



Junta de Andalucía

Consejería de Salud y Familias

Servicio Andaluz de Salud

Manejo de la infección anal por VPH en PVVIH y HSH en programa de PrEP.

[H.U.Torrecárdenas, Almería. 2023]



PROTOCOLO MANEJO DE LA INFECCIÓN ANAL POR VPH en PVVIH y HSH en programa de PrEP.

Fecha entrada en vigor: febrero 2023

Fecha enero 2023	Realizado: Tabla 1.	Revisado : Tabla 2.	Aprobado: Comisión infecciones
Responsable de revisión: Comisión de Infecciones			Fecha de revisión: enero 2023
Lugar de archivo: Unidad de Calidad			Responsable de custodia: Unidad de Calidad

Tabla 1: el presente documento se ha elaborado por:

Nombre	Cargo	Firma
D. Antonio Collado Romacho.	Jefe de la Unidad Enfermedades Infecciosas	
Dña. M.Mar Berenguel Ibañez.	Jefa de Servicio Anatomía Patológica	
Dña. M ^a Teresa Cabezas Fernández.	Unidad Microbiología	
D. Sergio Ferra Murcia.	Unidad Enfermedades Infecciosas	
Dña. M ^a Ángeles Esteban Moreno.	Unidad Enfermedades Infecciosas	
Dña. Ana Cristina Menéndez García-Estrada.	Unidad Dermatología	
D. Francisco Rubio Gil.	Unidad Coloproctología	
D. Iñigo Gorostiaga Altuna.	Unidad Anatomía Patológica	

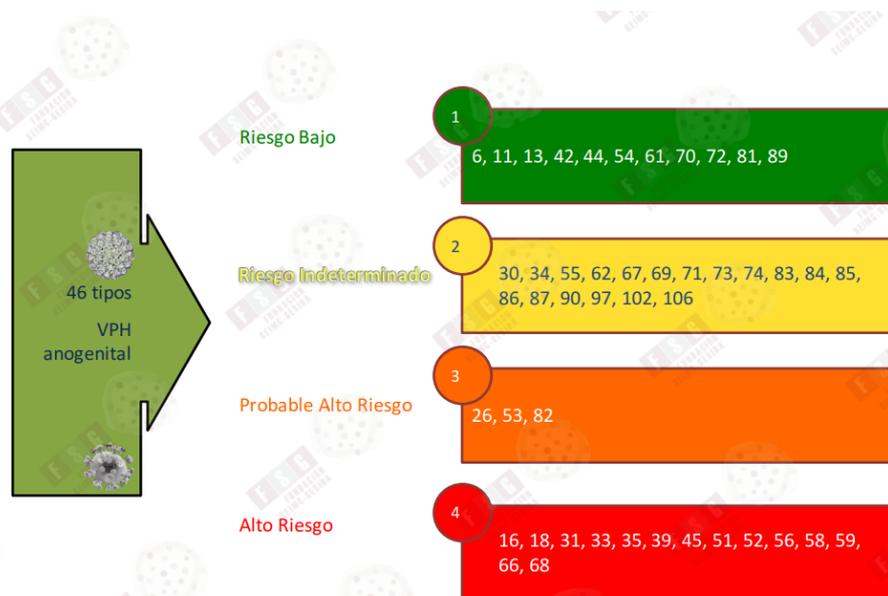


1. Introducción.

El cáncer anal es uno de los más frecuentes en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) que viven con el virus de la Inmunodeficiencia Humana (PVVIH)⁽¹⁾. El virus del papiloma humano (VPH) desempeña un papel fundamental en su desarrollo, sobre todo los genotipos VPH de alto riesgo. Transmisible mediante relaciones sexuales receptivas anales no protegidas, siendo una entidad posible y, por tanto, a tener en cuenta, en los pacientes que viven con VIH a pesar de mantener una correcta adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR) así como en el grupo de pacientes en programa de profilaxis pre-exposición (PrEP) con prácticas sexuales anales⁽²⁾.

El VPH es causa necesaria pero no suficiente para desarrollar el cáncer anal. Otros factores de riesgo asociados son el tabaquismo, la inmunodepresión, factores nutricionales y conductas sexuales. Machalek DA y colaboradores publicaron en 2012 un metanálisis donde se detectó en HSH que viven con VIH, una tasa de cáncer anal de **45,9/100000 personas-año**⁽³⁾. El tipo de VPH de alto riesgo más detectado a nivel mundial es el **VPH-16** y **VPH-18**⁽⁴⁾.

De forma gráfica, desde la fundación SEIMC-GESIDA⁽⁵⁾ proponen el siguiente gráfico como clasificación en función del riesgo de desarrollo neoplásico:



La infección persistente por el VPH implica mayor riesgo para el desarrollo de lesiones histológicas de alto grado⁽⁶⁾ y cáncer anal⁽⁷⁾, pudiendo desarrollarse hasta en un 70% de los infectados por el genotipo **VPH 16 y 18** en 20 meses de exposición⁽⁸⁾. El cáncer anal está precedido por unas lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado que se denominan HSIL. Por ello, numerosos programas de prevención



primaria, tratan de establecer mediante citologías, anoscopia y biopsia, el riesgo de malignización de las lesiones y establecen programas de seguimiento para intentar frenar la progresión hacia un cáncer anal establecido ⁽¹⁰⁾.

Se recomiendan las **vacunas 4-valente y 9-valente** (si está disponible) para la prevención de la infección por VPH, displasia y cáncer anal en mujeres y hombres de los 9 hasta los 26 años de edad⁽⁹⁾. Las Vacunas *4-valente* y *9-valente* son seguras e inmunógenas en PVVIH, las guías de 2019 de práctica clínica de la European AIDS Clinical Society (EACS) ya recomendaban ampliar la edad vacunal frente al VPH de los 26 hasta los 40 años en el grupo de pacientes HSH que viven con VIH⁽¹¹⁾. El tiempo desde la vacunación mayor a seis meses antes de una exposición de riesgo podría actuar como factor protector en el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas anales de alto grado (HSIL) en este grupo de pacientes ⁽¹²⁾.

Liu y colaboradores, cartografiaron en 2020 mediante un estudio retrospectivo en 700 pacientes que viven con VIH, que presentaban lesiones anales escamosas intraepiteliales de alto grado, la situación demográfica, la concordancia citología-biopsia y los genotipos de VPH encontrados, concluyendo que la gran mayoría de los pacientes que viven con VIH con lesiones de alto grado histológico (escamosas intraepiteliales), presentaban positividad para VPH en las muestras anales obtenidas con hisopo. El porcentaje de pacientes negativos, sería menor, debiendo analizar el tipo de toma de muestra y el análisis del VPH e incluso tener en cuenta otros genotipos de VPH que no estén incluidos en los ensayos habituales. Por tanto, ponen de manifiesto y subrayan el rol fundamental de la prueba de detección de VPH en el diagnóstico precoz del cáncer anal ^(13,14).

2. Objetivos.

- Cribado de lesiones precancerosas.
- Identificación molecular de los distintos tipos de VPH con mayor riesgo de desarrollo de lesiones displásicas a nivel anal en grupos de mayor riesgo de exposición a VPH.

3. Metodología.

- Identificación con **hisopo** y técnicas de biología molecular de los tipos de VPH presentes en toma de muestra anal.
- Caracterización de lesiones precancerosas y displásicas en región anal.
 - Citología.

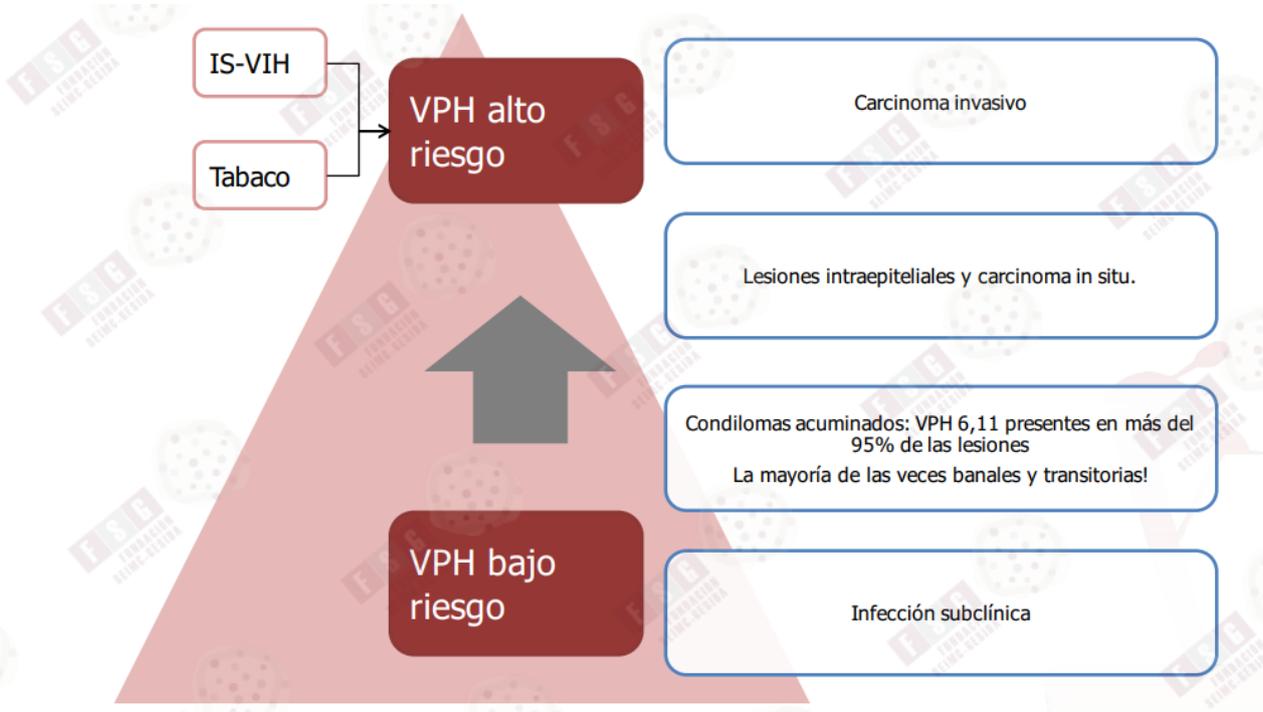


- Inspección con **anuscopia de alta resolución**.
- Biopsia.

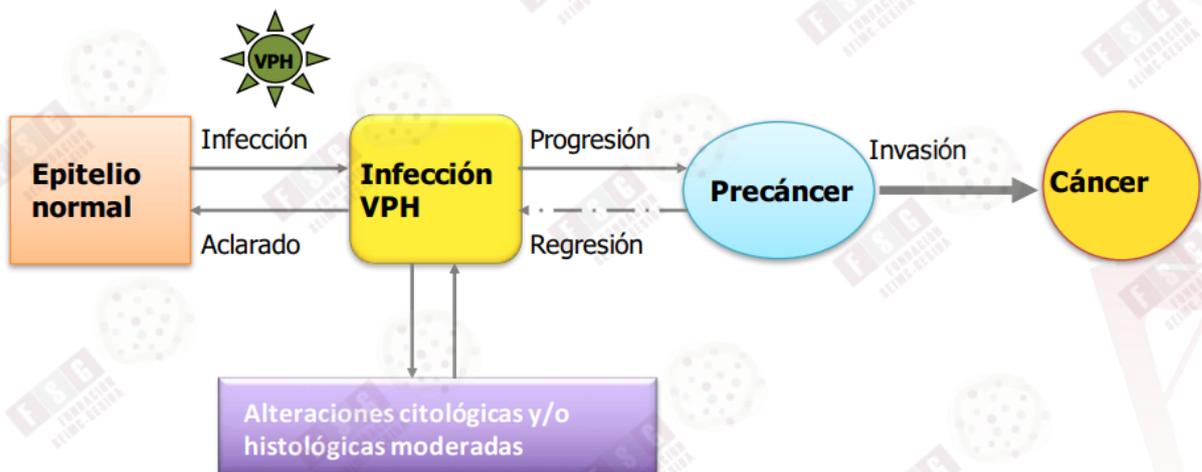
4. Terminología diagnóstica en el informe anatomopatológico:

- La **citología** anal fue incluida en el Sistema Bethesda en el 2001 y actualmente se utiliza su clasificación para el diagnóstico citológico de las lesiones escamosas intraepiteliales de región anal:
 - I. **Insatisfactoria** para diagnóstico.
 - II. **Negativo** para lesión intraepitelial o malignidad.
 - III. Células escamosas atípicas (ASC):
 - **ASC-US**: células escamosas atípicas de significado incierto.
 - **ASC-H**: células escamosas atípicas – no se puede excluir una lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
 - IV. Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (**HSIL**).
 - V. **Carcinoma** de células escamosas.
 - VI. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (**LSIL**).
- En el caso de la terminología utilizada en lesiones intraepiteliales de muestras de **biopsia**, será la siguiente:
 - Sin evidencia de atipia o malignidad.
 - Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (**AIN1**).
 - Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (**AIN2-3**).

Fundamento teórico ⁽⁵⁾ :

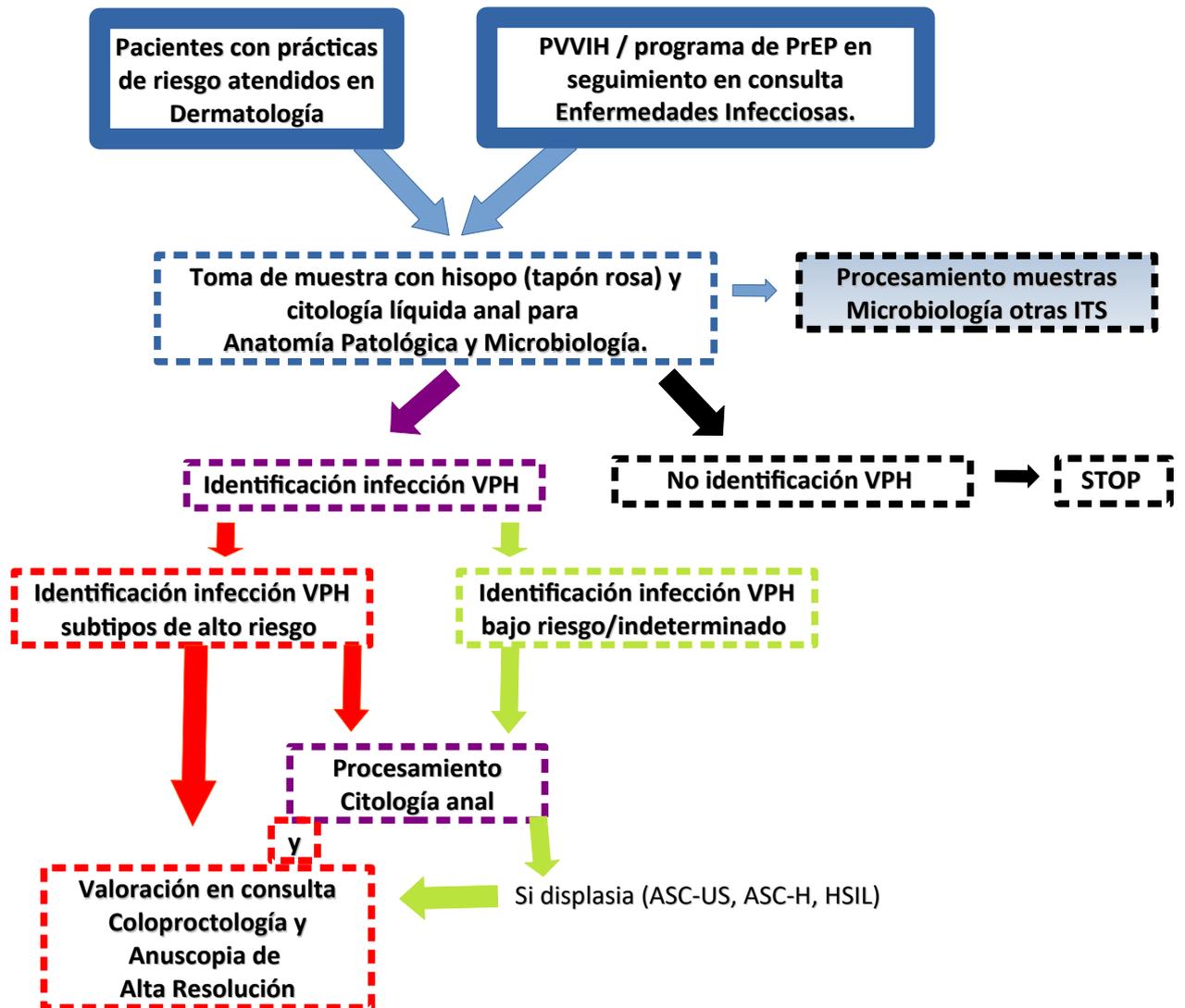


Factor de riesgo más importante: PERSISTENCIA





4. Algoritmo.



5. Diagnóstico y líneas de actuación.

Colaboración multidisciplinar, los pacientes en cuyas muestras de hisopos/citología líquida se identifiquen **genotipos de VPH de alto riesgo** serán derivados a la consulta de **Coloproctología** para realización de anoscopia de alta resolución, permitiendo la identificación de las lesiones sospechosas, la toma de muestra (biopsia) para confirmación histológica y tratamiento in situ de las lesiones. A los pacientes con genotipos **VPH indeterminados o bajo riesgo** se procesará y valorará la citología anal, siendo derivados para anoscopia de alta resolución los que presenten **displasia en la citología (ASC-US, ASC-H y HSIL)**.



Se realizará por lo tanto, citología anal y toma de muestra con hisopo a todos los pacientes en riesgo atendidos en consulta de Infecciosas y Dermatología, con identificación de VPH en estudio molecular.

La anoscopia de alta resolución (AAR) se realizará en los siguientes pacientes:

- **VPH de alto riesgo:** en todos, independientemente de los hallazgos de la citología líquida.
- **VPH indeterminados o bajo riesgo:** los que presenten **ASCUS, ASC-H, HSIL** en la citología.
- **A los pacientes con VPH indeterminados o bajo riesgo y LSIL se les controlará con citología líquida cada 6 meses (algoritmo de seguimiento).**

Se gestiona una **vía rápida de derivación o acceso a agenda compartida** para citar a los pacientes que presenten los criterios previamente referidos.

6. Tratamiento.

Por parte de Coloproctología en función de los hallazgos citológicos y sobre todo anuscópicos, permitiendo el tratamiento *in situ* de las lesiones susceptibles.

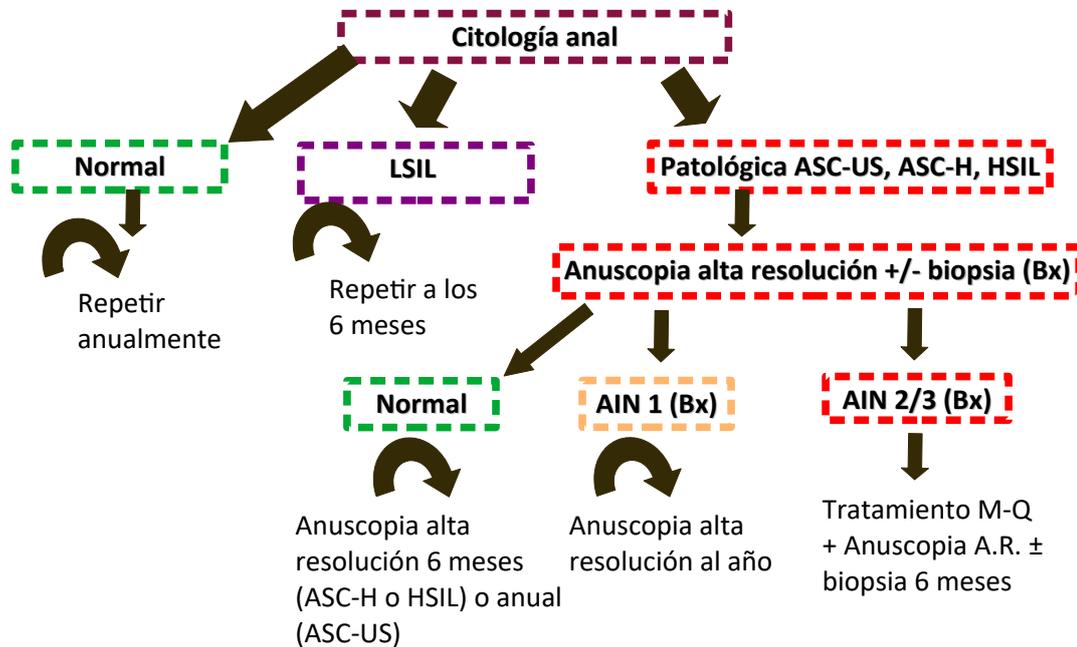
Por parte de Dermatología se tratarán las lesiones con sospecha clínica de condilomas perianales.

7. Seguimiento.

Conjunto. Los pacientes valorados por Coloproctología, continuarán seguimiento ambulatorio en consulta de Infecciosas (PVVIH, programa de PrEP) con revisiones programadas en Coloproctología según los hallazgos histológicos de las lesiones.



7.1 Algoritmo de seguimiento:



Una vez completado el programa de cribado y establecida la prevalencia de las lesiones precancerosas y displásicas, acordaremos la periodicidad de cribado, a priori para su realización anual (previsión de unos 700 pacientes/año). Los pacientes con lesiones displásicas se revisaran de forma más estrecha dependiendo de las lesiones y los tratamientos in situ por parte de Coloproctología.

Bibliografía:

1. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, ... Stier EA. (2021). A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer*, 148(1):38-47.
2. Wang CJ, Palefsky JM (2019). HPV-Associated Anal Cancer in the HIV/AIDS Patient. *Cancer Treat Res*, 177, 183-209
3. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, ... Grulich AE (2012). Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 13, 487-500.



4. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, Engels E, Gill MJ, Goedert JJ,... y Dubrow R (2012). Risk of anal cancer in HIV-infected and HIV-uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis*, 54, 1026-1034.
5. Sendagorta E. Manejo de la infección por VPH en el paciente con VIH (consultado el 19.06.2022, accesible en : https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/10/gesida_jornadas_Dia_29_1B.pdf)
6. De Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Trottier H, Vézina S, Côté P, ... Coutlée F. (2011). HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin. Infect. Dis*, 52, 1174–1181.
7. Hidalgo-Tenorio C, Gil-Anguita C, Ruz MA, Omar M, López-Hidalgo J y Pasquau, J. (2019). ART is key to clearing oncogenic HPV genotypes (HR-HPV) in anal mucosa of HIV-positive MSM. *PLoS ONE*, 14, e0224183.
8. Liu Y, Sigel K, y Gaisa M. (2018). Human Papillomavirus Genotypes Predict Progression of Anal Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *J. Infect. Dis*. 218, 1746–1752.
9. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Penny ME, Aranda C, y Guris D (2011). Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*, 364, 401-411.
10. Berry JM, Jay N, Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, y Palefsky JM (2014). Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men. *Int J Cancer*, 134, 1147-1155.
11. European AIDS Clinical Society (EACS) (2019). European Guidelines for the treatment of people living with HIV (PLWH) in Europe v10.0. EACS 2019. <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0-spanish.pdf> (último acceso 19 junio 2022).
12. Hidalgo-Tenorio C, Pasquau J, Omar-Mohamed M, Sampedro A, López-Ruz MA, López Hidalgo J, ... Ramírez-Taboada J. (2021). Effectiveness of the Quadrivalent HPV Vaccine in Preventing Anal \geq HSILs in a Spanish Population of HIV+ MSM Aged > 26 Years. *Viruses*, 13(2):144.



13. Liu Y, Sigel KM, Westra W, Gitman MR, Zheng W, y Gaisa MM. (2020). HIV-Infected Patients With Anal Cancer Precursors: Clinicopathological Characteristics and Human Papillomavirus Subtype Distribution. *Dis Colon Rectum*; 63(7):890-896.
14. Revollo B, Videla S, Llibre JM, Paredes R, Piñol M, García-Cuyàs F, ... y Sirera G. (2020). Routine Screening of Anal Cytology in Persons With Human Immunodeficiency Virus and the Impact on Invasive Anal Cancer: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*; 71(2):390-399.