para la toma de muestra, (no bañarse durante las 24 horas previas a la toma de muestra, abstenerse de relaciones sexuales ni masturbación por 24 horas antes de la toma de muestra, y con ayuno). Un total de 525 pacientes, quienes regresaron a la visita basal, fueron formalmente enrolados en el estudio.

Procedimientos de estudio.

Cuestionario de factores de riesgo. Entrevistadores aplicaron un cuestionario estandarizado de manera confidencial a cada uno de los participantes. El cuestionario incluía información acerca de características sociodemográficas; historia sexual, y uso de métodos de prevención de ITS; antecedentes de infecciones de transmisión sexual; hábitos de consumo de alcohol, tabaco y drogas ilegales. La información acerca de comportamiento sexual incluía historia de relaciones sexuales con mujeres, edad de la primera relación sexual con un hombre, número de parejas sexuales hombres con las que ha tenido relaciones sexuales en su vida (sin especificar por el tipo de la relación sexual: anal u oral) y en los últimos 6 meses, además de preguntar por el tipo de relación sexual (receptiva o insertiva).

Se recolectó también información de los expedientes clínicos de los participantes, para registrar el tiempo de diagnóstico de VIH (años), la cuenta de linfocitos CD4, la carga viral de VIH en plasma (se registraron las mediciones de CD4 y carga viral más cercanas a la fecha de la recolección de la muestra de canal anal, el uso de tratamiento antiretroviral y el régimen de fármacos utilizados. Es importante mencionar que dentro de los servicios de cuidado de rutina, a todos los pacientes que acuden a la Clínica Condesa se les hacen mediciones semestrales de CD4 y carga viral.

También como parte de los procedimientos, los médicos encargados del estudio hicieron una entrevista a los participantes para recabar su historia clínica, en este paso se incluyó una exploración anogenital y la correspondiente descripción de anomalías en esta región anatómica.

Recolección de muestra de canal-anal para determinación de infección por VPH.

Con un hisopo de dacrón humedecido en suero salino se colectó la muestra de canal anal introduciendo en el canal anal 2-4 cm el hisopo, realizando un movimiento circular de 360 grados presionando la pared anal. Posteriormente la muestra fue colocada en un vial con solución PreservCyt, y almacenada a temperatura ambiente en el laboratorio del sitio de estudio, para posteriormente ser enviadas 1 vez por semana al departamento de investigación de VPH del INSP, donde fueron procesadas.

Genotipificación del VPH

El DNA fue extraído de las muestras usando el Kit de extracción en medio líquido AmpliLute (Roche Molecular System). En resumen, una alícuota de 250 µL de cada muestra se digirió con 20 µL de proteinasa K y buffer de lisis de tejido a 56°C por 30 minutos. El aislamiento y purificación del DNA se llevó a cabo mediante columnas de vacío donde el producto lisado de DNA fue transferido y lavado. La genotipificación del DNA extraído se realizó empleando el método denominado Reverse line blot que se basa en el principio de amplificación por PCR del la región L1 polimórfica del genoma del VPH, mediante el sistema de primers HPV PGMY09/11 y subsecuente hibridación reversa de los productos amplificados con una mezcla maestra de 37 genotipos de VPH individuales.

La amplificación de PCR se realizó en el termociclador Applied Biosystems GeneAmp PCR System 9700, de acuerdo al programa establecido por el protocolo del fabricante del kit de genotipificación (Roche Molecular Diagnostics, Branchburg, NJ, USA). Adicionalmente se amplificó el gen β -globina con los primers PC04/GH20, como control de la calidad del DNA de la muestra. Los amplicones obtenidos del PCR se desnaturalizaron para obtener DNA bicatenario y posteriormente se realizó la hibridación, añadiendo los productos desnaturalizados a una única tira de tipificación que está cubierta con sondas de los 37 tipos de VPH y β -globina usando un buffer de hibridación que permitiera la unión entre la sonda y el amplicón.

Las sondas donde hubo hibridación fueron detectadas por una reacción colorimétrica, usando el conjugado de estreptavidina y peroxidasa de rábano picante, dicho conjugado se une al amplicón marcado con biotina sólo si hubo hibridación. La reacción de detección se hace mediante la comparación de un complejo azul, que se forma en las sondas donde hubo hibridación, con la guía de referencia del fabricante de la prueba (Roche Molecular Diagnostics, Branchburg, NJ, USA).

Muestra de suero para medición de anticuerpos para sífilis y herpes virus 2

A partir de una muestra de 10 ml de sangre sin anticoagulante obtenida por venopunción en el antebrazo, se realizaron mediciones específicas para la determinación de sífilis y herpes virus simple tipo 2. Para la determinación de sífilis se partió de la prueba de Tamizaje Determine TP (Abbott Laboratories, EUA), y a manera de confirmación se hizo una prueba treponémica TP-PA (Serodia), la cual se basa en la detección de anticuerpos anti-*T.pallidum*. Los casos en los que se detectaron anticuerpos contra sífilis, fueron sometidos a una medición cuantitativa para conocer el título de anticuerpos mediante la prueba treponémica TRUST (New Horizons Diagnostics, Maryland, USA) que es un antígeno VDRL modificado. Para la determinación de Herpes simple tipo-2 se utilizó la prueba Anti-HVS-2 (gG2) ELISA (IgG) la cual se basa en la detección de anticuerpos humanos del tipo IgG contra la glicoproteína C1 específica de HSV-2 en suero (EUROIMMUN AG-Alemania). Las muestras fueron almacenadas a 2-8°C en el sitio de estudio y enviadas semanalmente al laboratorio de Infecciones de transmisión sexual del INSP para ser procesadas.

Muestras de orina para diagnóstico de gonorrea y clamidia

Se recolectaron las muestras en frascos estériles desechables y se transportaron al laboratorio de ITS del INSP. Las detecciones se realizaron según las metodologías de amplificación de los ADN bacterianos correspondientes con las pruebas COBAS AMPLICOR® CT/NG para *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* (Roche Molecular System, Inc., Branchburg, NJ, USA). Las muestras se conservaron a 2-8°C en el sitio de estudio y fueron enviadas semanalmente al laboratorio de Infecciones de transmisión sexual del INSP para ser procesadas.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo el análisis descriptivo de las variables continuas y categóricas haciendo uso de medidas de resumen paramétricas y no paramétricas de acuerdo al tipo de distribución de los datos.

Los participantes tuvieron la opción de no contestar alguna pregunta del cuestionario, y estas pérdidas de información de estas variables se trataron como observaciones missings, así como también la información clínica, que no estuvo disponible en el expediente de cada paciente.

Se calcularon las prevalencias de VPH, VPH no oncogénico, VPH oncogénico y VPH-16/18. Se clasificó como VPH positivo a las muestras que presentaron hibridación con cualquiera de los 37 tipos de VPH analizados. La categoría de VPH oncogénico incluyó aquellas muestras en las que se detectó cualquiera de los 13 tipos oncogénicos presentes en la prueba, incluso si dentro de estas muestras estaban presentes tipos de VPH no oncogénicos, por lo que sólo los participantes que únicamente tenían cualquier tipo de VPH de bajo riesgo se clasificaron como VPH no-oncogénico. Finalmente la variable VPH-16/18 se definió como los casos positivos a VPH-16 y/o VPH-18, independientemente si tenían otros tipos de VPH en la muestra. También se examinaron las prevalencias correspondientes a infecciones sencillas y múltiples de cada uno de los 37 tipos analizados, entendiéndose como infección múltiple la detección de más de 1 tipo de VPH.

Se utilizaron modelos de regresión logística para evaluar la asociación entre algunas variables de interés con la presencia de VPH-16/18, así como el análisis estratificado para VPH-16 y VPH-18 por separado. Se estimaron Odds Ratio (OR) para evaluar dichas asociaciones y todos los OR tuvieron intervalos de confianza del 95% .

Los modelos multivariados fueron ajustados por los potenciales confusores reportados en la literatura, además de tomar en cuenta las variables que mostraron una asociación estadística en el análisis crudo. El análisis estadístico se llevó a cabo usando el programa estadístico STATA versión 10.0

RESULTADOS

De los 525 participantes enrolados en la visita basal de la cohorte de HSH VIH positivos de la Ciudad de México el presente análisis sólo incluyó 446 de estos hombres cuyas muestras de canal anal tuvieron DNA adecuado y con resultados de la tipificación disponibles. El resto de los participantes (79/525) con muestras β -globina negativas fueron excluidos del análisis.

La edad mediana de esta población fue 33 años de edad (rango, 18-69 años). Ochenta y cuatro por ciento de los participantes se encontraban recibiendo tratamiento antiretroviral, y la cuenta de células CD4 más cercana a la visita basal tuvo una mediana de 449 cel/ μ l (rango, 8- 1314); 39.8% de estos HSH tuvieron una carga viral detectable (≥ 50 copias de RNA VIH/ml).

La edad mediana en la cual este grupo de hombres reportó haber tenido su primera relación sexual con otro hombre fue 17 años (rango, 4-45 años). La mayoría de los participante eran solteros (85.1%), 12.8% reportó estar casado o en unión libre y sólo 2.1% separado o viudo. 40.5% dijo no nunca haber consumido drogas ilegales. La circuncisión no fue común entre estos hombres, siendo que sólo el 21.3% de ellos auto-reportó estar circuncidado. Treinta y ocho por ciento de los participantes manifestaron haber tenido relaciones sexuales con mujeres al menos 1 vez en su vida, pero sólo 12 de quienes hicieron esta afirmación mencionaron haber tenido relaciones sexuales con una mujer en los 6 meses previos a la visita basal. La mayoría de los participantes reportó haber tenido entre 10-200 parejas sexuales hombres en su vida, 63.2% (275/435), y fue una menor proporción, 19.5%, los que reportaron haber tenido más de 200 parejas hombres en su vida (85/435). La mayoría de los HSH de ésta última categoría dijeron haber tenido entre >200-1000 parejas hombres en su vida (69/85). 17.8% (77/432) de los participantes reportaron no haber tenido relaciones sexuales con hombres en los últimos 6 meses y la mediana del número de parejas entre quienes si tuvieron relaciones sexuales con hombres fue de 3 (rango, 1 a 450 parejas). El 69.7% de los participantes reportó haber usado condón en más de la mitad sus relaciones sexuales con hombres, aunque sólo el 12.6% dijo usarlo siempre. Por el contrario el 2% manifestó nunca haber usado condón. La mayoría de los sujetos refirió haber tenido relaciones sexuales ocasionales con hombres (85.7%), entendido como tener relaciones sexuales la primera ocasión en que conoce a la pareja .

La prevalencia de VPH de cualquier tipo en canal anal fue de 93% (415/446), siendo que 21% (93/446) fueron por VPH no oncogénico y 72% por VPH oncogénico (322/446). La prevalencia de la infección por VPH-16/18 fue de 30.7% entre todos los participantes, lo que representa el 33% de los sujetos positivos a algún tipo de VPH (137/415). El 51.1% de quienes tuvieron infección con VPH-16/18 tenían únicamente VPH-16, 29.2% VPH-18 y el 19.7% de ellos presentaba una infección concurrente VPH-16/18.

En la tabla 1 se presentan las distribuciones de prevalencias de VPH en canal anal categorizadas en VPH de cualquier tipo, no oncogénico, oncogénico o VPH-16/18, de acuerdo a distintas características socio-demográficas, clínicas y de comportamiento sexual. El VPH de cualquier tipo se distribuyó con una prevalencia alrededor del 90% en cada una de las características incluidas en la tabla. La prevalencia de VPH-16/18 entre los participantes que tuvieron su primer relación sexual antes de los 18 años con otro hombre fue de 35.4% comparada con 24.6% observada ente los que tuvieron su primer debut sexual con otro hombre a una mayor edad. El 83% de los sujetos que reportaron >25 parejas al año tenían al menos un tipo de VPH oncogénico, y casi la mitad de estos sujetos tenían VPH-16/18. La infección con VPH-16/18 fue detectada en 40.3% de quienes tuvieron una cuenta de CD4 ≤ 350 células/ μ l, comparado con 26% en los que contaban con cuentas de CD4 mayores. Entre los sujetos con cargas virales de VIH bajas la prevalencia de VPH-16/18 fue de 28% en contraste con 35.8% entre los sujetos con cargas virales superiores .

Se examinó la prevalencia tipo específica de los 37 tipos de VPH analizados, por categoría de infección sencilla o múltiple, entre todos los participantes, como entre los casos con VPH-16/18 en canal anal (Tabla 2). Entre los 37 tipos evaluados, el VPH más prevalente es el VPH-16 (21.7%), al igual que entre los tipos de VPH oncogénicos. Dentro de este grupo de tipos VPH-oncogénicos, el VPH-16 está seguido por los tipos VPH-58 (16.4%), VPH-59 (15.9%), VPH-39 (15.5%) y los VPH-18 y VPH-52 con una prevalencia de 15% en ambos casos. Los dos tipos de VPH de bajo riesgo más comunes fueron el VPH 6 y 11 (21.4% y 21.1%, respectivamente). Específicamente entre los sujetos que tenían VPH-16/18, la infección concomitante con el resto de los tipos oncogénicos fue común, principalmente con VPH-39 y el VPH-58, ambos tipos con una prevalencia de 21.9% cada uno. El 76.9% de todos los participantes presentaba infecciones múltiples, el 19.7% de todas las muestras (88/446), tenían infecciones múltiples con VPH-16, es decir, tenían otros tipos de VPH además del VPH-16, lo que representa el 90.7% (88/97) de portadores de VPH-16. Por otro lado, la infección con VPH-18 más otro tipo de VPH fue del 14.8%(lo que representa el 98.5% de los portadores de VPH-18).

Factores asociados a la presencia de VPH-16/18 en canal anal

Se realizaron análisis de regresión logística para explorar las asociaciones entre algunas características de los participantes y la presencia de VPH-16/18 en canal anal (Tabla 3). También se hicieron estos análisis estratificando por VPH-16 y 18 separadamente, tomando como referencia no haber detectado ninguno de estos tipos respectivamente. La presencia de VPH-16/18 estuvo significativamente asociada con el antecedente de más de 25 parejas sexuales hombres al año (OR, 2.33; IC95% , 1.29 - 4.22) comparado con haber tenido <de 10 parejas al año, pero más aún, esta asociación fue más fuerte entre este número promedio de hombres por año y la detección con VPH-16 (OR, 3.20; IC95%, 1.73 – 5.93). Las infecciones en canal anal debidas a VPH-16/18, VPH-16 y VPH-18 estuvieron significativamente asociadas con un sistema inmunológico más suprimido, medido como una cuenta de CD4 ≤ 350 cel/ μ l (OR=1.92 para VPH-16/18; OR=1.61 y OR=2.95 para VPH-16 y VPH-18 respectivamente). El tener entre >5–10 años de diagnóstico con VIH mostró una asociación significativa solo con VPH-18 (OR, 0.36; IC95%, 0.16-0.78).

El antecedente de > de 25 parejas sexuales hombres al año, como la cuenta de CD4 ≤ 350 cel/ μ l, se mantuvieron como los únicos dos factores asociados con un mayor riesgo de infección con VPH-16/18, independientemente de otras covariables, en el análisis de regresión logística múltiple. En los modelos de regresión múltiple por tipo de VPH específico, el antecedente de > de 25 parejas sexuales fue el único factor predictor de VPH-16 (OR, 3.55; IC 95%, 1.69-7.47) y la cuenta de CD4+ ≤ 350 cel/ μ l se asoció positivamente con la prevalencia de VPH-18 en canal anal (OR, 2.98; IC95%, 1.67–5.34), independientemente de otras covariables. Sin embargo después de analizar estos dos modelos de regresión encontramos que posiblemente hay otras covariables que también estén asociadas con la presencia de cada uno de estos tipos de manera individual, pero este estudio no tuvo el poder estadístico necesario para detectar estas asociaciones en caso de que realmente existan.

DISCUSIÓN

La epidemia de VIH en Norteamérica y Latinoamérica, está en su mayoría concentrada en los HSH,²² grupo de la población con mayor riesgo de adquirir VPH anal y en quienes se observa un marcado incremento de cáncer anal a partir la introducción del HAART. Si bien existe información sobre la prevalencia de VPH anal en HSH VIH positivos en otras poblaciones, el presente trabajo constituye la primera estimación de este problema de salud en los HSH VIH positivos de México. Nuestros datos aportaran información relevante sobre la distribución del VPH anal en un contexto diferente al de los países desarrollados en donde se han realizado casi la totalidad de los trabajos que existen hasta el momento.

La prevalencia de VPH en canal anal de nuestra población fue del 93.1%, cifra que es consistente con el panorama de la infección de VPH anal en HSH VIH positivos de otros países como Estados Unidos, Canadá y China^{1,4-5,12} en donde se han detectado prevalencias de más del 90%. El 72% de las infecciones anales eran debidas a VPH oncogénicos, dato que concuerda con lo observado recientemente en el primer estudio con base poblacional realizado en San Francisco por Chin-Hong et al.⁹, donde el 72% de las infecciones por VPH en canal anal de los HSH seropositivos fueron debidas a VPH oncogénicos.

Referente a la prevalencia de VPH-16/18, cuya estimación fue uno de objetivos primarios del presente estudio, encontramos que el 30.7% de los HSH-seropositivos tenían infección en canal anal debida a por lo menos uno de estos 2 tipos de VPH. Este resultado es muy similar a lo estimado por Breese et al. en 1995²³, quienes al caracterizar las muestras VPH positivas agruparon las sondas de los tipos 16/18 encontrando una prevalencia de VPH-16/18 de 31% (17/93) en HSH VIH positivos. Acerca de la infección con ambos tipos, en Canadá de Pokomandy et al.²⁴ mostraron que la detección con VPH 16 o 18 en canal anal de un individuo está asociado con riesgo de progresión de NIA 2/3 (OR, 14.18; [IC 95%, 3.51–57.32]), pero el riesgo de NIA 2/3 es mucho mayor en los hombres que tienen VPH 16 y 18 concurrentemente (OR, 31.03; 95%IC, 5.68 – 169.6), comparado con aquellos que nunca han adquirido alguno de estos 2 tipos.

Conforme a los resultados mostrados en estudios previos^{4,5,7,13} y los obtenidos en nuestra población se puede confirmar que el VPH-16 es el tipo más común en las infecciones anales por VPH de estos sujetos, lo cual reitera el papel elemental que tiene este genotipo en las infecciones por VPH anal. Además, como recientemente se ha descrito, la infección por VPH-16 es la más persistente de todos los demás tipos que se han encontrado en canal anal,⁵ característica que preocupa por el hecho de que una mayor persistencia se traduce en un mayor riesgo de progresión de NIA de alto grado. Es importante mencionar que con respecto al resto de los tipos de VPH oncogénicos al parecer existe una distribución que varía geográficamente. Específicamente el VPH-18 es el tipo con la segunda prevalencia más alta seguida del tipo 16, en estudios con HSH con VIH de Norteamérica, mientras que en nuestra población de estudio, así como en HSH VIH positivos de España otros tipos de VPH fueron más prevalentes que el VPH-18.

Se ha reportado que la infección con VIH entre los HSH está asociado con la presencia de múltiples tipos de VPH en canal anal.^{1,12} Estudios previos en HSH VIH positivos han encontrado prevalencias de infecciones múltiples del 73%⁴ hasta un 90.9%⁵. Nuestros resultados confirman que la mayoría de las infecciones por VPH anal en esta

población son atribuibles a múltiples tipos de VPH. Además la presente investigación es la primera que aporta datos sobre la distribución de tipos específicos de VPH entre aquellos con VPH 16/18, dejando en claro que es muy común la presencia de múltiples tipos virales de alto riesgo en coinfección con los dos tipos más asociados con el desarrollo de cáncer anal. Por lo tanto aunque ya se ha demostrado el papel clave de los tipos 16 y 18 como factores de riesgo para el desarrollo de NIA, nuestras observaciones podrían apoyar lo señalado por algunos autores quienes han sugerido que el desarrollo de NIA podría ser resultado de la sinergia o interacción de todos los tipos que integran las infecciones múltiples de estos individuos más allá de sólo el papel que tienen las infecciones por VPH-16/18.⁵ De hecho algunos trabajos reportan que las infecciones múltiples son un factor de riesgo para la progresión de NIA.^{6,23,25}

Nuestros resultados confirman el rol fundamental de la respuesta inmune celular, así como del número de parejas sexuales como factores asociados con la presencia de infección con VPH-16/18 en HSH VIH positivos. Si bien, no se comprende aun cómo es la respuesta inmune a antígenos VPH-específicos en pacientes con VIH, nuestros resultados son consistentes con explicaciones previas que mencionan que la defensa contra infecciones por VPH está asociada con la inducción de la respuesta de células T, específicamente de células T CD4+.²⁶ Además en otros estudios han encontrado una mayor relación entre la inmunosupresión y la presencia de tipos de VPH-oncogénicos, en comparación con los no-oncogénicos.¹³ Se conoce bien que la mayor actividad sexual está relacionada con la presencia de VPH en general entre HSH tanto positivos como negativos. De acuerdo a nuestros datos, se puede sugerir que incluso la actividad sexual podría ser un factor de riesgo para la presencia de VPH-16/18. Lo cual podría ser fácil de interpretar si consideramos que el mayor número de parejas sexuales al año, se traduce en mayor riesgo de exposición a alguno de estos tipos de VPH, más aún si son de los tipos de VPH más frecuentes en la distribución de infecciones por VPH en esta población.

Es importante mencionar, que en el análisis de regresión logística estratificado por la infección individual con VPH-16 y VPH-18, nuestros modelos estuvieron limitados para encontrar asociaciones, si es que realmente las hay, entre los grupos con magnitudes mínimas de las diferencias muy pequeñas. Esto posiblemente se debió a que el tamaño de muestra no era suficiente lo que repercutió en que el poder estadístico estuviera limitado para este análisis. De tal forma que, por ejemplo, el tamaño de muestra no fue suficiente para encontrar un efecto de asociación entre VPH-16 y una cuenta de CD4<350 cel/μl ó de VPH-18 y número de parejas sexuales hombres, si es que realmente existe esta asociación en ambos casos. Por lo que sugerimos que para hacer este tipo de análisis se requiere un tamaño de muestra más grande, que nos permita evaluar si hay un diferente grado de asociación entre los dos factores de riesgo para la presencia de VPH 16/18, y la presencia de ambos tipos de VPH de forma individual.

La interpretación de nuestros resultados debe hacerse tomando en cuenta lo siguiente: en primer lugar más del 90% de los HSH de nuestro estudio reportaron haber tenido relaciones sexuales sólo con hombres en los últimos seis meses, por lo que quizá los resultados están sesgados al comportamiento y características de este subgrupo de la población, aunado a que en comparación con otros estudios, nuestra muestra se caracteriza por ser más joven que la de otras poblaciones estudiadas, en efecto hay una gran proporción de hombres menores de 30 años, cuando en otros estudios los hombres de este grupo de edad representan la minoría. Además nuestros datos son representativos de HSH VIH positivos que en su mayoría (80%) se encuentran recibiendo tratamiento antiretroviral. Aunque se esperaba poder evaluar la relación de las ITS (HSV-2, sífilis, clamidia y gonorrea) con el VPH en canal anal, el tipo de muestra recolectado no fue el más adecuado para llevar a cabo dicha evaluación, en el caso de las determinaciones serológicas de herpes y sífilis, porque estas no nos permiten conocer si la infección existente está clínicamente activa, sino más bien si ha habido exposición con estos dos 2 tipos de infecciones, respectivamente; y en el caso de las determinaciones de clamidia y gonorrea, el diagnóstico de estas dos ITS fue hecho para otro sitio diferente al canal anal. Por último por el tipo de diseño de nuestro estudio (transversal), las asociaciones encontradas sólo representan el riesgo de tener infecciones prevalentes, independientemente si estas infecciones son transitorias o persistentes, cuestión que por diseño no es posible inferir.

En conclusión, los datos del presente estudio hacen evidente el gran problema de infecciones múltiples con tipos de VPH de alto riesgo, con lo que surge la necesidad de evaluar cuál es el papel que juega la interacción entre estos tipos de VPH para el desarrollo de NIA y cáncer anal. Además, es fundamental conocer la distribución de VPH en estas enfermedades anales dentro de los HSH VIH positivos de México, así como de otros países, que tienen una distribución de tipos de VPH, en infecciones en canal anal, distintas a poblaciones de HSH de Estados Unidos y Canadá donde hasta la fecha se han descrito los tipos de VPH involucrados en la patogénesis de NIA y cáncer anal. Consideramos que las respuestas a estas interrogantes serán fundamentales para futuros análisis acerca de la estrategia de vacunación contra VPH en programas de prevención primaria de cáncer anal dirigidos a esta población. Finalmente son urgentes otros estudios longitudinales que evalúen los potenciales factores de riesgo para tipos de VPH específicos, en particular los oncogénicos, pues el comprender mejor el efecto de estatus inmune y los comportamientos de riesgo en esta población podría impactar las guías de atención de pacientes con VIH.

TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de diferentes tipos de VPH en muestras de canal anal de HSH VIH positivos conforme a características sociodemográficas y de comportamiento sexual (N=446)

Características	VPH+ cualquier tipo n=415 93.05%	VPH+ no oncogénico* n=93 20.85%	VPH+ oncogénico n=322 72.20%	VPH + 16/18 n=137 30.72%
Edad(años) n=446				
18-24 (n=55)	90.9%	21.8%	11.8%	13.9%
25-29 (n=100)	95.0%	16.0%	24.5%	21.9%
30-34 (n=82)	96.3%	19.5%	19.6%	21.2%
35-39 (n=76)	94.7%	27.6%	15.8%	13.1%
40-44 (n=73)	90.4%	23.3%	15.2%	16.8%
45-70 (n=60)	88.3%	18.3%	13.0%	13.1%
Escolaridad n=446				
Primaria o menos (n=27)	88.9%	22.2%	66.7%	33.3%
Secundaria o preparatoria (n=293)	93.2%	19.1%	74.1%	31.4%
Universidad/ Postgrado (n=126)	93.7%	24.6%	69.1%	28.6%
Hábito de fumar n=444				
Ex-fumador/nunca ha fumado (n=171)	94.2%	25.7%	68.4%	28.1%
Fumador activo (n=273)	92.3%	18.0%	74.4%	32.6%
Missing (n=2)				
Edad en la que tuvo su primer relación sexual con otro hombre n=436				
<18 años (n=257)	93.0%	19.8%	73.2%	35.4%
≥18 años (n=179)	93.3%	22.4%	71.0%	24.6%
Missing (n=10)				
Años de vida sexual activa n=436				
≤10 (n=126)	93.7%	19.1%	74.60%	27.8%
>10 -20 (n=166)	94.6%	19.9%	74.7%	31.9%
>20 (n=144)	91.0%	23.6%	67.4%	32.6%
Missing (n=10)				
No. De parejas sexuales hombres en su vida n=435				
<10 (n=75)	93.3%	21.3%	72.0%	32.0%
10-50 (n=162)	91.4%	21.0%	70.4%	28.4%
51-200 (n=113)	94.7%	23.9%	70.8%	29.2%
>200 (n=85)	94.1%	16.5%	77.7%	37.7%
Missing (n=11)				
No. Promedio de parejas sexuales hombres por año n=435				
<10 (n=314)	92.7%	22.3%	70.4%	27.7%
10 - 25 (n=68)	91.2%	19.1%	72.1%	33.8%
>25 (n=53)	98.1%	15.1%	83.0%	47.2%
Missing (n=11)				
No. De hombres con ha tenido relaciones sexuales los últimos 6 meses por tipo de practica sexual + n=432				
Ninguno (n=77)	93.5%	23.4%	70.1%	35.8%
Mayoría insertiva ≤10 (n=105)	89.5%	25.7%	63.8%	25.7%
Mayoría insertiva >10 (n= 30)	96.7%	16.7%	80.0%	43.3%
Mayoría receptiva ≤10 (n= 88)	95.5%	17.1%	78.4%	35.2%
Mayoría receptiva >10 (n= 25)	92.0%	24.0%	68.0%	44.0%
Insertiva/receptiva ≤10 (n= 96)	92.7%	18.8%	74.0%	24.0%
Insertiva/receptiva >10 (n= 11)	100.0%	0.0%	100.0%	45.5%
Missing (n=14)				
Circuncisión n=442				
No (n=348)	94.0%	21.0%	80.0%	32.8%
Si (n=94)	89.4%	18.1%	71.3%	24.5%

Missing (n=4)

Tiempo con diagnóstico de VIH+ (años) n=443					
≤1	(n=112)	94.6%	14.3%	80.2%	33.3%
>1-5	(n=167)	91.6%	16.8%	74.7%	30.1%
>5-10	(n=108)	92.6%	30.6%	62.0%	27.8%
>10	(n=56)	94.6%	28.6%	65.5%	30.9%
Missing	(n=3)				
Células CD4 (cel/μl)† n=437					
≤350	(n=149)	96.0%	14.8%	81.2%	40.3%
> 350	(n=288)	91.3%	24.7%	66.7%	26.0%
Missing	(n=9)				
Carga viral VIH (copias RNA VIH/ml)‡ n=435					
<50	(n=262)	92.8%	25.6%	67.2%	28.2%
≥50	(n=173)	93.1%	14.5%	78.6%	35.8%
Missing	(n=11)				
Uso de tratamiento antiretroviral n=442					
No	(n=70)	88.6%	14.3%	74.3%	31.4%
Si	(n=372)	93.8%	22.3%	71.5%	30.9%
Missing	(n=4)				
Virus Herpes Simple tipo 2 n=443					
Negativo	(n=138)	92.8%	19.6%	73.2%	26.1%
Positivo	(n=305)	93.1%	21.6%	71.5%	32.5%
Missing	(n=3)				
Sífilis§ n=443					
Negativa	(n=286)	95.5%	21%	74.5%	31.5%
Reactiva	(n=157)	88.5%	21%	67.5%	28.6%
Missing	(n=3)				
Clamidia/Gonorrea n=444					
Negativo	(n=433)	93.1%	20.6%	72.5%	30.7%
Positivo	(n=11)	90.9%	27.3%	63.6%	27.3%
Missing	(n=2)				

* La categoría de VPH no-oncogénico sólo incluye las infecciones ya sea sencillas o múltiples con cualquiera de los 24 tipos de VPH de bajo riesgo.

† La cuenta absoluta de linfocitos CD4+ y la carga viral de VIH son los valores de las determinaciones más cercanas antes de la recolección de la muestra en canal anal.

‡ Mayoría insertivo incluye los hombres que reportaron tener mayor número de parejas con las que practico sexo anal insertivo que receptivo, mayoría receptivo incluye los hombres que tuvieron más parejas sexuales con las que práctico sexo anal receptivo que insertivo; insertivo/receptivo se refiere a los hombres reportaron igual número de parejas en sexo anal insertivo como receptivo.

§ Se refiere a la detección de anticuerpos vs. sífilis en suero. Sífilis negativa se refiere a los resultados negativos en la prueba treponémica, o positivos con la prueba treponémica y VDRL negativos; y sífilis reactiva indica anticuerpos anti-treponémicos y VDRL reactivo.

Tabla 2. Prevalencia de diferentes tipos de VPH por categoría de infección sencilla y múltiple en todas las muestras de canal anal y sólo en los casos VPH 16/18 positivos

Tipos de VPH por hibridación en línea reversa	Canal anal n=446			VPH 16/18 positivo en canal anal n=137		
	Sencilla	Múltiple	Total*	Sencilla incluidos VPH 16/18†	Múltiple incluidos VPH 16/18‡	Total§
	%	%	%	%	%	%
Oncogénico						
16	2.0	19.7	21.7	6.6	64.2	70.8
18	0.2	14.8	15.0	0.7	48.2	48.9
31	0.2	9.2	9.4	0.7	11.7	12.4
33	0.0	4.3	4.3	0.0	8.0	8.0
35	0.0	2.9	2.9	0.0	6.6	6.6
39	0.5	15.0	15.5	0.0	21.9	21.9
45	0.2	11.7	11.9	0.0	13.9	13.9
51	0.5	12.3	12.8	0.0	16.1	16.1
52	0.7	14.4	15.1	0.0	17.5	17.5
56	0.0	5.8	5.8	0.0	8.0	8.0
58	0.9	15.5	16.4	0.0	21.9	21.9
59	0.9	15	15.9	0.7	19.7	20.4
68	0.0	12.3	12.3	0.0	16.8	16.8
No-oncogénico						
6	1.4	20.0	21.4	2.2	21.2	23.4
11	1.4	19.7	21.1	0.7	25.6	26.3
26	0.2	2.0	2.2	0	2.9	2.9
40	0	4.3	4.3	0	4.4	4.4
42	0	4.3	4.3	0	8.8	8.8
53	0.5	9.4	9.9	0.7	11.7	12.4
54	0.7	4.3	5.0	0	6.6	6.6
55	0.7	8.1	8.8	0	5.8	5.8
61	0.7	15.5	16.2	0.7	19.0	19.7
62	0.9	12.6	13.5	0	15.3	15.3
64	0	0	0	0	0	0
66	0.2	9.6	9.8	0	11	11.0
67	0	0.5	0.5	0	0.7	0.7
69	0	4.0	4.0	0	6.6	6.6
70	0	8.7	8.7	0.7	13.9	14.6
71	0.9	5.6	6.5	0	6.6	6.6
72	0.5	11.4	11.9	0.7	16.8	17.5
73	0.5	7.6	8.1	0	9.5	9.5
81	0.9	10.8	11.7	0.7	9.5	10.2
82	0	3.1	3.1	0	5.1	5.1
83	0.5	7.2	7.7	0	9.5	9.5
84	0.5	12.8	13.3	0	13.1	13.1
IS39	0	0.9	0.9	0	2.2	2.2
CP6108	0.9	15.5	16.4	0	18.3	18.3

* Prevalencia de cada tipo de VPH específico en el total de las muestras de canal anal.

† Prevalencia de infección de cada tipo de VPH individual en infección concurrente con los tipos de VPH-16 y/o 18.

‡ Prevalencia de cada tipo de VPH en infección múltiple con VPH-16/18 más cualquiera de los otros tipos de VPH probados.

§ Se refiere a la prevalencia total de cada uno de los tipos VPH sólo en las muestras positivas a VPH-16/18.

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado del riesgo de tener VPH-16/18, VPH-16 y VPH-18 en canal anal de HSH infectados con VIH

VARIABLE	VPH-16/18+				VPH-16+				VPH-18+			
	Univariado		Ajustado*		Univariado		Ajustado*		Univariado		Ajustado*	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Edad(años) n=446												
18-24 n=55	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
25-29 n=100	0.81	0.40 - 1.64	0.76	0.35 - 1.64	0.75	0.35 - 1.61	0.63	0.27 - 1.47	0.71	0.30 - 1.67	0.81	0.32 - 2.03
30-34 n=82	1.04	0.51 - 2.12	1.12	0.50 - 2.51	1.04	0.48 - 2.23	1.00	0.42 - 2.4	0.75	0.31 - 1.83	0.94	0.35 - 2.52
35-39 n=76	0.62	0.29 - 1.34	0.75	0.32 - 1.80	0.55	0.24 - 1.28	0.63	0.24 - 1.65	0.47	0.18 - 1.26	0.77	0.26 - 2.30
40-44 n=73	0.93	0.44 - 1.96	0.97	0.40 - 2.36	0.63	0.28 - 1.45	0.69	0.26 - 1.84	0.63	0.25 - 1.62	0.77	0.25 - 2.36
45-70 n=60	0.81	0.37 - 1.78	0.97	0.39 - 2.41	0.53	0.22 - 1.31	0.59	0.21 - 1.65	0.80	0.31 - 2.06	1.11	0.37 - 3.30
No. Promedio de parejas sexuales hombres por año n=435												
<10 (n=314)	Ref				1.00				1.00			
10 - 25 (n=68)	1.33	0.76 - 2.33	1.20	0.65 - 2.24	1.39	0.74 - 2.60	1.37	0.69 - 2.73	1.51	0.78 - 2.94	1.22	0.57 - 2.63
>25 (n=53)	2.33	1.29 - 4.22	2.24	1.10 - 4.56	3.20	1.73 - 5.93	3.55	1.69 - 7.47	0.89	0.38 - 2.08	0.68	0.24 - 1.90
No. De hombres con ha tenido relaciones sexuales los últimos 6 meses por tipo de practica sexual § n=432												
Ninguno (n=77)	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
Mayoría insertiva ≤10 (n=105)	0.68	0.36 - 1.29	0.72	0.36 - 1.43	0.82	0.40 - 1.67	0.84	0.39 - 1.82	0.64	0.27 - 1.48	0.80	0.33 - 1.98
Mayoría insertiva >10 (n= 30)	1.50	0.63 - 3.55	1.11	0.41 - 3.02	1.00	0.37 - 2.70	0.59	0.19 - 1.87	1.50	0.53 - 4.22	1.87	0.55 - 6.41
Mayoría receptiva ≤10 (n= 88)	1.07	0.56 - 2.03	1.08	0.54 - 2.16	0.90	0.43 - 1.88	0.95	0.44 - 2.09	1.18	0.53 - 2.62	1.20	0.51 - 2.85
Mayoría receptiva >10 (n= 25)	1.54	0.61 - 3.87	1.40	0.50 - 3.92	2.19	0.84 - 5.70	1.61	0.53 - 4.86	1.23	0.39 - 3.88	2.08	0.56 - 7.67
Insertiva/receptiva ≤10 (n= 96)	0.62	0.32 - 1.20	0.65	0.32 - 1.32	0.76	0.36 - 1.58	0.76	0.35 - 1.69	0.57	0.24 - 1.39	0.71	0.28 - 1.79
Insertiva/receptiva >10 (n= 11)	1.63	0.46 - 5.86	1.62	0.40 - 6.51	1.23	0.29 - 5.13	1.04	0.22 - 4.98	1.85	0.43 - 7.91	2.63	0.52 - 13.25
Células CD4 (cel/μl)† n=437												
> 350 (n=288)	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
≤350 (n=149)	1.92	1.26 - 2.91	1.92	1.21 - 3.04	1.61	1.01 - 2.56	1.60	0.95 - 2.69	2.95	1.73 - 5.03	2.98	1.67 - 5.34
Tiempo con diagnóstico de VIH+ (años) n=443												
≤1 (n=112)	Ref		Ref		Ref		Ref		Ref		Ref	
>1-5 (n=167)	0.86	0.51 - 1.44	0.85	0.47 - 1.54	0.80	0.45 - 1.43	0.78	0.40 - 1.50	0.56	0.30 - 1.04	0.64	0.32 - 1.31
>5-10 (n=108)	0.77	0.43 - 1.37	0.75	0.36 - 1.54	0.85	0.45 - 1.60	0.76	0.34 - 1.69	0.36	0.16 - 0.78	0.53	0.21 - 1.37
>10 (n=56)	0.89	0.45 - 1.79	0.83	0.36 - 1.90	0.86	0.40 - 1.86	0.78	0.31 - 1.99	0.67	0.29 - 1.54	0.84	0.31 - 2.32
Uso de tratamiento antiretroviral n=442												
No (n=70)	1.00		Ref		1.00		Ref		1.00		Ref	
Si (n=372)	0.96	0.56 - 1.67	1.15	0.59 - 2.24	1.04	0.56 - 1.93	1.40	0.65 - 2.99	0.66	0.35 - 1.28	0.74	0.34 - 1.62

*Ajustado por todas las variable presentadas en la tabla

IC, intervalo de confianza; OR, Odds Ratio.

REFERENCIAS

- ¹Critchlow CW, Hawes SE, Kuypers JM, Goldbaum GM, Holmes KK, Surawicz CM, Kiviat NB. Effect of HIV infection on the natural history of anal human papillomavirus infection. *AIDS*. 1998 Jul 9;12(10):1177-84.
- ²Chin-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 Nov 1;35(9):1127-34. Epub 2002 Oct 14.
- ³Palefsky J. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med*. 2007 Aug-Sep;15(4):130-3.
- ⁴Palefsky et al. Prevalence and Risk factors for Human Papillomavirus Infection of the Anal Canal in Human Immunodeficiency Virus (HIV) – Positive and HIV-Negative Homosexual Men. *JID* 1998; 177 (February)
- ⁵de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vézina S, Coté P, Macleod J, Allaire G, Franco EL, Coutlée F; HIPVIRG StudyGroup. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV infected men: the HIPVIRG cohort study. *J Infect Dis*. 2009;199:965-73.
- ⁶Salit IE, Tinmouth J, Chong S, Raboud J, Diong C, et al. Screening for HIV-associated anal cancer: correlation of HPV genotypes, p16, and E6 transcripts with anal pathology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jul;18(7):1986-92.
- ⁷Sirera G, Videla S, Piñol M, Cañadas MP, Llatjos M, Ballesteros AL, et al. High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV positive men. *AIDS* 2006; 20 (8): 1201-4
- ⁸Parisi SG, Cruciani M, Scaggiante R, Boldrin C, Andreis S, Dal Bello F, Pagni S, Barelli A, Sattin A, Mengoli C, Palù G. Anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in HIV-infected subjects in northern Italy: a longitudinal cohort study among men who have sex with men. *BMC Infectious Diseases*. 2011 May 25;11:150.
- ⁹Chin-Hong PV, Berry JM, Cheng SC, Catania JA, Da Costa M, Darragh D, et al. A population- based study of human papillomavirus-associated anal neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men using self-collected specimens: the TPOP study. *Annals Int Med* 2008;149:300–6
- ¹⁰Goldstone SE, Enyinna CS, Davis TW. Detection of oncogenic human papillomavirus and other predictors of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men with abnormal cytology. *Dis Colon Rectum*. 2009 Jan;52(1):31-9.
- ¹¹Hagensee ME, Cameron JE, Leigh JE, Clark RA. Human papillomavirus infection and disease in HIV-infected individuals. *Am J MedSci*. 2004 Jul;328(1):57-63.
- ¹²Gao L, Zhou F, Li X, Yang Y, Ruan Y, Jin Q. Anal HPV infection in HIV-positive men who have sex with men from China. *PLoSOne*. 2010 Dec 6;5(12):e15256.
- ¹³Guimarães MD, Grinsztejn B, Melo VH, Rocha GM, Campos LN, Pilotto JH, Carmo RA, Palefsky JM. Anal HPV prevalence and associated factors among HIV-seropositive men under antiretroviral treatment in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Aug;57 (3):S217-24.
- ¹⁴Carreras R , Xercavins J , Checa M. Virus del papiloma humano y cáncer de cuello de útero. 1a Ed. Buenos Aires; Madrid. Editorial Medica Panamericana; 2007.
- ¹⁵Wong AK, Chan RC, Aggarwal N, Singh MK, Nichols WS, Bose S. Human papillomavirus genotypes in anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma as detected in tissue biopsies. *Mod Pathol*. 2010 Jan;23(1):144-50
- ¹⁶Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer*. 2009 May 15;124(10):2375-83.
- ¹⁷Patel P, Hanson H, Sullivan S, 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; 10(148):728-736.
- ¹⁸D'Souza G, Wiley DJ, Li X, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48:491–499.
- ¹⁹Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22: 1203–1211.
- ²⁰Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, et al. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected men. *J Infect Dis*. 2010 Oct 15;202(8):1246-53.
- ²¹National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Evaluating the Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine at Preventing Anal HPV Infection in HIV-Infected Men. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [cited 2011 Nov 5]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01461096?term=NCT01461096&rank=1> NLM Identifier: NCT01461096
- ²²Kilmarx, P.H. Global epidemiology of HIV. Current opinion in HIV and AIDS. 2009;4:240-246.
- ²³Breese PL, Judson FN, Penley KA, Douglas JM Jr. Anal human papillomavirus infection among homosexual and bisexual men: prevalence of type-specific infection and association with human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis*. 1995 Jan-Feb;22(1):7-14.
- ²⁴de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vézina S, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 2011 May;52(9):1174-81. Epub 2011 Mar 1.
- ²⁵Palefsky JM, Holly EA, Efride JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM, Darragh TM. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2005 Sep 2;19(13):1407-14.
- ²⁶Van Der Burg SH, Palefsky JM. Human Immunodeficiency Virus and Human Papilloma Virus - why HPV-induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful. *J Transl Med*. 2009 Dec 18;7:108