

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**FACTORES DE RIESGO PARA
CÁNCER ANAL EN MUJERES**

Autora / Doctoranda:
Montserrat Capell Morell

Directoras:
Dra. Cristina Centeno Mediavilla
Dra. Melissa Bradbury

Tutor:
Prof. Dr. Antonio Gil Moreno

**Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Medicina Preventiva
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Barcelona
Año 2024**

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR Y DIRECTORES DE TESIS

El Prof. Dr. Antonio Gil Moreno, la Dra. Cristina Centeno Mediavilla y la Dra. Melissa Bradbury

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada “**Factores de riesgo para cáncer anal en mujeres**” es apta para ser defendida ante el tribunal evaluador, para optar al grado de doctor en Medicina.

46642452Q
ANTONIO GIL
(C:G60594009)
9)

Firmado digitalmente por
46642452Q
ANTONIO GIL
(C:G60594009)
Fecha: 2024.06.09
20:01:33 +02'00'

Cristina
Centeno
Mediavilla
la

Firmado digitalmente por
Cristina Centeno
Mediavilla
Fecha:
2024.06.03
23:53:00 +02'00'

MELISSA
BRADBURY
LOBATO -
DNI
53290873B

Digitally signed
by MELISSA
BRADBURY
LOBATO - DNI
53290873B
Date: 2024.05.31
16:29:17 +02'00'

Prof. Dr. Antonio Gil

Dra. Cristina Centeno

Dra. Melissa Bradbury

Doctoranda, Montserrat Capell Morell

Barcelona, 15 de junio de 2024

MONTSERRAT
CAPELL
MORELL /
num:08536915

Signat digitalment per MONTSERRAT
CAPELL MORELL / num:08536915
DN: c=ES, st=BARCELONA, o=Col·legi
Oficial de Metges de Barcelona / COMB /
0005, ou=COL·LEGIAT, title=,
sn=CAPELL MORELL,
givenName=MONTSERRAT,
serialNumber=78098709R,
cn=MONTSERRAT CAPELL MORELL /
num:08536915,
email=montse.capell92@gmail.com
Data: 2023.03.01 08:55:43 +01'00'

Agradecimientos

A mis padres, Tano y Montse, por inculcarme los valores que tengo y enseñarme el arte de la resiliencia.

A mi marido, Jordi, por ser un pilar fundamental en mi vida y por creer siempre en mí. Por su cariño y paciencia, y por su ayuda a la hora de preparar la presentación oral.

A nuestro pequeño Gandalf, por llenar de amor gatuno estos últimos meses de redacción.

A Cristina, Melissa y Antonio, mis directores de tesis, por su confianza y trabajo, y por las valiosas sugerencias que han enriquecido este proyecto.

A las mujeres, a quienes dedicamos nuestra vida profesional.

A todos aquellos que han aportado su granito de arena en este trabajo: Maria Company, Narcís Coll, Adrià Curran, Carme Dinarès, Jorge García, Joaquín Burgos y Eloy Espín.

Y a mí misma, por mis insaciables ganas de aprender.

Listado de abreviaturas

- AAR: anoscopia de alta resolución
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- AGC: atipia de células glandulares (*atypical glandular cells*)
- AIN: neoplasia intraepitelial anal (*anal intraepithelial neoplasia*)
- ARN: ácido ribonucleico
- ARNm: ácido ribonucleico mensajero
- ASC-US: atipia en células escamosas de significado incierto (*atypical squamous cells of uncertain significance*)
- ATC: ácido tricloroacético
- CCU: cáncer del cuello uterino
- CIN: neoplasia intraepitelial cervical (*cervical intraepithelial neoplasia*)
- CIS: carcinoma in situ
- DARE: examen digital anorrectal (*digital anal rectal examination*)
- DE: desviación estándar
- EEUU: Estados Unidos de América
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*)
- HSH: hombres que tienen sexo con hombres
- HSM: hombres que tienen sexo con mujeres
- H-SIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado (*high-grade squamous intraepithelial lesion*)
- H-SIL+: lesión H-SIL o cáncer.
- IC: intervalo de confianza
- IP: inhibidores de la proteasa
- IRC: coagulación con rayos infrarrojos (*infrared coagulation*)
- ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
- ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
- ITS: infección de transmisión sexual
- LAST: terminología de las lesiones escamosas del tracto anogenital (*lower anogenital squamous terminology*)
- L-SIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (*low-grade squamous intraepithelial lesion*)
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OR: razón de oportunidades (*odds ratio*)
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*)
- PET-TC: tomografía por emisión de positrones
- PLWH: personas que viven con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
- pRB: proteína del retinoblastoma

- SCCA: carcinoma de células escamosas anal (*squamous cell carcinoma of the anus*)
- SIL: lesión escamosa intraepitelial (*squamous intraepithelial lesion*)
- TFD: terapia fotodinámica
- TOS: trasplante de órgano sólido
- TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- VIN: neoplasia intraepitelial vulvar (*vulvar intraepithelial neoplasia*)
- VPH: virus del papiloma humano
- VPH-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico
- VPH-BR: virus del papiloma humano de bajo riesgo oncogénico
- VPN: valor predictivo negativo
- VPP: valor predictivo positivo
- WLWH: mujeres que viven con la infección por VIH

Índice de tablas

- [Tabla 1. Estadiaje del cáncer anal, 9ª versión AJCC Cancer Staging System 2023. Adaptado del artículo “Survival outcomes used to generate version 9 American Joint Committee on Cancer staging system for anal cancer”, de Janczewski et al.](#)
- [Tabla 2. Eventos definitivos de SIDA.](#)
- [Tabla 3. Recomendaciones actuales para el cribado de cáncer anal. Inspirada en el artículo “Current guidelines & recommendations for anal HPV-related disease screening” de Curran A. 2021.](#)
- [Tabla 4. Nomenclatura para la clasificación citológica de la patología anal VPH-relacionada según el Sistema Bethesda.](#)
- [Tabla 5. Nomenclatura para la clasificación histológica de la neoplasia intraepitelial anal.](#)
- [Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio.](#)
- [Tabla 7. Comparación de los resultados del primer test de VPH anal en ambas cohortes.](#)
- [Tabla 8. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la muestra global.](#)
- [Tabla 9. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la cohorte de WLWH.](#)
- [Tabla 10. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la cohorte de mujeres VIH negativas.](#)
- [Tabla 11. Comparación de ambas cohortes en cuanto a prevalencia de período de infección anal por los diferentes genotipos de VPH.](#)
- [Tabla 12. Comparación de prevalencias a lo largo del estudio en ambas cohortes.](#)
- [Tabla 13. Análisis univariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la muestra global.](#)
- [Tabla 14. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la muestra global.](#)
- [Tabla 15. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la muestra global, sin incluir infección por VPH.](#)
- [Tabla 16. Análisis univariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de WLWH.](#)
- [Tabla 17. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de WLWH.](#)
- [Tabla 18. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de WLWH, sin incluir infección por VPH.](#)
- [Tabla 19. Análisis univariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de mujeres VIH negativas.](#)

- [Tabla 20. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de mujeres VIH negativas.](#)
- [Tabla 21. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de mujeres VIH negativas, sin incluir infección por VPH.](#)
- [Tabla 22. Incidencia de cáncer anal estimada en cada subgrupo de riesgo, según el artículo “A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale” de Clifford et al. 2021.](#)
- [Tabla 23. Indicaciones de cribado de cáncer anal según la IANS. Extraídas del artículo “International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening” de Stier et al. 2024.](#)
- [Tabla 24. Rendimiento de las diferentes pruebas de cribado en la detección del H-SIL anal. Basada en el artículo “A Systematic Review and Meta-Analysis of Cytology and HPV-related Biomarkers for Anal Cancer Screening Among Different Risk Groups” de Clarke et al. 2022.](#)

Índice de figuras

- [Figura 1. Organización del genoma viral del VPH. Fuente: “Human papillomavirus molecular biology” de Harden et al. 2017.](#)
- [Figura 2. Prevalencia de infección cervical por VPH ajustada por edad en mujeres con citología normal alrededor del mundo. Fuente: “Pathology and epidemiology of HPV infection in females” de Margaret Stanley, 2010.](#)
- [Figura 3. Mecanismos de carcinogénesis de los VPH de alto riesgo oncogénico. Fuente: “The Not-So-Good, the Bad and the Ugly: HPV E5, E6 and E7 Oncoproteins in the Orchestration of Carcinogenesis” de Om Basukala y Lawrence Banks, 2021.](#)
- [Figura 4. Representación esquemática de la evolución de las lesiones intraepiteliales por VPH a nivel cervical. Fuente: “HPV-Associated Anal Cancer in the HIV/AIDS Patient” de Chia-Ching J. Wang y Joel M. Palefsky, 2019.](#)
- [Figura 5. Anatomía del canal anal. Fuente: “Anal Cancer” de Young et al. 2020.](#)
- [Figura 6. Imágenes de cáncer anal. A la izquierda, formación tumoral en margen anal. Fuente: página web Medical News Today. Dr. Günther, Klinikum Main Spessart, Lohr am Main. A la derecha, lesión ulcerada y lesión tumoral en margen anal. Fuente: Página web ©DermNet.](#)
- [Figura 7. Ciclo de replicación del VIH. Fuente: Plataforma Flickr del National Institute of Allergy and Infectious Diseases \(NIAID\).](#)
- [Figura 8. Incidencia de primera \(a\) y segunda neoplasia \(b\) en PLWH. Fuente: “Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985–2013: a population-based, registry linkage study” de Hessol et al. 2018.](#)
- [Figura 9. Número de comorbilidades por grupos de edad en PLWH \(casos\) y personas VIH negativas \(controles\). Fuente: “Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population” de Guaraldi et al. 2011.](#)
- [Figura 10. Imágenes de citología anal. A la izquierda lesión L-SIL, a la derecha lesión H-SIL. Imágenes cedidas por la Dra. Carme Dinarès.](#)
- [Figura 11. Representación gráfica de pasos para la realización de una AAR. Figura adaptada del libro “Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8th edition”, de Judith E. Tintinalli et al. 2016, editorial McGraw Hill/Medical.](#)
- [Figura 12. Imágenes de anoscopia de alta resolución. En las 3 imágenes se aprecian cambios sugestivos de H-SIL anal. Imágenes cedidas por la Dra. Cristina Centeno.](#)
- [Figura 13. Algoritmo de actuación. Fuente: elaboración propia.](#)
- [Figura 14. Escala de riesgo de cáncer anal. Fuente: “A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale” de Clifford et al. 2021.](#)

Índice de gráficos

Gráfico 1. Distribución de factores de riesgo para cáncer anal en las dos cohortes. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 2. Resultados de la primera citología anal en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 3. Resultados del primer test VPH anal en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 4. Resultados de la primera citología anal en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 5. Resultados de la primera citología anal en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 6. Resultados del primer test de VPH anal en ambas cohortes. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 7. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 8. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 9. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 10. Resultados de las biopsias anales realizadas en la primera AAR en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 11. Resultados de las biopsias anales realizadas en la primera AAR en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 12. Resultados de las biopsias anales realizadas en la primera AAR en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 13. Infección anal por VPH a lo largo del seguimiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 14. Patología anal desarrollada a lo largo del seguimiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 15. Grado más severo de patología anal desarrollado por cada paciente a lo largo del seguimiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 16. Grado más severo de patología anal desarrollada a lo largo del seguimiento en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 17. Grado más severo de patología anal desarrollada durante el seguimiento en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 18. Comparación de prevalencia de período de infección por los diferentes genotipos de VPH en ambas cohortes. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 19. Patología anal desarrollada a lo largo del seguimiento en ambas cohortes. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 20. Distribución de genotipos de VPH en función del grado más severo de patología anal desarrollada en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 21. Distribución de genotipos de VPH en función del grado más severo de patología anal desarrollada en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 22. Distribución de genotipos de VPH anal en función del grado más severo de patología anal desarrollada durante el seguimiento en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 23. Evolución de las lesiones L-SIL a lo largo del seguimiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 24. Evolución de las lesiones L-SIL a lo largo del seguimiento en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 25. Evolución de las lesiones L-SIL a lo largo del seguimiento en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 26. Evolución de las lesiones H-SIL histológicas tras el tratamiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 27. Evolución de las lesiones H-SIL histológicas no tratadas en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 28. Evolución de las lesiones H-SIL no confirmadas por histología en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 29. Evolución de las lesiones H-SIL citológicas en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 30. Evolución de las lesiones H-SIL citológicas en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 31. Grado de patología anal desarrollada en función de los factores de riesgo en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 32. Grado de patología anal desarrollada en función de los factores de riesgo en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 33. Grado de patología anal desarrollada en función de los factores de riesgo en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 34. Prevalencia de período de infección anal por los diferentes genotipos de VPH en función de los factores de riesgo de inclusión en la muestra global. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 35. Genotipos de VPH anal en función de los factores de riesgo en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 36. Genotipos de VPH anal en función de factores de riesgo en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia.

Gráfico 37 Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la muestra global.

Gráfico 38. Distribución de genotipos de VPH anal en función del grado de patología anal desarrollada al final del seguimiento en la muestra global.

Tabla de contenidos

Resumen.....	21
Abstract	23
Capítulo 1. Introducción.....	25
1.1. Infección por el Virus del Papiloma Humano	27
1.1.1. Introducción	27
1.1.2. Características virológicas.....	27
1.1.3. Generalidades	28
1.1.4. Epidemiología	29
1.1.5. Patogénesis	30
1.1.6. Historia natural de la infección por VPH en el cérvix.....	31
1.1.7. Factores que influyen en la historia natural de la infección por VPH.....	33
1.2. El cáncer anal	37
1.2.1. Epidemiología	37
1.2.2. Anatomía del canal anal	37
1.2.3. Histología y estudio molecular del cáncer anal	38
1.2.4. Etiología y factores de riesgo para cáncer anal	39
1.2.5. Historia natural de la infección anal por VPH en las mujeres.....	43
1.2.6. Formas de presentación y diagnóstico del cáncer anal.....	43
1.2.7. Estadía de del cáncer anal	44
1.2.8. Tratamiento del cáncer anal	46
1.2.9. Seguimiento tras el tratamiento del cáncer anal	47
1.2.10. Pronóstico del cáncer anal.....	47
1.3. Diferencias entre el cáncer de cérvix y el cáncer de ano.....	49
1.4. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana.....	50
1.4.1. Epidemiología de la infección por VIH	50
1.4.2. Aspectos virológicos y clínicos.....	50
1.4.3. El Tratamiento Antirretroviral.....	52
1.4.4. Nuevos problemas de salud en la población portadora del VIH	53
1.4.5. El cáncer anal en PLWH.....	55

1.5.	Prevención del cáncer anal	56
1.5.1.	Prevención primaria del cáncer anal	56
1.5.2.	Prevención secundaria del cáncer anal	56
1.5.2.2.	Tratamiento del H-SIL anal.....	64
1.5.2.3.	Comparación de tratamientos	70
1.5.2.4.	Seguimiento de las pacientes tratadas de H-SIL anal.....	71
1.5.2.5.	Estrategias de prevención del cáncer anal y población diana.....	71
Capítulo 2.	Hipótesis de trabajo	73
2.1.	Hipótesis de trabajo.....	75
2.2.	Justificación del estudio	75
Capítulo 3.	Objetivos	77
3.1.	Objetivos del proyecto	79
Capítulo 4.	Metodología.....	81
4.1.	Ámbito del estudio	83
4.2.	Diseño del estudio	83
4.3.	Participantes	83
4.4.	Metodología del estudio	85
4.4.1.	Primera visita.....	85
4.4.2.	Anoscopia de alta resolución.....	85
4.4.3.	Algoritmo de actuación posterior	86
4.4.4.	Recogida de datos y análisis estadístico.....	87
Capítulo 5.	Resultados	89
5.1.	Análisis descriptivo	91
5.2.	Análisis de resultados del primer co-test anal	94
5.3.	Análisis de la distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal	99
5.4.	Resultados de la primera anoscopia de alta resolución y de las biopsias obtenidas.....	105
5.5.	Resultados al final del período de seguimiento.....	108
5.6.	Análisis de la distribución de genotipos de VPH en función del grado de patología anal desarrollada	117
5.7.	Análisis de la evolución de las lesiones L-SIL a lo largo del seguimiento	121
5.8.	Análisis de la evolución de las lesiones H-SIL a lo largo del seguimiento.....	124
5.9.	Comparativa de patología anal desarrollada según los factores de riesgo para cáncer anal	
	130	

5.10.	Distribución de genotipos de VPH según el factor de riesgo de inclusión en el estudio	135
5.11.	Análisis de factores de riesgo para el desarrollo de H-SIL+ anal	140
Capítulo 6. Discusión		145
6.1.	Discusión de los resultados obtenidos.....	147
6.1.1.	Análisis descriptivo	147
6.1.2.	Prevalencia de lesiones anales e infección anal por VPH al inicio del estudio.....	148
6.1.3.	Resultados de anoscopia de alta resolución y biopsias anales al inicio del estudio	148
6.1.4.	Prevalencia de infección anal por VPH y lesiones anales al final del seguimiento	149
6.1.5.	Evolución de las lesiones a lo largo del seguimiento	150
6.1.6.	Distribución de genotipos de VPH en relación con el grado de patología anal desarrollada	152
6.1.7.	Distribución de genotipos de VPH en relación con los factores de riesgo para cáncer anal	154
6.1.8.	Análisis del grado de patología desarrollada en función de los factores de riesgo de inclusión	157
6.1.9.	Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL y cáncer anal	158
6.1.10.	Valoración global de los datos obtenidos.....	159
6.2.	El cáncer anal como enfermedad prevenible.....	161
6.3.	Indicaciones de cribado de cáncer anal basadas en riesgo	162
6.4.	Herramientas para el cribado del cáncer anal.....	166
6.5.	Propuesta para realizar cribado de cáncer anal en mujeres	173
Capítulo 7. Conclusiones.....		177
Capítulo 8. Futuras líneas de investigación.....		181
Capítulo 9. Bibliografía.....		185

Resumen

Objetivos: Estudiar la prevalencia y los factores de riesgo asociados al desarrollo de la neoplasia anal intraepitelial de alto grado y el cáncer anal (H-SIL+ anal) en mujeres que conviven con la infección por VIH (WLWH), en comparación con mujeres VIH negativas con otros factores de riesgo, así como estudiar la historia natural de las lesiones anales en las mujeres de riesgo.

Diseño: Estudio de cohortes prospectivo, en mujeres que realizaron seguimiento en las consultas de patología del tracto anogenital del Hospital Universitario Vall d'Hebron entre los años 2014 y 2021.

Métodos: Se incluyeron una cohorte de 202 WLWH y una cohorte de 120 mujeres VIH negativas con otros factores de riesgo para cáncer anal. Se consideraron como factores de riesgo para cáncer anal los antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva o cérvix, la historia de verrugas anogenitales y el tratamiento inmunosupresor. Se realizó un cribado para H-SIL anal mediante co-test anal, y una anoscopia de alta resolución (AAR) en las mujeres con un resultado anormal en la citología anal o un test de VPH positivo para genotipos de alto riesgo (VPH-AR), así como en aquellas con síntomas anales. Se realizó tratamiento de las lesiones H-SIL confirmadas por histología y un seguimiento posterior, así como seguimiento de las mujeres sin diagnóstico histológico de H-SIL anal.

Resultados: La prevalencia de infección anal por VPH-AR y de H-SIL anal histológico fue del 46-54% y 2,4-6,4% en la cohorte de WLWH, y del 50-56,7% y 4,2-9,2% en las mujeres VIH negativas, cifras que concuerdan con las reportadas por otros autores. Aproximadamente un tercio de las lesiones L-SIL progresaron a H-SIL, y el 3,3% de las lesiones H-SIL histológicas progresaron a carcinoma tras su tratamiento. La incidencia de cáncer anal fue de 15 casos por 1000 personas-año en la cohorte de WLWH, superior a la descrita en la literatura en este colectivo. No se encontraron diferencias significativas entre ambas cohortes en cuanto al desarrollo de lesiones anales, pero la prevalencia de período de infección anal por VPH 18 fue mayor en la cohorte de WLWH. Los factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de WLWH incluyeron la infección anal por VPH 16, otros genotipos de AR y genotipos de bajo riesgo (BR), así como los antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva. En la cohorte de mujeres VIH negativas, se encontraron como factores de riesgo la infección anal por VPH 16, el tratamiento inmunosupresor y el antecedente de verrugas anogenitales y de H-SIL o cáncer de vulva. A pesar de que la prevalencia de H-SIL anal histológico fue similar en ambas cohortes, todos los casos de carcinoma anal se dieron en la cohorte de WLWH y fueron asociados a la infección anal por VPH 16.

Conclusiones: La prevalencia de infección anal por VPH y de H-SIL anal es alta en las WLWH y en las mujeres VIH negativas con otros factores de riesgo. Ambos grupos comparten la infección anal por VPH 16 y el antecedente de H-SIL o cáncer de vulva como factores de riesgo para H-SIL+ anal. La infección por VIH y la infección anal por VPH 16 podrían condicionar un mayor riesgo de progresión de H-SIL a cáncer anal, y el genotipado de VPH 16 podría identificar un subgrupo de mujeres con un mayor riesgo de cáncer anal.

Abstract

Objectives: To investigate the prevalence and the risk factors associated to the development of anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer (H-SIL+) in women living with HIV (WLWH), compared to HIV-negative women with other risk factors, and to study the natural history of anal lesions in women at risk.

Design: Prospective cohort study, conducted in women who were followed from 2014 to 2021 in the Hospital Universitari Vall d'Hebron's anogenital pathology unit.

Methods: 202 WLWH and 120 HIV-negative women with other risk factors for anal cancer were included. History of vulvar or cervical H-SIL or cancer, history of anogenital warts, and immunosuppressive therapy were considered as risk factors for anal cancer. Screening for anal H-SIL was performed using anal co-testing, and high-resolution anoscopy (HRA) was conducted in patients with abnormal anal cytology or positive high-risk HPV (HR-HPV) test results, as well as in women with anal symptoms. Treatment was performed in histology-confirmed H-SIL lesions, with subsequent follow-up. Monitoring of women without a histological H-SIL diagnosis was also conducted.

Results: The prevalence of anal HR-HPV infection and histological H-SIL was 46-54% and 2.4-6.4% in the WLWH cohort, and 50-56.7% and 4.2-9.2% in the HIV-negative women's cohort, respectively, consistent with findings reported by other authors. Approximately one-third of L-SIL lesions progressed to H-SIL, and 3.3% of histological H-SIL lesions progressed to carcinoma after treatment. The incidence of anal cancer was 15 cases per 1000 person-years in the WLWH cohort, higher than previously reported in this population. There were no significant differences between the two cohorts in terms of anal lesion development, but the period prevalence of anal HPV 18 infection was higher in the WLWH cohort. Risk factors for anal H-SIL+ in the WLWH cohort included anal infection for HPV 16, other HR-HPV genotypes and low-risk HPV genotypes, and a history of vulvar H-SIL or cancer. In HIV-negative women, risk factors included anal HPV 16 infection, immunosuppressive treatment, and a history of anogenital warts and of vulvar H-SIL or cancer. Although the prevalence of histological anal H-SIL was similar in both cohorts, all cases of anal carcinoma occurred in the WLWH cohort and were associated with anal HPV 16 infection.

Conclusions: The prevalence of anal HPV infection and H-SIL is high in WLWH and HIV-negative women with other risk factors for anal cancer. Both groups share anal HPV 16 infection and a history of vulvar H-SIL or cancer as risk factors for anal H-SIL+. HIV infection and anal HPV 16 infection

could condition a higher risk of progression from H-SIL to anal cancer, and HPV 16 genotyping may identify a subgroup of women at higher risk for anal cancer.

Capítulo 1. Introducción

1.1. Infección por el Virus del Papiloma Humano

1.1.1. Introducción

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente a nivel mundial y se ha relacionado con diversas neoplasias de los tractos anogenital y respiratorio superior.

1.1.2. Características virológicas

El VPH pertenece al género Papilomavirus de la familia Papovaviridae. Es un virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) de 55nm de diámetro, formado por una cápside icosaédrica de 72 capsómeros que envuelve una cadena de ADN circular bicatenario de unos 8.000 pares de bases (1).

El genoma del virus se puede dividir en 3 regiones diferentes:

- La región temprana o E (*early*): contiene 6 genes (E6, E7, E1, E2, E4 y E5) que codifican proteínas implicadas en la transcripción y la replicación viral.
- La región tardía o L (*late*): contiene 2 genes, L1 y L2, que codifican la proteína mayor y menor de la cápside viral, respectivamente.
- La región larga de control (*long control region*, LCR): región reguladora no codificante, donde se encuentran secuencias de control post-transcripcional y varios sitios de unión que regulan la replicación viral (2).

En la figura 1 se ilustra la organización del genoma del genotipo 16 de VPH y se expone la funcionalidad de las proteínas codificadas por los principales genes virales.

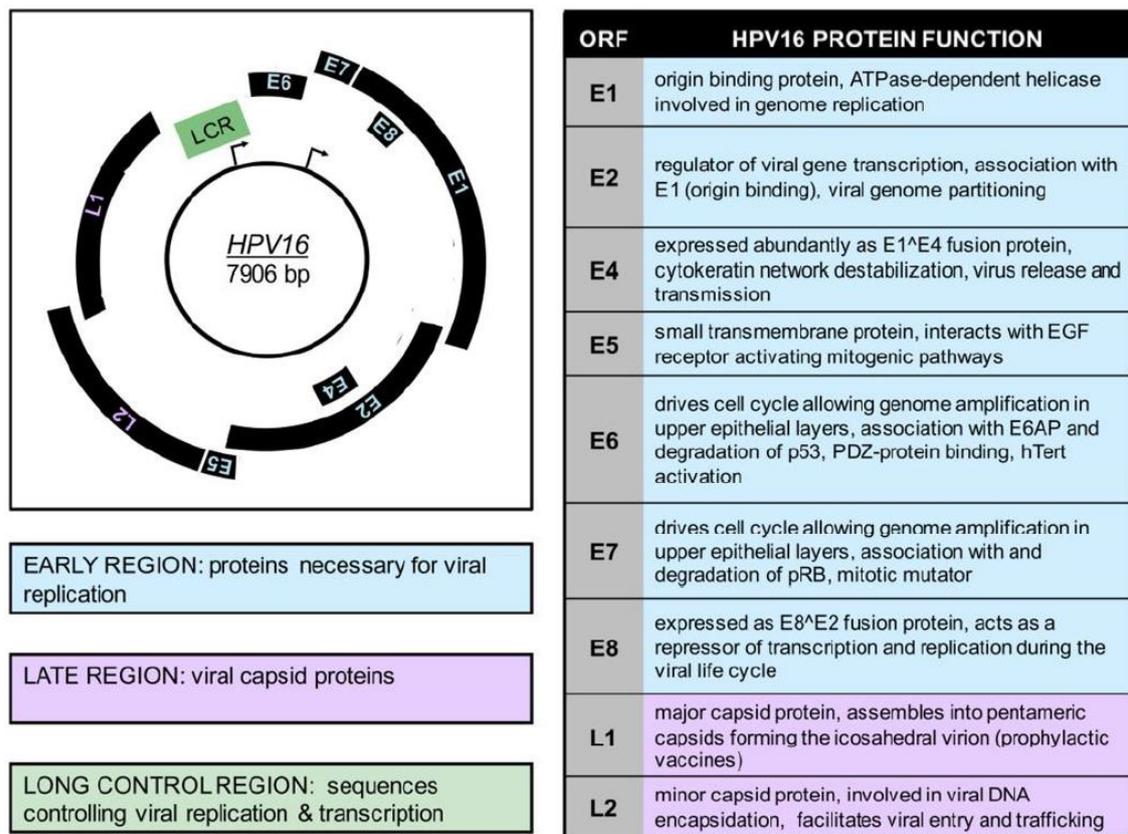


Figura 1. Organización del genoma viral del VPH. Fuente: “Human papillomavirus molecular biology” de Harden et al. 2017 (3). Figura reproducida con el permiso de Elsevier. *HPV*: virus del papiloma humano, *ORF*: marco abierto de lectura, *LCR*: región larga de control; *ATP*: adenosina trifosfato, *EGF*: factor de crecimiento epitelial, *pRb*: proteína del retinoblastoma, *DNA*: ácido desoxirribonucleico

1.1.3. Generalidades

La infección por el VPH se produce por contacto entre superficies epidérmicas, a través de pequeñas abrasiones del epitelio escamoso o en áreas de transición entre epitelios como la unión escamo-columnar cervical o del canal anal, las cuales son de especial susceptibilidad para la entrada del virus. El VPH es capaz de infectar las capas basales de los epitelios cutáneo o mucoso y replicarse paralelamente a la maduración de los mismos.

Se han identificado más de 150 genotipos distintos de VPH, algunos de los cuales presentan tropismo por las áreas cutáneas y otros por las áreas mucosas. Entre todos los genotipos de VPH, se conocen unos 40 que se transmiten por contacto sexual, y se clasifican en genotipos de alto o de bajo riesgo en función de su potencial oncogénico. Existen 14 genotipos de alto riesgo (VPH-AR), que serían los siguientes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68. Entre todos ellos, los genotipos 16 y 18 son los más agresivos, siendo responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial, y de una fracción variable de neoplasias de vulva, vagina, ano, pene y orofaringe (4–7). Por otro lado, encontramos los genotipos de bajo riesgo (VPH-BR), entre los

cuales hay que destacar los genotipos 6 y 11, que causan el 90% de los condilomas acuminados (8–10).

1.1.4. Epidemiología

Como hemos mencionado anteriormente, el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. Se estima que el 75% de las mujeres y el 85% de los hombres sexualmente activos presentarían una infección por VPH a lo largo de la vida, siendo más frecuente en los primeros años tras el inicio de la actividad sexual (4). La prevalencia mundial de infección por VPH a nivel cervical se estima en un 10,2% en el sexo femenino, aunque varía según la zona geográfica y el rango de edad, tal como se ilustra en la figura 2:

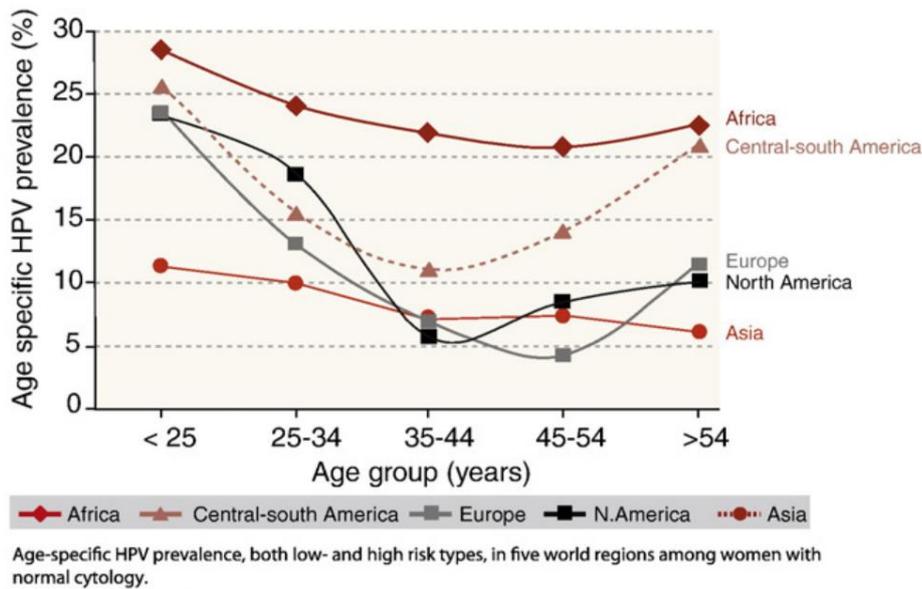


Figura 2. Prevalencia de infección cervical por VPH ajustada por edad en mujeres con citología normal alrededor del mundo. Fuente: “Pathology and epidemiology of HPV infection in females” de Margaret Stanley, 2010 (2). Figura reproducida con el permiso de Academic Press. *HPV: virus del papiloma humano.*

En España, la prevalencia global de infección cervical por VPH en mujeres se estima en un 14%. En mujeres menores de 30 años, la prevalencia se sitúa alrededor del 25%, reduciéndose a un 5-10% en mujeres de entre 45 y 50 años. Lo anterior se debe a que cerca del 90% de las infecciones por VPH son transitorias y se resuelven espontáneamente en los primeros dos años, aunque esta tasa de aclaramiento es algo más baja para los genotipos de VPH-AR. Posteriormente, se observa un ligero aumento de prevalencia en mujeres postmenopáusicas, que podría relacionarse con cambios en el comportamiento sexual que implicaran nuevas infecciones, o bien con la reactivación de una infección latente asociada al envejecimiento del sistema inmune (2,11).

1.1.5. Patogénesis

El VPH inicia su patogénesis cuando accede a las células basales del epitelio, las cuales son células madre indiferenciadas, donde se establece con un número bajo de copias de genoma viral. Tras un tiempo variable, se produce la replicación genómica usando la maquinaria celular y se amplifica el número de copias hasta 50-100 por célula. Cuando la célula infectada abandona la capa basal primitiva e inicia la fase de proliferación, el virus y la célula huésped se replican de forma conjunta, y los únicos genes virales que se expresan son los E (*early*). Posteriormente, cuando la célula deja de proliferar e inicia su diferenciación, se da una amplificación masiva de la expresión de genes virales, llegando a al menos 1000 copias por célula. En esta fase, además de expresarse los genes E (*early*), también lo hacen los genes L (*late*), con lo cual se generan las proteínas de la cápside y se forman nuevos viriones infectivos, que serán liberados en la superficie del epitelio.

Cabe destacar que el VPH depende de la maquinaria celular para poder replicarse, y que esta maquinaria únicamente la encontramos activa en las células en fase de proliferación. No obstante, el virus se replica también en células que ya no proliferan, sino que están en fase de diferenciación. Esto se debe a que el VPH es capaz de reactivar la síntesis de ADN en las células fuera de ciclo, además de inhibir la apoptosis y retrasar la diferenciación celular. Los mecanismos por los cuales se produce todo esto no son del todo conocidos, pero se atribuyen a los genes E6 y E7, también responsables del proceso de carcinogénesis (2).

En el desarrollo del cáncer, las oncoproteínas E6 y E7 juegan un papel crucial. La sobreexpresión de E7 inhibe la proteína del retinoblastoma (pRb), mientras que E6 induce la degradación de p53. Tanto pRb como p53 son proteínas supresoras de tumores, de modo que la supresión de ambas actúa de forma sinérgica en la activación del ciclo celular y la inhibición de la apoptosis, lo que resulta en una proliferación descontrolada de las células infectadas (ver figura 3).

Como hemos visto, el VPH realiza todo su ciclo vital a nivel intraepitelial, sin causar lisis celular, viremia ni liberación de citoquinas inflamatorias, lo que facilita la evasión del sistema inmunitario.

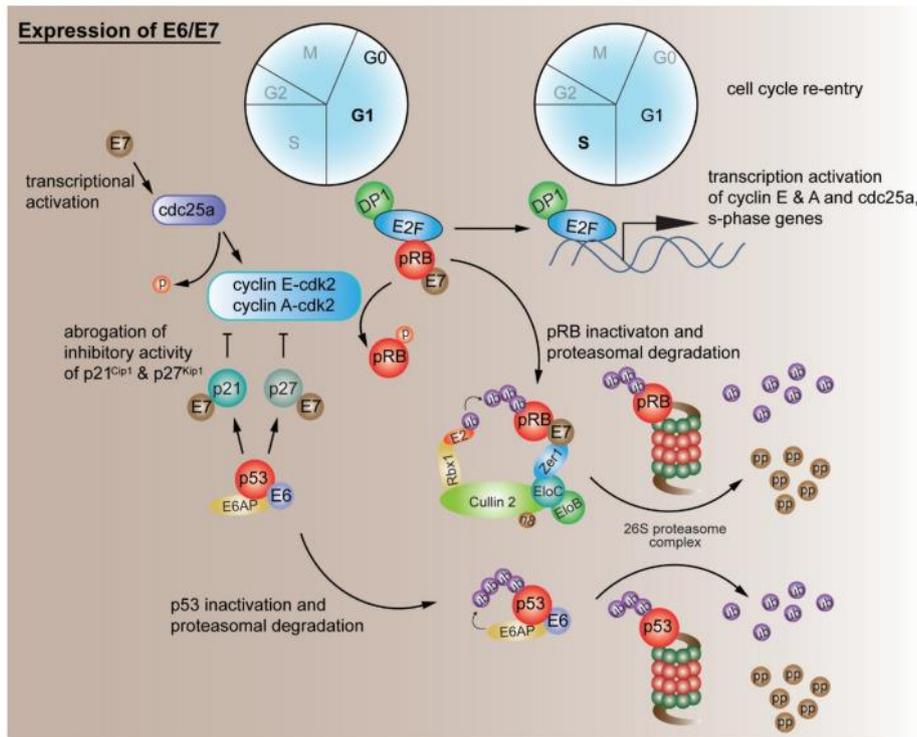


Figura 3. Mecanismos de carcinogénesis de los VPH de alto riesgo oncogénico. Fuente: “The Not-So-Good, the Bad and the Ugly: HPV E5, E6 and E7 Oncoproteins in the Orchestration of Carcinogenesis” de Om Basukala y Lawrence Banks, 2021 (12). Figura reproducida con permiso. Creative Commons BY 4.0 DEED. *pRb*: proteína del retinoblastoma, *EloB/C*: *elongina B/C*.

1.1.6. Historia natural de la infección por VPH en el cérvix

Tal y como hemos visto, el 90% de las infecciones por VPH a nivel cervical son transitorias, de modo que únicamente el 10% de las mujeres infectadas por VPH presentaran una infección persistente. Además, sólo el 1% de las mujeres con una infección persistente desarrollará lesiones neoplásicas asociadas al VPH (4). Estas lesiones evolucionan lentamente a lo largo de décadas, lo que hace posible la detección de lesiones precursoras del cáncer, denominadas Lesión Escamosa Intraepitelial (Squamous Intraepithelial Lesion, SIL). A nivel microscópico estas lesiones se caracterizan por el incremento de celularidad, la nucleomegalia, el pleomorfismo, el aumento de la ratio núcleo/citoplasma y el hiper cromatismo nuclear. Según el grosor del epitelio que ocupen estas alteraciones, las SIL se clasifican en:

- Low-grade SIL (L-SIL): las alteraciones se limitan al tercio inferior del epitelio. No se observa atipia nuclear ni mitosis anormales. Reflejan una replicación viral activa y no se consideran lesiones precancerosas.

- High-grade SIL (H-SIL): las alteraciones afectan al menos a dos tercios del grosor epitelial. Pueden observarse mitosis anormales, atipia nuclear, y la sobreexpresión de algunos biomarcadores como el p16. Corresponden a lesiones precursoras del cáncer.

De este modo, una vez el VPH-AR ha entrado en la célula basal, se pueden tomar dos caminos distintos (13):

- Infección productiva (L-SIL): es una infección transitoria, que respeta la diferenciación y la maduración normal de las células escamosas, y que tiene tendencia a la regresión espontánea. A nivel cervical, la tasa de regresión de las lesiones L-SIL llega a un 80% en los primeros 12 meses, y solamente un 4-10% de las lesiones L-SIL progresan a una lesión H-SIL en los siguientes años.
- Infección transformante (H-SIL): es una infección persistente, capaz de interrumpir el ciclo celular y conducir al desarrollo de lesiones precancerosas. A nivel del cérvix, las lesiones H-SIL tienen una baja probabilidad de regresión espontánea, estimada alrededor del 20%, y su riesgo de progresión a carcinoma invasor oscila entre el 30% y el 50%.

Lo que diferencia ambos tipos de infección es el comportamiento biológico del VPH. Mientras que en el ciclo infeccioso normal, el genoma del VPH se encuentra en forma de episoma, en las infecciones transformantes a menudo se produce integración del genoma viral en el ADN de la célula infectada (14,15). Tras la integración, se observa con frecuencia una sobreexpresión de los genes virales oncogénicos E6 y E7, que conducen a una proliferación celular descontrolada. Y esto, sumado a la adquisición progresiva de errores genéticos y, por consiguiente, de anomalías en la morfología y la función celulares, es lo que puede dar lugar a la lesión intraepitelial de alto grado (H-SIL) y, por último, a la neoplasia (ver figura 4).

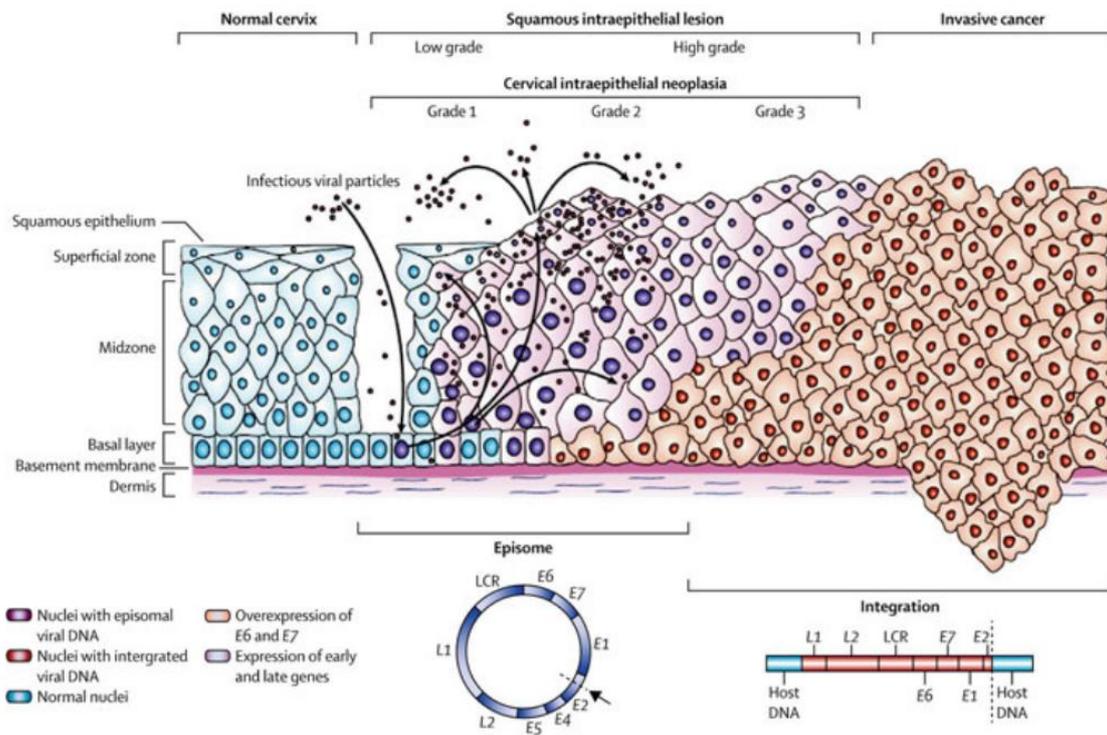


Figura 4. Representación esquemática de la evolución de las lesiones intraepiteliales por VPH a nivel cervical. Fuente: “HPV-Associated Anal Cancer in the HIV/AIDS Patient” de Chia-Ching J. Wang y Joel M. Palefsky, 2019 (16). Figura reproducida con el permiso de Springer. *DNA: ácido desoxirribonucleico, LCR: región larga de control.*

1.1.7. Factores que influyen en la historia natural de la infección por VPH

Ya hemos visto que la infección persistente por el VPH es una condición imprescindible para el desarrollo de las lesiones H-SIL y el cáncer. A continuación, vamos a exponer cómo pueden influir algunos factores en el curso de la infección por VPH y en el hecho de que sea o no transformante.

Genotipo del VPH

Uno de los factores más importantes que influirá en la evolución de la infección, es el genotipo de VPH que la causa. La funcionalidad de las proteínas E6 y E7 varía en función del genotipo viral, lo que puede determinar su patogenicidad (17). Esto explica que la mayoría de las neoplasias, independientemente de la localización, estén causadas por básicamente 2 genotipos de VPH: el 16 y el 18. Por el mismo motivo, la infección por genotipos de VPH-BR suele conducir al desarrollo de verrugas anogenitales, y no de lesiones H-SIL o cáncer.

Competencia del sistema inmune

El control y la eliminación de la infección por VPH se la debemos a la respuesta inmune del huésped, tanto a la inmunidad celular mediada por linfocitos T como a la inmunidad humoral mediada por anticuerpos (17). Por ello, cualquier causa de inmunosupresión va a condicionar un mayor riesgo de infección vírica persistente y de desarrollo de lesiones precancerosas.

La causa de inmunosupresión más estudiada en relación a lo anterior es la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se conoce que las mujeres que conviven con el VIH (WLWH) son más proclives a presentar infecciones persistentes por el VPH y a desarrollar lesiones o neoplasias derivadas de esta infección. El bajo recuento de linfocitos T CD₄ y la ausencia de tratamiento antirretroviral se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar lesiones, mientras que la adherencia sostenida al tratamiento antirretroviral ha demostrado reducir la incidencia y la progresión de las SIL cervicales y reducir en un 60% la incidencia de cáncer de cuello uterino (CCU) en este colectivo.

Otras causas de inmunosupresión, tales como el trasplante de órgano sólido (TOS), el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) o la toma de fármacos inmunosupresores en contexto de enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide, también se han relacionado con un mayor riesgo de CCU en comparación con la población general (18,19)

Edad

La edad influye en la capacidad de aclaramiento de la infección por VPH y en la evolución de las lesiones producidas por este virus. En las mujeres más jóvenes la mayoría de infecciones son transitorias y un alto porcentaje de las lesiones regresan de forma espontánea, lo cual justifica que no esté indicado iniciar el cribado de cáncer de cérvix en las mujeres hasta los 25 años (20). A medida que aumenta la edad, disminuyen tanto la capacidad de aclaramiento de la infección por VPH como el porcentaje de regresión de las lesiones producidas por él. Por lo tanto, a medida que aumenta la edad también lo hace el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas y CCU.

Tabaquismo

El tabaquismo es un conocido cofactor que favorece la infección persistente por el VPH y el desarrollo de lesiones intraepiteliales. Por un lado, el tabaco produce un estado de inmunosupresión local que dificulta el aclaramiento viral, afectando tanto a la inmunidad humoral como a la inmunidad

celular. Por otro lado, la nicotina, la cotinina, y los carcinógenos presentes en el humo del tabaco tienen una acción directa y nociva sobre el ADN celular. Además, los benzopirenos contenidos en el humo del tabaco estimulan la replicación del VPH mediante la amplificación de su genoma y la génesis de nuevos viriones (21–23).

Prácticas sexuales

La edad temprana de inicio de la actividad sexual (<15 años) y el mayor número de parejas sexuales, tanto del individuo en sí como de sus parejas sexuales, se ha relacionado con una mayor probabilidad de adquisición de la infección por VPH (24). La coinfección por otros patógenos de transmisión sexual se asocia a una mayor prevalencia de la infección por VPH, probablemente en relación con un menor uso de métodos barrera en las relaciones sexuales. Por otro lado, el uso consistente del preservativo se ha mostrado en algunos estudios protector frente a la infección por VPH, aunque de forma parcial. No se ha encontrado una asociación consistente entre la ausencia de uso del preservativo o la coinfección por otras ITS y el riesgo de progresión de las lesiones H-SIL a cáncer cervical (22,25).

Otros

Algunos estudios clásicos sugieren que la multiparidad y el uso prolongado de contraceptivos orales combinados pueden aumentar el riesgo de infección por VPH y constituir factores de riesgo para el desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer de cérvix (26–28). Se postula que el estímulo hormonal de estrógenos y progesterona, ya sea derivado de períodos de embarazo o de la toma de fármacos, podría aumentar la exposición de la zona de transformación a nivel del exocérvix, lo que podría contribuir a la persistencia de la infección por VPH y a la progresión de las lesiones asociadas. No obstante, los estudios más recientes no encuentran relación entre el uso de cualquier método anticonceptivo y el desarrollo de cáncer de cérvix, por lo que a día de hoy esta asociación se considera controvertida (29,30).

Por otro lado, se cree que el microbioma vaginal puede jugar un papel protector o bien perjudicial en el desarrollo de la patología VPH-relacionada. En un metaanálisis publicado en 2019 se observa que la flora vaginal con escasos *Lactobacillus* o con predominancia de *Lactobacillus inners* está asociada a una mayor probabilidad de infección por VPH, neoplasia intraepitelial y cáncer de cérvix que la flora vaginal donde predomina *Lactobacillus crispatus* (31). En la misma línea, algunos estudios han relacionado la vaginosis bacteriana con la persistencia de la infección por VPH en la mujer

embarazada. Sin embargo, a día de hoy, no existe evidencia suficiente que permita establecer una clara relación entre estos factores y la historia natural de la infección por VPH.

1.2. El cáncer anal

1.2.1. Epidemiología

En la población general, el cáncer anal es una enfermedad poco frecuente, representando aproximadamente el 0,5% del total de neoplasias diagnosticadas anualmente en los Estados Unidos. La edad media de diagnóstico del cáncer anal es de 64 años, siendo más frecuente en el sexo femenino. Según datos del National Cancer Institute (32), su incidencia anual ajustada por edad es de 1,9 casos por 100.000 personas-año, y su tasa de mortalidad es de 0,4 por 100.000 personas-año. A pesar de ser una neoplasia poco frecuente en la población general, su incidencia es alta en determinados grupos de población y prácticamente se ha triplicado en los últimos años (33).

La incidencia más alta de cáncer anal se observa en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y que conviven con el VIH, con cifras que pueden alcanzar hasta 107 casos por 100.000 personas-año en mayores de 60 años (34). Por esta razón, la mayoría de estudios sobre cáncer anal se han centrado en este colectivo o en personas que conviven con el VIH (PLWH) en general, dado que el cáncer anal es la cuarta neoplasia más frecuente en este grupo. A nivel global, sin embargo, el cáncer anal es casi el doble de frecuente en mujeres que en hombres, con incidencias de 2,52 frente a 1,26 casos por 100.000 personas-año, respectivamente. Además, su incidencia está aumentando de forma más rápida en el sexo femenino (35). Las mujeres inmunodeprimidas y aquellas con antecedentes de enfermedad del tracto genital inferior VPH-relacionada son especialmente susceptibles a desarrollar cáncer anal, siendo la patología vulvar el antecedente que más riesgo confiere para esta neoplasia (34,36–39). Entre las mujeres inmunosuprimidas, cabe destacar las receptoras de trasplante de órgano sólido, quienes presentan una incidencia de cáncer anal de hasta 50 casos por 100.000 personas-año a partir de los 10 años del trasplante (34). Probablemente, esta alta incidencia esté relacionada con el tiempo de uso de la terapia inmunosupresora y pueda extrapolarse a pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben este tipo de tratamiento, aunque la incidencia de cáncer anal en estas personas es inferior a la descrita en receptores de TOS.

1.2.2. Anatomía del canal anal

El canal anal mide en total unos 3,5 - 5cm y se puede dividir en dos regiones diferenciadas: el canal anal anatómico y el canal anal quirúrgico. El canal anal anatómico se extiende desde la línea dentada distalmente hacia el margen anal, mientras que el canal anal quirúrgico engloba desde la línea dentada proximalmente hasta el anillo anorrectal (ver figura 5). La línea dentada, que constituye el límite entre las dos regiones, a su vez marca la transición de epitelio glandular a epitelio escamoso, por lo que las células que dan lugar al cáncer anal serán diferentes según la región donde se origine. De este

modo, el origen del cáncer anal puede ser en células glandulares, transicionales o escamosas, y esto define la histología del tumor. La localización del tumor primario tiene importancia, además, porque afecta a su drenaje linfático. Los tumores de canal anal proximal drenan a ganglios anorrectales, perirrectales e ilíacos internos, mientras que los tumores perianales y del canal anal distal drenan de forma predominante a los ganglios linfáticos inguinales (40). En la figura 5 se representa de forma esquemática la anatomía del canal anal:

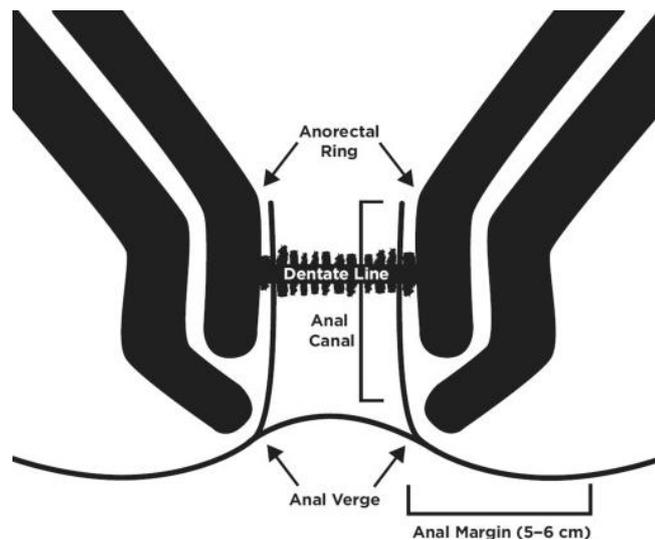


Figura 5. Anatomía del canal anal. Fuente: “Anal Cancer” de Young et al. 2020 (40). Figura reproducida con el permiso de W.B. SAUNDERS CO.

Hay que tener en cuenta, además, que el margen anal se extiende desde el borde del ano distalmente englobando unos 5cm de piel perianal, de forma que en las mujeres se superpone con el periné y parte de la vulva. Esto podría generar confusión a la hora de clasificar una lesión como vulvar o perianal, de modo que la incidencia real de carcinoma perianal podría estar infraestimada.

1.2.3. Histología y estudio molecular del cáncer anal

Aproximadamente el 80% de neoplasias anales son carcinomas escamosos, el 15% son adenocarcinomas, y el 5% restante incluye tumores indiferenciados, melanomas, linfomas y tumores mesenquimales, entre otros. En este proyecto nos centraremos en el carcinoma escamoso de canal anal (SCCA), ya que es el más relacionado con la infección por el VPH (41).

Existe un grupo de adenocarcinomas originados en las glándulas del canal anal que pueden estar asociados con la infección por VPH, pero la mayoría de los adenocarcinomas que asientan en el canal anal tienen su origen en el recto y son VPH-independientes (42).

El SCCA es histológicamente heterogéneo y se han identificado diversos subtipos histológicos de esta neoplasia (43). No obstante, la poca concordancia entre observadores al discriminar entre las diferentes variantes, ha hecho que prácticamente se haya abandonado la subtipificación histológica para fines clínicos (44). Se estima que entre el 90 y el 96% de los SCCA son causados por genotipos de VPH-AR, siendo el VPH 16 responsable de aproximadamente el 80% de los casos (45–47). Así, el cáncer anal comparte su etiopatogenia con el cáncer de cérvix, donde la infección anal persistente por VPH-AR puede conducir al desarrollo de la neoplasia intraepitelial anal (AIN) y, en última instancia, al cáncer anal (48). Las lesiones AIN pueden ser de grado 1, 2 o 3. De modo que las AIN 1 corresponden a lesiones L-SIL, y las AIN 2-3 corresponden a lesiones H-SIL (49).

Las mutaciones que encontramos con más frecuencia en los carcinomas escamosos de canal anal son las de los genes PIK3CA (28%), KMT2D (20%), PTEN (10%), FBXW7 (10%) y TP53 (10%). Los tumores de canal anal no relacionados con la infección por VPH tienen con una mayor frecuencia mutación de TP53 y de otros genes como CDKN2A, EWSR1, JAK1, FGFR1 o BRAF (50). Esto pone de relieve que los tumores VPH dependientes e independientes provienen de vías de carcinogénesis distintas, lo cual tiene implicaciones pronósticas.

1.2.4. Etiología y factores de riesgo para cáncer anal

Infección por el Virus del Papiloma Humano

La fracción de cáncer anal atribuible a la infección por VPH fue estimada en un 82,6% por Sanjosé et al. (51), aunque esta fracción sería más alta en el caso del SCCA (52). Un estudio realizado por Serrano et al. en 2015 (53) analizó la contribución relativa de diferentes genotipos de VPH en la patogenia de las neoplasias del tracto anogenital femenino y sus lesiones precancerosas. Se recolectaron muestras histológicas de neoplasias de cérvix, vagina, vulva y ano, así como de lesiones VaIN (neoplasia intraepitelial vaginal), VIN (neoplasia intraepitelial vulvar) y AIN procedentes de 48 países. Se realizó en todas las muestras detección del ADN de VPH mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), seguido de su genotipado, para evaluar en las diferentes lesiones la fracción atribuible a los genotipos de VPH incluidos en la vacuna nonavalente.

La prevalencia de ADN del VPH en los casos de cáncer anal fue del 90%, y la fracción atribuible a genotipos vacunales, del 95,9%. Además, el 87% de los casos de cáncer anal estuvieron asociados a VPH 16 y/o 18, y el 83,8% fueron atribuibles al genotipo 16.

En cuanto a las lesiones precancerosas AIN 2-3, el 86,2% estuvieron asociadas a alguno de los 9 genotipos vacunales. Asimismo, el 63,8% de las AIN 2 y el 79,8% de las AIN 3 fueron atribuibles a VPH 16 y/o 18, siendo el genotipo 16 el más predominante. El genotipo 18 de VPH fue el segundo en frecuencia asociado al cáncer de cérvix y de ano, y la prevalencia de infecciones múltiples fue mayor en las lesiones precancerosas que en las neoplasias malignas (53).

Tabaquismo

Varios estudios han identificado el hábito tabáquico como un factor que incrementa de 2 a 5 veces el riesgo de presentar un cáncer anal. Este dato se ve respaldado por el hecho de que el cáncer de pulmón es 2 veces más frecuente en pacientes con historia de cáncer anal. Se cree que los componentes del tabaco inducen un daño en el epitelio anal que podría aumentar el riesgo de cáncer en esta localización, y como hemos señalado anteriormente, algunos componentes del tabaco inducen a la replicación del VPH (21,40). Además, en las mujeres, el tabaquismo activo ha demostrado ser un factor de riesgo para presentar patología anogenital multicéntrica (54,55).

Prácticas sexuales

Numerosos estudios han relacionado el comportamiento sexual con el riesgo de cáncer anal. Como ya se ha comentado en relación al cáncer de cérvix, un mayor número de parejas sexuales incrementa el riesgo de adquirir la infección por VPH, tanto a nivel genital como a nivel anal. De hecho, el número de parejas sexuales ≥ 5 se ha relacionado con un aumento en la prevalencia de H-SIL anal en las mujeres (35).

El uso de métodos de barrera en las relaciones sexuales reduce el riesgo de infección por VPH a nivel anogenital, además de prevenir la adquisición de otras ITS (40). De este modo, proporciona un doble beneficio, ya que la coinfección por otros patógenos de transmisión sexual podría aumentar la susceptibilidad de las membranas mucosas a la entrada del VPH.

Históricamente, varios estudios han relacionado la práctica de sexo anal receptivo con un aumento del riesgo de cáncer anal. No obstante, la mayoría de mujeres diagnosticadas de cáncer anal no reportan esta práctica, por lo que el coito anal receptivo parece ser un factor de riesgo más importante para la infección anal por VPH en los hombres que en las mujeres (56–58). En el estudio de Slama

et al. (54) la infección anogenital concurrente se asoció fuertemente con cualquier tipo de contacto sexual con el ano, incluido el sexo anal no penetrativo. Además, en mujeres es frecuente la concordancia entre los genotipos de VPH encontrados a nivel anal y genital, incluso en ausencia de sexo anal receptivo, algo que no observamos en HSH. Esto sugiere que la colonización anal por VPH en mujeres puede ocurrir en contexto de sexo no penetrativo o por autoinoculación (59). Por lo tanto, en las mujeres, el número de contactos sexuales influiría más en la adquisición de la infección anal por VPH que la práctica de sexo anal receptivo (58).

Inmunosupresión

La inmunosupresión crónica derivada de enfermedades, un trasplante o la toma de fármacos se ha relacionado con el aumento de riesgo del carcinoma escamoso en varias localizaciones, incluyendo el canal anal. La infección por VPH en contexto de inmunosupresión es con más frecuencia persistente y, por tanto, transformante. Por lo tanto, en este contexto existe un riesgo aumentado de desarrollar lesiones H-SIL y cáncer en el tracto anogenital (60). En receptores de trasplantes y pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, se han descrito incidencias de cáncer anal de 13, 10, 6 y 3 por cada 100.000 personas-año, respectivamente (34). Por tanto, podemos concluir que el uso de fármacos inmunosupresores, las enfermedades que requieren de dichos tratamientos, o ambas cosas, son factores de riesgo para cáncer anal.

Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Numerosos proyectos han estudiado la relación entre la infección por VIH y el cáncer anal. Las tasas de incidencia de cáncer anal en PLWH se han descrito superiores a las de la población general, siendo de 85, 32 y 22 por 100.000 personas-año en HSH, hombres que tienen sexo con mujeres (HSM), y mujeres, respectivamente (34). Se cree que la infección por VIH, o bien la inmunosupresión derivada de la misma, podría favorecer la persistencia de la infección por VPH en los epitelios y el proceso de carcinogénesis.

Tras la introducción de la terapia antirretroviral (TAR) se produjo una disminución en la incidencia de muchas infecciones y neoplasias asociadas al VIH, entre ellas, el cáncer de cérvix. No obstante, en el caso del cáncer anal ocurrió todo lo contrario. Esto podría atribuirse al aumento en la esperanza de vida de las PLWH, lo que prolonga el tiempo durante el cual el VPH puede producir cambios en el epitelio anal.

Historia de neoplasia del tracto genital inferior asociada al VPH

Como ya se ha comentado con anterioridad, la historia de patología del tracto genital inferior asociada al VPH aumenta el riesgo de padecer un cáncer anal (61). En estudios prospectivos se ha visto que la infección por VPH a nivel cervical aumenta el riesgo de adquisición de la infección por VPH a nivel anal, y viceversa. Asimismo, se ha observado una alta concordancia en los genotipos presentes en ambas localizaciones. Todo ello apunta a que la infección por VPH podría ser multicéntrica a nivel anogenital, de modo que el cérvix podría actuar como reservorio para la infección anal, y viceversa (56,62,63). Algunos estudios apuntan que la infección por VPH a nivel genital precedería la infección anal y, en la misma línea, parece que existiría una latencia de unos 15-20 años desde el diagnóstico de un H-SIL cervical hasta el desarrollo de un cáncer anal, aunque la progresión podría ser más rápida en mujeres mayores de 45 años (35,45,64).

En el metaanálisis de Clifford et al. 2021 (34) se estima la incidencia de cáncer anal en 9, 6, 48, 42, 10 y 19 por 100.000 personas-año en mujeres con antecedentes de cáncer de cérvix, H-SIL cervical, cáncer de vulva, H-SIL vulvar, cáncer de vagina y H-SIL vaginal, respectivamente. Estos datos revelan una incidencia de cáncer anal superior a la de la población general en todas estas mujeres. Como podemos ver, el antecedente de patología vulvar es el que confiere un riesgo más elevado, seguido por la enfermedad vaginal y, por último, la cervical. Además, la enfermedad multicéntrica podría aumentar aún más el riesgo de cáncer anal (65).

Otros factores

No está claro si la patología anal benigna (hemorroides, fisuras, fístulas, condilomas anales) podría predisponer al desarrollo del cáncer anal. Lo que sí se conoce, es que estas patologías pueden coexistir con el cáncer anal y enmascarar su sintomatología, condicionando una demora en la demanda de atención médica por parte del usuario. Además, muchas lesiones H-SIL anales no presentan sobreelevación y pueden ser manejadas de forma incorrecta como lesiones benignas por parte de médicos generales, retrasando la derivación a servicios especializados (40).

1.2.5. Historia natural de la infección anal por VPH en las mujeres

La mayoría de estudios sobre la historia natural de la infección anal por VPH se han realizado en HSH VIH positivos. En las siguientes líneas, nos proponemos resumir la evidencia científica disponible en relación con las mujeres.

Uno de los principales estudios centrados en mujeres es la revisión sistemática publicada por Stier et al. en 2015 (37). En este estudio, se reporta una prevalencia de infección anal por VPH-AR del 16-85% en WLWH, y del 4-86% en mujeres VIH negativas. Se describe una prevalencia de H-SIL anal citológico de 0-5% en WLWH, 0-29% en mujeres con patología del tracto genital inferior, y 0-0,3% en mujeres sin estos antecedentes. Asimismo, la prevalencia de H-SIL anal histológico se reporta de 3-26% en WLWH, 0-9% en mujeres con patología del tracto genital inferior y 0-3% en mujeres sin estos antecedentes.

Moscicki et al. estudiaron la historia natural de la infección anal por VPH en mujeres, y observaron el aclaramiento del 85% de las infecciones por VPH-BR y VPH-AR diferentes al genotipo 16 en un plazo de 3 años. La evolución observada para estos genotipos fue similar a la reportada a nivel cervical en mujeres jóvenes. En cambio, en este período de tiempo se aclararon un 76,2% de las infecciones por VPH 16, lo que correspondería a una eliminación más lenta que la reportada a nivel cervical (66). En 2018, Liu et al. (67) reportan una tasa de progresión de L-SIL a H-SIL anal del 21% en mujeres a los 20 meses de seguimiento, aunque se describe que el riesgo de progresión varía según el genotipo de VPH asociado a la lesión. Por otro lado, la mayoría de los estudios estiman la tasa de progresión de H-SIL a cáncer anal alrededor del 10% a los 5 años (68–70).

Son necesarios más estudios para entender la historia natural de la infección anal por VPH en las mujeres, así como para comprender los factores que aumentan el riesgo de progresión a cáncer de las lesiones H-SIL.

1.2.6. Formas de presentación y diagnóstico del cáncer anal

Muchos de los pacientes que presentan un cáncer anal se encuentran asintomáticos en el momento del diagnóstico, el cual se realiza de forma incidental. Los síntomas iniciales más frecuentes son inespecíficos: rectorragia espontánea o relacionada con la defecación, prurito anal, dolor anal durante o después de la defecación, ensuciamiento anal o sensación de masa a nivel anal. La incontinencia anal aparece en etapas tardías de la enfermedad, asociada a la infiltración del esfínter anal, y pudiendo ir acompañada de ulceración o fistulización.

Toda sintomatología anal requiere de un examen ano-rectal meticuloso incluyendo una inspección estática y dinámica, un tacto rectal y una exploración de áreas ganglionares inguinales.

Existen dos grandes formas de presentación del cáncer anal: la ulcerada y la tumoral, siendo la forma ulcerada la más frecuente de ellas. La úlcera en cuestión suele tener bordes irregulares e indurados, no respeta el margen anal y puede localizarse en cualquier cuadrante del ano, características que nos ayudan a diferenciar el cáncer de la fisura anal. La forma tumoral suele observarse a nivel del margen anal o notarse en el tacto rectal en forma de una sobre elevación irregular, dura e inicialmente indolora (ver figura 6).

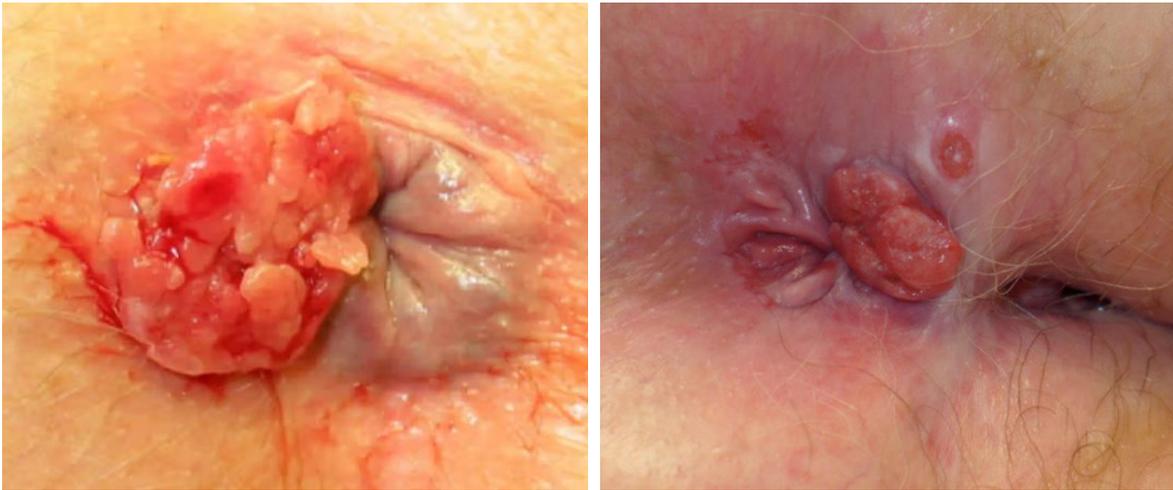


Figura 6. Imágenes de cáncer anal. A la izquierda formación tumoral en margen anal. Fuente: página web Medical News Today. Dr. Günther, Klinikum Main Spessart, Lohr am Main. Imagen reproducida con permiso. Creative Commons CC BY 3.0. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/anal-cancer-pictures#pictures>. A la derecha se observan una lesión ulcerada y una lesión tumoral en el margen anal. Fuente: Página web ©DermNet. Imagen reproducida con permiso. Creative Commons CC BY-NC-ND 3.0 NZ DEED. Disponible en: <https://dermnetnz.org/topics/anal-cancer-images>

El diagnóstico del cáncer anal es histológico, de forma que la biopsia es imprescindible. Si existe una lesión visible en el margen anal o el área perianal, la biopsia puede realizarse directamente bajo anestesia local. Para realizar una biopsia de lesiones más internas se puede requerir de una anoscopia de alta resolución (AAR) e incluso de una exploración bajo anestesia. La histología, además de confirmar el diagnóstico, nos permite diferenciar el SCCA del adenocarcinoma de recto y la valoración de características histopatológicas como el grado histológico del tumor (68).

1.2.7. Estadía je del cáncer anal

Tras el diagnóstico histológico de un carcinoma anal se debe realizar un estadia je de la enfermedad, que pasa por una exploración clínica del área anal y perianal y de las áreas ganglionares, y por una prueba de imagen toraco-abdomino-pélvica que suele ser el PET-TC o la resonancia magnética. Dichas pruebas de imagen son importantes para evaluar la enfermedad a nivel loco-regional, valorando la medida del tumor y la infiltración de esfínteres y ganglios linfáticos, así como para descartar enfermedad a distancia (68).

Introducción

A continuación, se presenta la versión más reciente del sistema de estadificación para el cáncer anal descrito por la “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) y la “Union for International Cancer Control” (UICC). Se designan los estadios en función de los parámetros de la clasificación TNM (tumor, ganglios linfáticos y metástasis a distancia):

Estadio	TNM	Descripción
I	T1, N0, M0	T1 = tumor que mide ≤ 2 cm N0 = sin metástasis en ganglios linfáticos regionales M0 = sin metástasis a distancia
	T2, N0, M0	T2 = tumor que mide >2 cm, pero ≤ 5 cm N0 = sin metástasis en ganglios linfáticos regionales M0 = sin metástasis a distancia
IIA	T1, N1, M0	T1 = tumor que mide ≤ 2 cm N1 = con metástasis en ganglios linfáticos regionales M0 = sin metástasis a distancia
	T2, N1, M0	T2 = tumor que mide >2 cm, pero ≤ 5 cm N1 = con metástasis en ganglios linfáticos regionales M0 = sin metástasis a distancia
IIIA	T3, N0, M0	T3 = tumor que mide >5 cm N1 = con metástasis en ganglios linfáticos inguinales, mesorrectales, ilíacos internos o ilíacos externos M0 = sin metástasis a distancia
	T3, N1, M0	T3 = tumor que mide >5 cm N1 = con metástasis en ganglios linfáticos regionales M0 = sin metástasis a distancia
IIIB	T4, N0, M0	T4 = tumor de cualquier tamaño con invasión de uno o más órganos adyacentes, como la vagina, la uretra o la vejiga N0 = sin metástasis en ganglios linfáticos regionales M0 = sin metástasis a distancia
IIIC	T4, N1, M0	T3 = tumor que mide >5 cm N1 = con metástasis en ganglios linfáticos regionales M0 = sin metástasis a distancia
IV	Cualquier T, cualquier N, M1	M1 = con metástasis a distancia

Tabla 1. Estadiaje del cáncer anal, 9ª versión AJCC Cancer Staging System 2023. Adaptado del artículo “Survival outcomes used to generate version 9 American Joint Committee on Cancer staging system for anal cancer”, de Janczewski et al. 2023 (71).

Hay que tener en cuenta que, dentro de la categoría N1, existe la siguiente subclasificación, que no se ha nombrado en la tabla 1 porque no afecta al estadio:

- N1a: metástasis en ganglios linfáticos inguinales, mesorrectales, rectales superiores, ilíacos internos u obturadores.
- N1b: metástasis en ganglios ilíacos externos.
- N1c: metástasis en ganglios ilíacos externos (N1b) y en cualquier localización de la categoría N1a.

1.2.8. Tratamiento del cáncer anal

El tratamiento del cáncer anal ha cambiado radicalmente en los últimos 40 años. Históricamente el tratamiento se basaba en la cirugía, ya fuera una resección local o una escisión amplia en forma de amputación abdomino-perineal. En el momento actual, en cambio, el tratamiento se basa en la quimio-radioterapia. A continuación, se detallan las recomendaciones del “National Cancer Institute” (NCI) respecto al tratamiento del cáncer anal:

Los tumores pequeños de la piel perianal o del margen anal que no involucren el esfínter anal pueden tratarse adecuadamente con resección local.

El estándar de calidad para el tratamiento del resto de carcinomas anales en estadio I, II o III es la quimio-radioterapia con los siguientes esquemas:

- 5-Fluorouracilo + Mitomicina + radioterapia externa.
- Capecitabina + Mitomicina + radioterapia externa.
- 5-Fluorouracilo + Cisplatino + radioterapia externa.

Estrategias alternativas como la radioterapia o la cirugía de forma aislada pueden considerarse según el contexto clínico, mientras que la resección radical se reserva para el cáncer residual o recurrente tras el tratamiento no quirúrgico.

El tratamiento del cáncer anal en estadio IV incluye las siguientes opciones:

- Cirugía paliativa.
- Radioterapia paliativa.
- Quimioterapia paliativa (asociada o no a radioterapia):
 - o Cisplatino + 5-Fluorouracilo.
 - o Carboplatino + Paclitaxel.

- Docetaxel + Cisplatino + 5-Fluorouracilo.
 - Nivolumab.
 - Pembrolizumab.
- Inhibidores de puntos de control.

El tratamiento con intención curativa basado en la quimio-radioterapia se ha asociado con toxicidad significativa a corto, medio y largo plazo. Los esquemas de radioterapia utilizados en el pasado conllevaban un riesgo elevado de efectos adversos graves, como toxicidad hematológica que conducía a mielo-supresión, reacciones cutáneas, cistitis rádica y diarrea asociada a toxicidad intestinal. Esto frecuentemente obligaba a interrumpir el tratamiento antes de lo previsto, comprometiendo el control loco-regional de la enfermedad. El desarrollo de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) permitió dirigir la radiación de forma más precisa a los tejidos afectados, preservando los órganos circundantes y reduciendo la toxicidad. Sin embargo, sigue existiendo una toxicidad a largo plazo que afecta significativamente la calidad de vida de los supervivientes, incluso años después de completar el tratamiento. Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran la disfunción intestinal, que puede ocasionar diarrea crónica, incontinencia fecal y urgencia defecatoria; la vejiga hiperactiva; y la disfunción sexual, que afecta sobre todo a las mujeres (68).

1.2.9. Seguimiento tras el tratamiento del cáncer anal

Aunque los protocolos de seguimiento tras el tratamiento pueden variar según el centro hospitalario, los primeros 2 años se suele realizar un seguimiento estrecho cada 3-4 meses. En estos controles se realiza tanto una exploración física como una prueba de imagen, ya que es en este período cuando suelen ocurrir la mayoría de las recidivas. Pasado este intervalo de tiempo se suelen hacer controles semestrales hasta los 5 años del tratamiento y, a partir de entonces, controles anuales.

1.2.10. Pronóstico del cáncer anal

La supervivencia global del cáncer anal a los 5 años del diagnóstico es del 70,6%, aunque esta cifra varía según el estadio tumoral en el momento del diagnóstico (32). De este modo, la supervivencia a los 5 años se sitúa en un 84,5% para las neoplasias diagnosticadas en estadio localizado, en un 68,2% para las diagnosticadas con extensión regional, y en un 36,3% para las diagnosticadas con extensión a distancia (35,72).

La edad temprana y el diagnóstico en estadio localizado son factores de buen pronóstico. Además, la supervivencia es mayor para los carcinomas VPH-relacionados que para los VPH-independientes, de manera semejante a lo que ocurre en el cáncer de vulva.

Las mujeres tienen una mayor probabilidad de ser diagnosticadas en estadios avanzados, de recibir radioterapia, y de morir por cáncer anal en comparación con los hombres. De hecho, aproximadamente el 47% de las mujeres son diagnosticadas de cáncer anal en estadio III o IV (35). La sintomatología derivada del cáncer anal a menudo se atribuye a patologías benignas, lo que demora la búsqueda de atención médica. El cribado de esta neoplasia podría disminuir su incidencia y permitir su diagnóstico en estadios iniciales, mejorando así la supervivencia y disminuyendo la morbilidad asociada al tratamiento.

1.3. Diferencias entre el cáncer de cérvix y el cáncer de ano

En comparación con el cáncer de cérvix, el cáncer anal es menos frecuente, siendo la incidencia de cáncer de cérvix a nivel mundial cuatro veces mayor que la de cáncer anal. En Europa, la edad media de diagnóstico del cáncer de cérvix se sitúa sobre los 50 años, mientras que el cáncer anal suele diagnosticarse en la década de los 60 años. Esto sugiere que el epitelio anal podría ser menos susceptible a la transformación maligna y que la progresión desde la infección por VPH hasta el desarrollo de cáncer ocurre más rápidamente en el cérvix que en el ano (45,63). Probablemente, existan diferencias en el microambiente celular de los distintos epitelios, que influyen en el control de la expresión génica viral y contribuyen de manera diferente al proceso de carcinogénesis (73). Y aunque se trata de enfermedades distintas, las lesiones precursoras del cáncer de cérvix (CIN) y de ano (AIN) comparten similitudes biológicas y morfológicas, lo que permite identificar patrones citológicos e histológicos similares en las lesiones de ambas localizaciones (47).

En el cérvix, tanto el carcinoma escamoso como el adenocarcinoma están relacionados con la infección persistente por VPH. A nivel anal, en cambio, el SCCA está ligado a la infección por VPH pero la mayoría de adenocarcinomas anales son VPH-independientes (45,74). La fracción de cáncer atribuible al VPH es similar para el cáncer cervical y anal, siendo del 80-85%. La diferencia es que los genotipos 16 y 18 en su conjunto causan aproximadamente un 70% de los casos de CCU VPH-relacionados, mientras que en el caso del cáncer anal esta fracción es más alta, llegando hasta el 87,2% (51,52).

La historia natural de la infección por VPH y su proceso de carcinogénesis han sido ampliamente estudiadas a nivel cervical, y el cribado de cáncer de cérvix ha conseguido reducir su incidencia en un 80-90%. De este modo, esta neoplasia es cada vez menos frecuente, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto una serie de medidas que tienen como objetivo la eliminación de este cáncer a nivel mundial. En cambio, la historia natural de la infección por VPH aun no es totalmente comprendida en las mujeres, y la incidencia de esta neoplasia no deja de aumentar.

1.4. Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana es un retrovirus de ácido ribonucleico (ARN), que fue descubierto en el año 1984 como causante del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Se conocen dos tipos diferentes de este retrovirus (VIH-1 y VIH-2), siendo el VIH-1 el principal causante de la pandemia mundial de VIH/SIDA. La infección se adquiere por exposición a fluidos corporales de personas que conviven con el VIH, tales como sangre, semen, secreciones vaginales o leche materna. De esta forma, las diferentes vías de transmisión incluyen la sexual, la parenteral y la vertical, siendo la sexual la más frecuente de ellas (75).

1.4.1. Epidemiología de la infección por VIH

El tipo de VIH que predomina a nivel mundial es el VIH-1, mientras que el VIH-2 se encuentra predominantemente en algunas regiones del oeste y centro de África (75).

Al cierre del año 2022, vivían con la infección por VIH 39 millones de personas en todo el mundo, y de ellas, 29,8 millones tenían acceso a la terapia antirretroviral (TAR) (76). Si nos centramos en las estadísticas locales, vemos que en España conviven con el VIH entre 136.000 y 162.000 personas, y que en el año 2022 se notificaron 2.956 nuevos casos de esta infección, lo cual representaría una tasa anual de nuevos diagnósticos de aproximadamente 7,71 por 100.000 habitantes (77). El 85,7% de los nuevos diagnósticos se efectuaron en hombres, con una media de edad de 36 años, y el modo de transmisión más frecuente fue la vía sexual en HSH (55%). Las nuevas infecciones en mujeres se detectaron con una media de edad de 39 años y, el 72,5% de ellas, se contrajeron por vía sexual. Si analizamos las tendencias de los nuevos diagnósticos de VIH entre los años 2013 y 2021, observamos una tendencia descendente en las tasas de diagnóstico, tanto en hombres como en mujeres, de forma estadísticamente significativa. Lo mismo se ha observado en las tasas de diagnóstico del SIDA, tras más de dos décadas de tratamiento antirretroviral eficaz.

1.4.2. Aspectos virológicos y clínicos

El VIH tiene como célula diana el linfocito T CD₄, el cual expresa en su superficie los receptores necesarios para la entrada del virus. Una vez en la célula, la enzima transcriptasa inversa convierte el ARN genómico del virus en ADN, el cual es posteriormente transportado al núcleo celular e integrado en el genoma de la célula infectada. A partir de ese momento, el virus usará la maquinaria celular para replicar su genoma y generar nuevos viriones infectivos, los cuales serán liberados al espacio extracelular mediante gemación, desde donde podrán infectar nuevas células (ver figura 7).

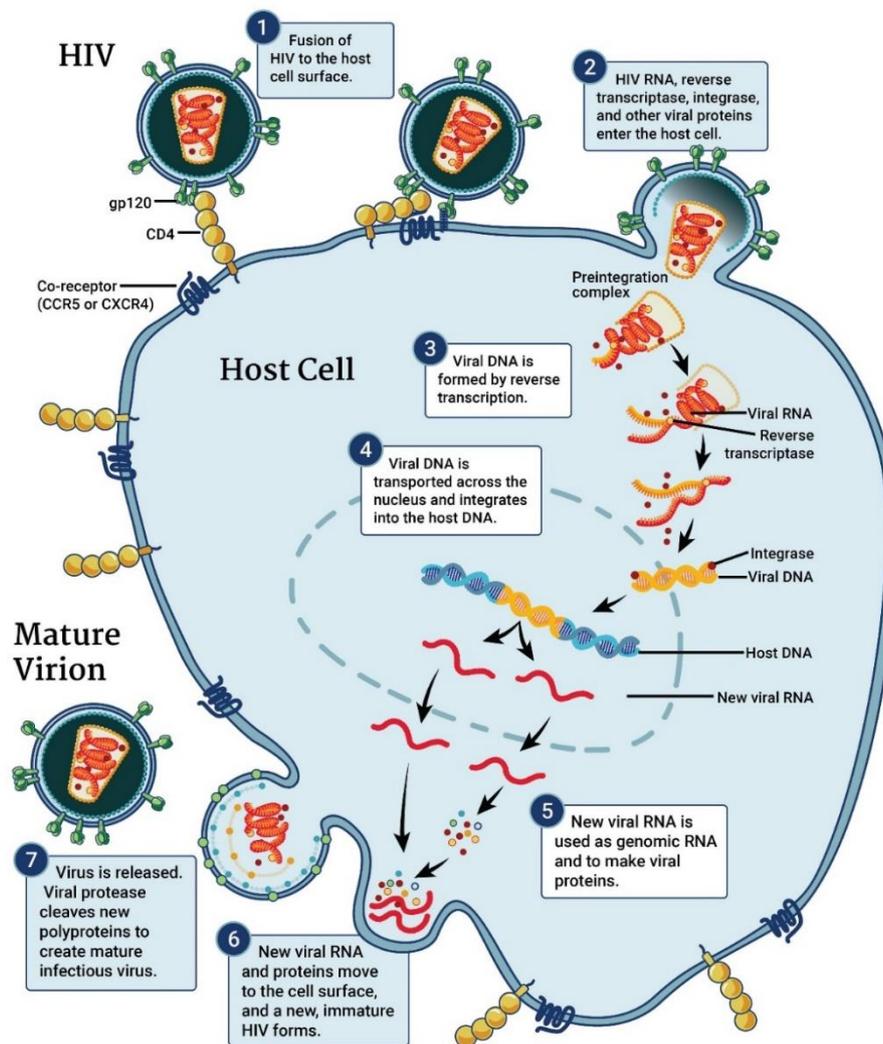


Figura 7. Ciclo de replicación del VIH. Fuente: Plataforma Flickr del National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Figura reproducida con permiso. Creative Commons CC BY 2.0 DEED.

Mediante diferentes mecanismos, se produce la lisis de los linfocitos T CD₄ del huésped, lo que compromete su inmunidad celular. Las PLWH presentan un mayor riesgo de contraer ciertas infecciones y neoplasias, algunas de las cuales se consideran eventos definitorios del SIDA (ver tabla 2) (78,79). Los niveles de linfocitos T CD₄ inferiores a 200 células/ μ L indican una fase avanzada de la enfermedad y un deterioro inmune severo, que predispone especialmente a padecer infecciones oportunistas.

Eventos definitorios de SIDA
Neumonía bacteriana recurrente
Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar
Carcinoma de cérvix invasivo
Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidiosis intestinal crónica (>1 mes)
Retinitis por CMV o infección por CMV de > 1 mes
Encefalopatía por VIH
Infección por VHS mucocutánea crónica o bronquitis, neumonitis o esofagitis por VHS
Histoplasmosis extrapulmonar o diseminada
Nocardiosis
Toxoplasmosis del SNC
Salmonelosis recurrente o diseminada
Estrongiloidiasis extraintestinal
Leuco-encefalopatía multifocal progresiva
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt, inmunoblástico o primario del SNC
Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
Infección por Mycobacterium avium intracelular (MAC) o M.kansasii
Infección diseminada por otras micobacterias
Neumonía por Pneumocystis jiroveci
Sepsis recurrente por Salmonella no tify
Toxoplasmosis cerebral
Síndrome de desgaste por VIH (wasting)

Tabla 2. Eventos definitorios de SIDA. SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, CMV: citomegalovirus, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, VHS: virus herpes simple, SNC: sistema nervioso central.

1.4.3. El Tratamiento Antirretroviral

En la segunda mitad de los años 80 surgieron los primeros fármacos inhibidores de la replicación viral, que actuaban sobre la transcriptasa inversa. Aun así, pronto se vio que, con el uso de un solo fármaco, se conseguía un control de la replicación viral poco duradero y, por tanto, con escaso impacto. Fue en el año 1996 cuando se descubrió que el tratamiento basado en la combinación de tres fármacos sí era eficaz para mantener un control prolongado de la replicación viral. Esta combinación de tres fármacos fue denominada Terapia Anti-Retroviral de Gran Actividad (TARGA), y su desarrollo marcó un antes y un después en la esperanza de vida de las PLWH. Dicha estrategia

de tratamiento consistía en la asociación de dos fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN), con un tercer fármaco que podía ser un inhibidor de la proteasa (IP) o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN). El factor más limitante de la TARGA fue su toxicidad, tanto a corto como a largo plazo, que ponía en riesgo la adherencia al tratamiento. Otro aspecto que comprometía el cumplimiento terapéutico era la posología compleja, que implicaba habitualmente la toma de un gran número de comprimidos. Progresivamente, se fueron desarrollando fármacos con una menor toxicidad y presentaciones que facilitarían la posología, como la integración de todos los fármacos en un solo comprimido (“Single-Tablet Regimen”), o las moléculas de larga actividad. De este modo, la infección por VIH pasó de ser una amenaza para la vida a ser una enfermedad crónica eficazmente controlable con medicación. A día de hoy, ya no se habla de TARGA, si no únicamente de TAR (Terapia Antirretroviral), dado que todas las combinaciones de fármacos se consideran de gran actividad. No todas las combinaciones terapéuticas incluyen tres fármacos, y es que algunas combinaciones de sólo dos fármacos han demostrado una eficacia similar (80,81). Además, recientemente se ha introducido el uso de la TAR de larga actividad por vía intramuscular, un abordaje especialmente dirigido a pacientes con problemas de adherencia al tratamiento por vía oral (82).

A diferencia de lo que se solía hacer hace unos años, hoy en día en nuestro país se ofrece iniciar TAR a todos los pacientes diagnosticados de infección por VIH, independientemente de su carga viral y de sus niveles de linfocitos T CD₄. Esto se debe a que el inicio precoz de la TAR ha demostrado reducir el riesgo de comorbilidades y mejorar la calidad de vida de los pacientes, además de reducir el riesgo de transmisión de la infección a otros individuos (83,84). Se conoce que una carga viral suprimida se asocia a una infección intransmisible por vía sexual (85,86), lo que resulta esencial para la contención de la epidemia del VIH, teniendo en cuenta que actualmente no se dispone de una vacuna eficaz frente a esta infección (87).

1.4.4. Nuevos problemas de salud en la población portadora del VIH

La mejoría del estatus inmunológico de los pacientes portadores de la infección por VIH, así como el aumento de su esperanza de vida tras la instauración de la TAR, conllevó nuevos problemas de salud.

Por un lado, la mejoría inmunológica hizo que las infecciones oportunistas y las neoplasias definitorias de SIDA fueran cada vez menos frecuentes, pero al aumentar la esperanza de vida se observó un incremento en la incidencia de otras neoplasias. Y es que existen varios factores que contribuyen a aumentar el riesgo de cáncer en el colectivo PLWH, entre los cuales se incluyen la inflamación crónica, la coinfección por virus con potencial oncogénico, el consumo de tóxicos como el tabaco o el alcohol y una variedad de procesos celulares que implican la activación de

protooncogenes y la inhibición de genes supresores de tumores (88). La figura 8 muestra datos de una cohorte de 22.263 PLWH, en la que se observaron los cambios en la incidencia de primeras y segundas neoplasias a lo largo de 3 décadas. En esta figura podemos observar una disminución en la incidencia de neoplasias definitorias de SIDA, mientras que aumenta la de otras neoplasias (89).

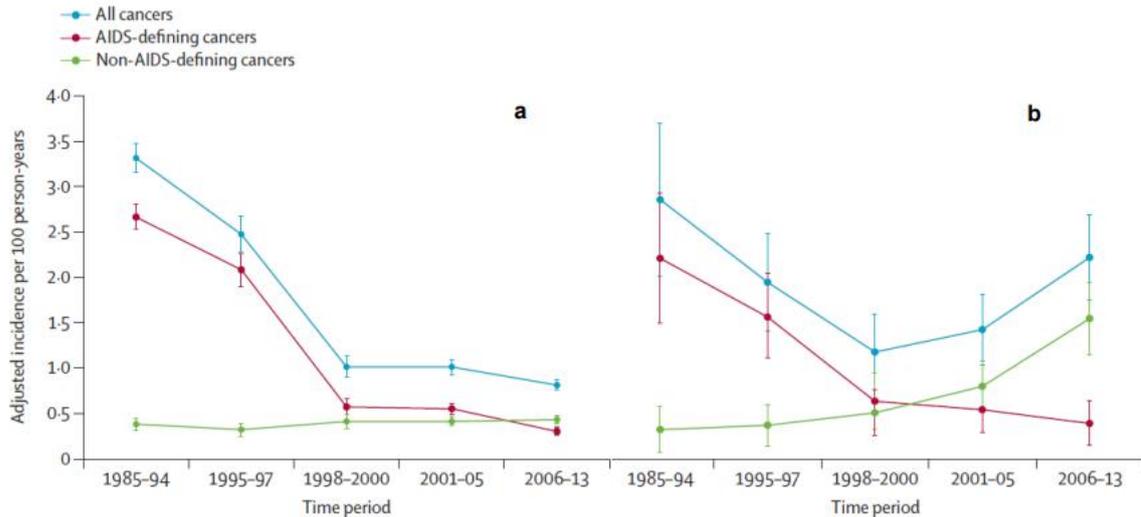


Figura 8. Incidencia de primera (a) y segunda neoplasia (b) en PLWH. Fuente: “Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985–2013: a population-based, registry linkage study” de Hessol et al. 2018 (90). Figura reproducida con el permiso de Elsevier. *AIDS: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.*

Por otro lado, el envejecimiento de esta población fue asociado en muchos casos a pluripatología, y es que la población VIH positiva presenta más comorbilidades y a edades más tempranas que la población general (ver figura 9) (90). Este aumento de morbilidad puede deberse en parte a la inflamación que resulta de la viremia crónica de bajo nivel, incluso cuando la infección por VIH está bien controlada. Y en la mayoría de las ocasiones, estas comorbilidades requieren de tratamientos farmacológicos que pueden interactuar con la TAR, comprometiendo su eficacia o su seguridad. Por lo tanto, es esencial el correcto asesoramiento a la hora de añadir nuevos tratamientos, dado que la TAR debe mantenerse de por vida, y su interrupción o ineficacia no sólo empeora la evolución de la enfermedad por VIH, sino que también aumenta el riesgo de cáncer y de enfermedad cardiovascular, hepática o renal (87).

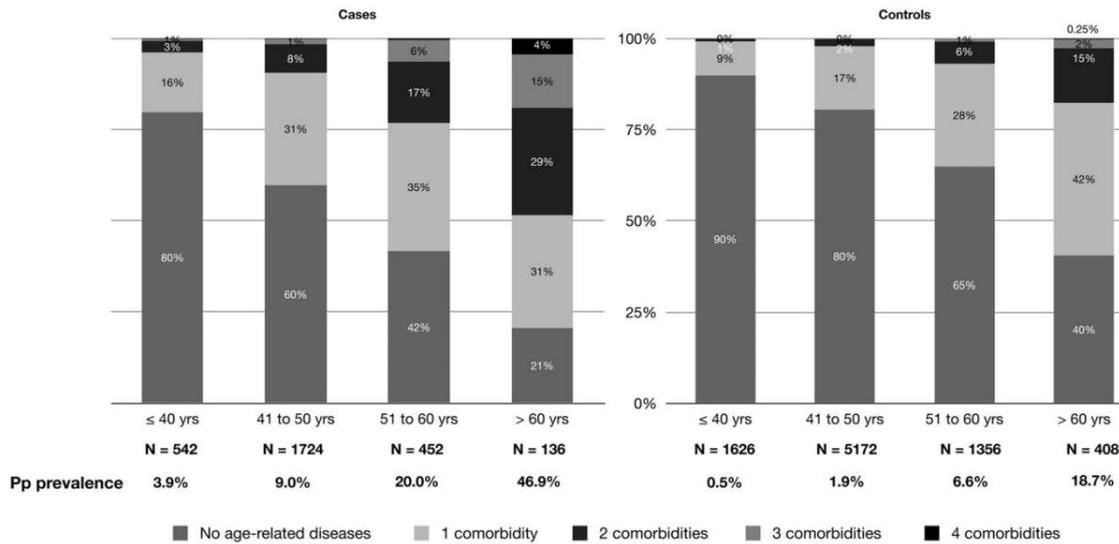


Figura 9. Número de comorbilidades por grupos de edad en PLWH (casos) y personas VIH negativas (controles). Fuente: “Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population” de Guaraldi et al. 2011 (91). Figura reproducida con el permiso de Oxford University Press.

Por todo lo mencionado, el objetivo médico debe ser reducir la morbilidad, prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes, promoviendo un envejecimiento saludable y poniendo el foco en la salud a largo plazo (92).

1.4.5. El cáncer anal en PLWH

La incidencia de cáncer anal en las personas que conviven con el VIH es entre 10 y 45 veces superior a la de la población general. El cáncer anal es una de las neoplasias no defintorias de SIDA más frecuentes, y tiende a aparecer de manera más precoz en PLWH, siendo la edad media de presentación de 40-49 años en este grupo (93–95).

La mayor incidencia de cáncer anal en PLWH se observa en los HSH (85 casos por 100.000 personas-año), seguido de los HSM (32 casos por 100.000 personas-año) y finalmente, de las WLWH (22 casos por 100.000 personas-año (93). En concordancia con esta alta incidencia de cáncer anal, encontramos una alta prevalencia de infección anal por VPH y de H-SIL anal en este colectivo (96).

Los niveles nadir de linfocitos T CD₄ <200 células/μL se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar verrugas anogenitales, H-SIL anal y cáncer anal en PLWH (16,97,98). Y aunque el tratamiento antirretroviral mantenido mejora el nivel de inmunosupresión, no parece reducir significativamente el riesgo de H-SIL y cáncer anal en estas personas.

1.5. Prevención del cáncer anal

La prevención primaria de la enfermedad abarcaría la educación sexual, el uso de métodos de barrera en las relaciones sexuales y la inmunización pasiva mediante las vacunas frente al VPH. Por otro lado, la progresión lenta de la enfermedad abre la posibilidad de realizar una prevención secundaria del cáncer anal mediante el cribado y tratamiento de sus lesiones precursoras.

1.5.1. Prevención primaria del cáncer anal

El papel de la vacunación frente al VPH en la prevención primaria del cáncer de cérvix es indiscutible. La introducción del programa de vacunación contra el VPH en Inglaterra en 2008 redujo el riesgo de desarrollar H-SIL cervical en un 97% en las mujeres vacunadas entre los 12 y los 13 años, y prácticamente consiguió la eliminación del cáncer de cérvix en las mujeres nacidas a partir del año 1995 (99). Del mismo modo, es probable que la vacunación frente al VPH reduzca drásticamente la incidencia de SCCA y del resto de patología VPH-relacionada. El metaanálisis de Wei et al. 2023 (100) evaluó la eficacia de la vacunación frente al VPH en la prevención de la infección anal y el desarrollo de lesiones AIN. En este trabajo, se concluye que la vacunación frente al VPH es altamente eficaz aplicada a individuos VIH negativos hasta los 26 años de edad, pero es menos eficaz en otros colectivos.

El verdadero impacto de la vacunación en el SCCA probablemente no será completamente evaluable en el mundo real hasta el año 2050, cuando las cohortes vacunadas alcancen la edad pico de incidencia del SCCA. Además, factores como la etnia, el nivel socioeconómico, las actitudes hacia la vacunación y la educación sanitaria pueden influir en el cumplimiento de los programas de vacunación, por lo que alcanzar altas coberturas puede ser un gran desafío. Actualmente, se estima que el 83,73% de los adolescentes españoles han completado la pauta de vacunación de dos dosis de Gardasil 9® (101). Sin embargo, a nivel mundial, la cobertura global ponderada por tamaño de población se estimó en un 15% en el año 2019 (102).

1.5.2. Prevención secundaria del cáncer anal

La prevención secundaria del cáncer anal pasaría por la detección y tratamiento de sus lesiones precursoras asintomáticas, con el objetivo de evitar su progresión a un carcinoma invasor. Este modelo surge inspirado en el cribado del cáncer de cérvix, que ha conseguido disminuir hasta un 90% la incidencia y la mortalidad por esta neoplasia. Además de prevenir la aparición de la enfermedad, el cribado del cáncer anal podría permitir su diagnóstico en estadios más iniciales, lo que se traduciría en una mayor tasa de supervivencia y una menor morbilidad asociada a los

tratamientos. Y es que actualmente, el 36% de los casos de cáncer anal se diagnostican con diseminación regional y el 14%, con metástasis a distancia (32).

La prevalencia de cáncer anal en la población general es baja, por lo que no sería coste-efectivo realizar un cribado a nivel poblacional. El cribado de cáncer anal en HSH que conviven con el VIH ya está aceptado a nivel internacional, y otras sociedades lo recomiendan también en otros grupos de riesgo. La evidencia actual sugiere que existen al menos cuatro grupos de población en los que se debería considerar el cribado del cáncer anal: las PLWH, las personas inmunodeprimidas por otras causas (por ejemplo, los receptores de un TOS), los HSH y las mujeres con historia de enfermedad genital relacionada con el VPH (37,61,103).

En varios estudios se ha recomendado la citología anal como método de cribado, y la AAR como prueba diagnóstica a aplicar en las personas con una citología anormal (56,104). No obstante, algunos estudios sugieren otras técnicas, y la mejor estrategia para el cribado del cáncer anal aún no está bien establecida. En la tabla 3, que se presenta en la página siguiente, se resumen las recomendaciones más recientes de diversas sociedades para el cribado del cáncer anal.

Organización (año)	Recomendación	Evidencia
NYSDOH-AI¹ (2022)	Cribado de cáncer anal en PLWH ≥ 35 años: - DARE anual - Decisión consensuada respecto a la toma de citología anal	A2 (anamnesis) A3 (inspección) B3 (DARE)
	DARE + citología anal anual en hombres sexualmente activos. <i>A3 en HSH o con mujeres trans, B3 en HSM o con hombres trans</i>	A3/B3
	En PLWH < 35 años, DARE si síntomas o signos de cáncer anal	A3
	AAR si citología anal L-SIL/H-SIL o ASC-US asociada a test de VPH +	A2
HIVMA/IDSA² (2020)	DARE anual Citología anal en PLWH si: - Sexo anal receptivo - Citología cervical anormal - Verrugas genitales AAR si citología anal anormal No hay recomendaciones respecto a la periodicidad	Recomendación leve. Nivel de evidencia moderado
DHHS³ (2023)	DARE anual en PLWH	B3
	Citología anal o AAR en PLWH No se especifica con qué periodicidad	C3
	AAR si citología anal anormal.	B3
EACS⁴ (versión 11.1, 2022)	DARE +/- citología anal en PLWH si: - HSH - Historia de displasia genital y/o anal	Opinión de expertos
	AAR si citología anal anormal	
	Periodicidad: 1-3 años	
ASCO⁵ (2022)	Cribado con citología anal si: - PLWH - Práctica de sexo anal receptivo - Historia de verrugas anales o AIN - Historia de enfermedad por VPH - Historia de cáncer de cérvix, vulva o vagina - Inmunosupresión por enfermedad autoinmune, trasplante o toma de fármacos	No reportado
	No se especifica con qué periodicidad	

SEIMC / GeSIDA⁶ (2019)	Anamnesis, inspección y DARE anual en todos los pacientes con factores de riesgo (no se especifica cuales)	A3
	Citología anal anual en HSH VIH positivos	B3
	Añadir test VPH-AR en WLWH con antecedente de enfermedad genital VPH-relacionada	
	AAR si citología anal anormal	B3
Seguimiento de las lesiones AIN mediante AAR		
ASCRS⁷ (2018)	Cribado con citología anal en: PLWH, HSH y mujeres con historia de patología cervical	Recomendación débil. Evidencia moderada. B2
	Se puede asociar test de VPH	
	Cribado con AAR en pacientes con alto riesgo de cáncer anal	
ASTIDC⁸ (2019)	Citología anal en receptores de TOS si tienen historia de sexo anal receptivo o de patología cervical	Recomendación débil. Evidencia de baja calidad
	AAR si citología anal anormal	
	Periodicidad variable en función de los resultados del cribado anterior, con período de máximo 2 años	
IANS⁹ (2024)	Cribado con DARE + citología / test VPH / co-test	B2, C2
	Iniciar cribado a los 35 años en HSH VIH positivos, y a los 45 años en HSH sin VIH y en el resto de PLWH. En receptores de TOS, iniciar el cribado a los 10 años del trasplante, y en mujeres con historia de H-SIL o cáncer de vulva, en el primer año desde el diagnóstico. Toma de decisiones compartida a partir de los 45 años en personas con antecedente de patología cervical o vaginal, verrugas perianales, infección cervical persistente por VPH16 o con enfermedades autoinmunes	

Tabla 3. Recomendaciones actuales para el cribado de cáncer anal. Inspirada en el artículo “Current guidelines & recommendations for anal HPV-related disease screening” de Curran A. 2021 (105). *DARE: digital anal rectal examination, PLWH: Personas que conviven con el VIH, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, AAR: anoscopia de alta resolución, HSH: hombres que tienen sexo con hombres, HSM: hombres que tienen sexo con mujeres, AIN: neoplasia intraepitelial anal, ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, VPH: virus del papiloma humano, TOS: trasplante de órgano sólido.*

¹: New York State Department of Health - AIDS Institute

²: HIV Medicine association / Infectious Diseases Society of America

³: Department of Health and Human Services USA

⁴: European AIDS Clinical Society

⁵: American Society of Clinical Oncology

⁶: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica / Grupo de estudio del SIDA

⁷: American Society of Colon and Rectal Surgeons

⁸: American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice

⁹: International Anal Neoplasia Society

Más de la mitad de los centros que realizan cribado de cáncer anal alrededor del mundo lo hacen mediante citología anal, indicando AAR ante un resultado patológico de la misma, y el 74% indican la AAR ante un resultado citológico de atipia de células escamosas de significado incierto (ASC-US) o de mayor severidad. Por el contrario, el 47% de los centros realizan el cribado de cáncer anal directamente con AAR. Llama la atención que el 98% de los centros ofrecen la realización de una citología anal, pero sólo el 59% ofrecen la detección de VPH a ese nivel. La mayoría de los centros restringen el cribado de cáncer anal a poblaciones de riesgo, aunque otros lo ofrecen a toda la población que lo desee (106).

1.5.2.1.Herramientas para el cribado de cáncer anal

Las herramientas más usadas en el cribado del cáncer anal en la actualidad son las siguientes:

Examen digital anorrectal

El examen digital anorrectal o tacto rectal es una técnica económica y accesible, que consiste en introducir un dedo a través del ano y realizar una palpación de la mucosa del canal anal en busca de irregularidades, zonas de relieve o nódulos que puedan sugerir patología. La International Anal Neoplasia Society (IANS) ha establecido recomendaciones para estandarizar su técnica, y argumenta que permite la detección de cánceres de 0,3 cm de diámetro o más (107). No obstante, tiene una sensibilidad limitada que depende de la experiencia del clínico, y no permite la detección de carcinomas invasores superficiales ni tampoco de lesiones H-SIL.

Citología anal y test de VPH

La citología anal consiste en la recogida de células de la zona de transformación entre los epitelios glandular y escamoso del canal anal, con el objetivo de analizarlas morfológicamente en busca de anomalías. No se requiere ninguna preparación previa a la toma de la muestra, ni la aplicación de anestesia local o lubricante. La muestra es recogida a ciegas por un profesional sanitario, mediante un escobillón de algodón o Dacron® humedecido (108). El escobillón se introduce aproximadamente 4cm en el canal anal y, mediante la rotación y la aplicación de presión lateral, se consigue la descamación celular. La muestra puede ser extendida y fijada en un portaobjetos de cristal, pero se prefiere la citología en medio líquido (Thin-prep®), ya que reduce la contaminación fecal y permite la realización de estudios inmunohistoquímicos y moleculares en la muestra. Las células son examinadas tras aplicar la tinción de Papanicolau y los resultados se informan siguiendo los términos y definiciones del Sistema Bethesda (ver [figura 10](#) y [tabla 4](#)) (63):

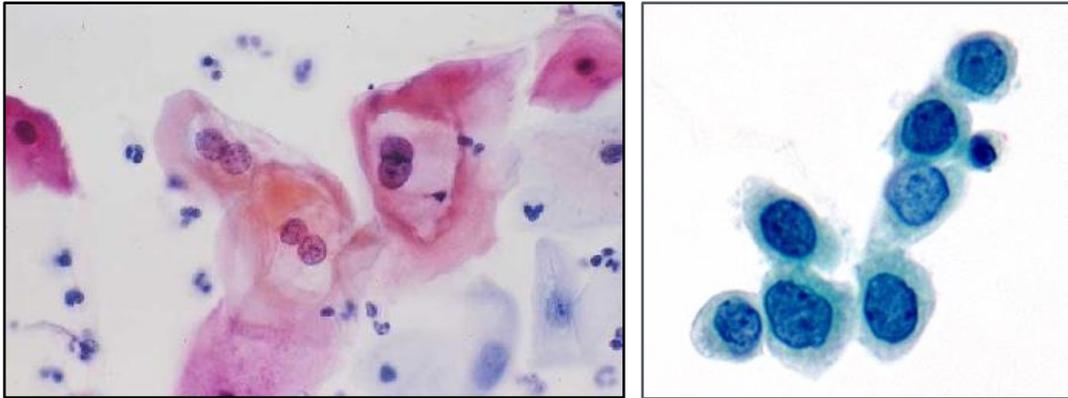


Figura 10. Imágenes de citología anal. A la izquierda lesión L-SIL, a la derecha lesión H-SIL. Imágenes cedidas por la Dra. Carme Dinarès.

Clasificación citológica de la displasia anal según el Sistema Bethesda 2014	
Atypical glandular cells (AGC)	Atipia de células glandulares
Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)	Atipia de células escamosas de significado incierto
Atypical squamous cells, high-grade squamous intraepithelial lesion cannot be excluded (ASC-H)	Atipia de células escamosas que no permite descartar una lesión intraepitelial de alto grado
Low-grade squamous intraepithelial lesion (L-SIL)	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
High-grade squamous intraepithelial lesion (H-SIL)	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado
Cancer	Cáncer

Tabla 4. Nomenclatura para la clasificación citológica de la patología anal VPH-relacionada según el Sistema Bethesda 2014 (109).

En las muestras de citología líquida, además, se puede realizar la determinación del ADN del VPH, permitiendo identificar la presencia de la infección por VPH.

Anoscopia de alta resolución

Las alteraciones halladas en una primera prueba de cribado requieren de una confirmación histológica mediante biopsia, la cual se realiza dirigida por AAR. Esta prueba consiste en realizar una exploración del área perianal y del canal anal con la ayuda de un anoscopio de plástico y un colposcopio como fuente de luz fría y visión binocular de gran aumento. Dicha exploración se realiza en posición ginecológica o genu-pectoral, y debe ser llevada a cabo por personal entrenado en la técnica. El término AAR apareció por primera vez en la literatura en 2001, pero las primeras

referencias a la evaluación colposcópica del canal anal datan del año 1977 (110). A día de hoy, la AAR se considera la técnica estándar de oro para la detección del H-SIL anal.

La exploración consiste en lo siguiente (ver [figura 11](#)):

Se empieza con la inspección del área perianal con o sin aplicación sobre la piel de una solución de ácido acético al 3-5%. Posteriormente, se procede a la inspección del canal anal. En primer lugar, se introduce el anoscopio lubricado, y a través de él una gasa empapada en ácido acético. A continuación, se retira el anoscopio dejando la gasa en contacto con la mucosa anal durante unos 2 minutos, tras lo cual se retira la gasa mediante tracción de la misma. Entonces, se vuelve a introducir el anoscopio, y se realiza la exploración de la mucosa del canal a medida que se va retirando. En un segundo tiempo, podemos repetir la misma secuencia con la aplicación de solución de Lugol, o bien repetir la aplicación de ácido acético, si lo estimamos necesario.

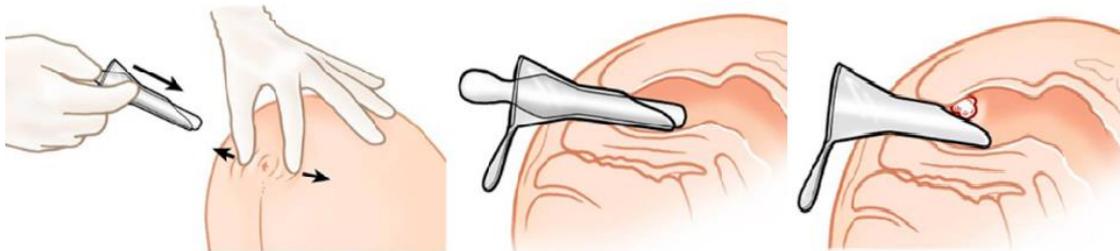


Figura 11. Representación gráfica de pasos para la realización de una AAR. Figura adaptada del libro “Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8th edition”, de Judith E. Tintinalli et al. 2016, editorial McGraw Hill / Medical (111).

Siguiendo los principios de la colposcopia, la exposición del epitelio a las soluciones de ácido acético y Lugol pone de manifiesto características morfológicas que pueden sugerir la presencia de SIL anales y, ayudar a diferenciar si la SIL es de bajo o de alto grado. La aplicación del ácido acético induce deshidratación intracelular y provoca la coagulación reversible de nucleoproteínas y citoqueratinas en las células epiteliales. Según el grado de coagulación de estas proteínas, el epitelio opacifica el paso de la luz a su través en mayor o menor grado. El epitelio normal se ve de coloración rosácea tras la aplicación del ácido acético, ya que sigue transparentando la vascularización subyacente. Las células epiteliales de las lesiones de alto grado presentan una mayor cantidad de proteínas nucleares y, además, el epitelio está conformado por un mayor número de capas celulares. Todo ello hace que el epitelio se opacifique con mayor intensidad tras la aplicación del ácido acético, adoptando una coloración blanquecina. En las lesiones de bajo grado el blanqueamiento del epitelio tarda en aparecer y desaparece rápidamente, porque el ácido acético tarda cierto tiempo en penetrar al tercio inferior del epitelio, donde se encuentran las células afectadas. En cambio, en las lesiones de alto grado las células afectadas ocupan capas más superficiales del epitelio, con lo cual el

blanqueamiento tarda menos en aparecer, es más intenso y perdura más en el tiempo. Sobre las áreas acetoblancas podemos valorar los patrones vasculares de los vasos sanguíneos presentes en la submucosa. De esta forma podremos objetivar punteados y mosaicos de mayor o menor grosor y regularidad, patrones estriados o atigrados, e incluso vasos atípicos.

Por otro lado, las células epiteliales sanas contienen glucógeno en su citoplasma, por lo que tiñen de color marrón oscuro tras la aplicación de una solución yodada como la solución de Lugol. Las células anormales pierden el glucógeno intracitoplasmático, de modo que no adoptan dicha coloración. De este modo, las SIL de bajo grado se tiñen parcialmente de marrón, ya que en el grosor del epitelio existen aún células sanas. En cambio, las SIL de alto grado adoptan una coloración amarillenta debido a que la práctica totalidad del grosor del epitelio está ocupada por células anómalas (112).

A continuación, se muestran imágenes de AAR que sugieren la presencia de una lesión H-SIL anal (figura 12):

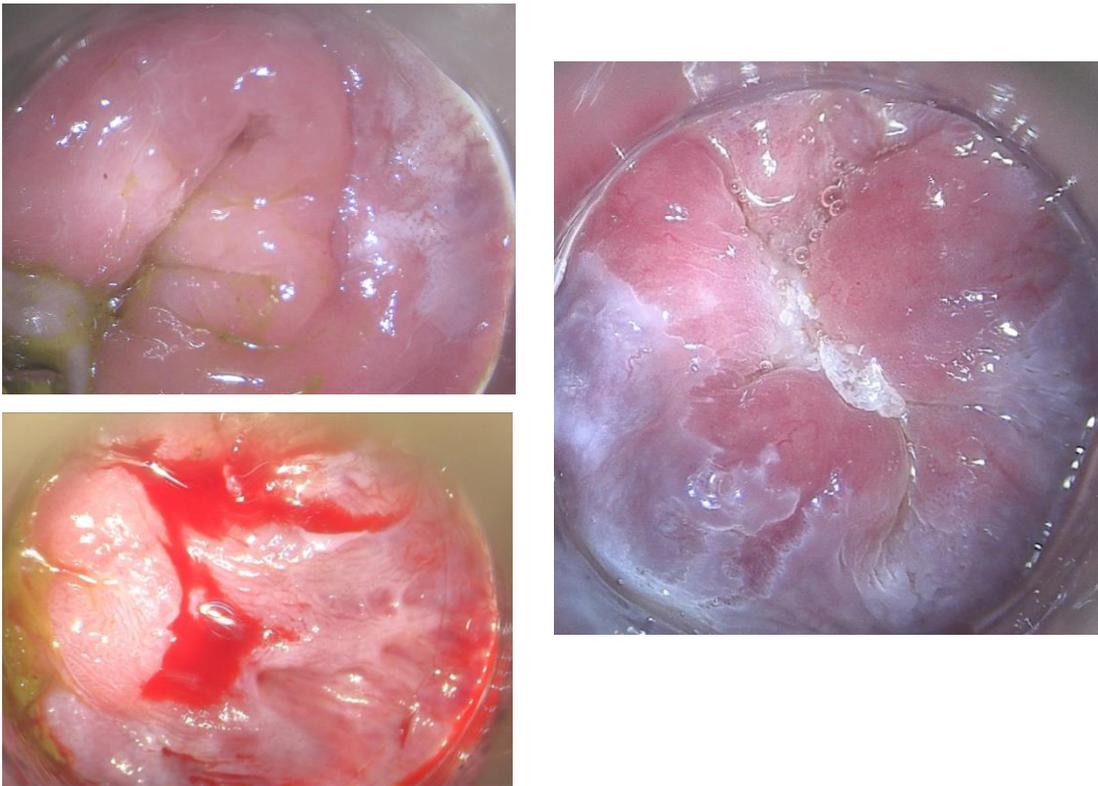


Figura 12. Imágenes de anoscopia de alta resolución. En las 3 imágenes se aprecian cambios sugestivos de H-SIL anal. Imágenes cedidas por la Dra. Cristina Centeno.

La AAR permite la identificación de áreas sospechosas de SIL anal o carcinoma, así como de patologías benignas como condilomas o hemorroides. En el caso de identificarse alguna área

sospechosa de lesión, puede realizarse una biopsia dirigida con una pinza tipo mini-Tischler®, previa infiltración con anestesia local. Tras la obtención de la muestra, puede ser necesario realizar hemostasia con solución de Monsel o con un hemostático local (Argenpal®, Spongostan®). La muestra obtenida se remite al laboratorio fijada en formol para proceder a su estudio anatomopatológico, y los resultados se informan según la nomenclatura que se describe en la tabla 5:

Clasificación histológica de la neoplasia intraepitelial anal	
Negative for intraepithelial lesion or normal epithelium	Negativa para neoplasia intraepitelial o mucosa anal normal
AIN 1 (Low-grade anal intraepithelial neoplasia)	Neoplasia intraepitelial anal de bajo grado (L-SIL anal)
AIN 2-3 (High-grade anal intraepithelial neoplasia)	Neoplasia intraepitelial anal de alto grado (H-SIL anal)
CIS	Carcinoma <i>in situ</i>
Invasive carcinoma	Carcinoma invasor

Tabla 5. Nomenclatura para la clasificación histológica de la neoplasia intraepitelial anal (109).

1.5.2.2. Tratamiento del H-SIL anal

El ensayo ANCHOR ha proporcionado evidencia para respaldar el tratamiento de las lesiones H-SIL anales para la prevención del cáncer anal en PLWH, lo cual se comentará de forma más extensa en apartados posteriores (96). Sin embargo, todavía está por determinar qué modalidades de tratamiento obtienen un mejor rendimiento, y probablemente no exista ninguna técnica idónea para todos los pacientes. A continuación, se exponen los tratamientos para el H-SIL anal disponibles en la actualidad:

Exéresis

El tratamiento con exéresis consiste en realizar bajo anestesia local la escisión con bisturí de una lesión visible. No se considera un tratamiento de primera línea para las lesiones H-SIL que asientan en el canal anal, dado que es técnicamente difícil de realizar y puede conllevar morbilidad asociada en forma de estenosis, fibrosis, incontinencia fecal o desarrollo de fístulas. Además, es frecuente la persistencia y recurrencia de las lesiones (18-30%), ya que la escisión completa de las mismas

resulta dificultosa. No obstante, la exéresis puede ser una buena herramienta para el tratamiento de lesiones que asientan en el área perianal o el margen anal (113–115).

Tratamientos tópicos inmunomoduladores

Los inmunomoduladores son fármacos capaces de estimular o inhibir la respuesta inmune. Por ello, además de ser útiles en el tratamiento de las lesiones H-SIL pueden tener cierto efecto frente a la infección por VPH. Son fármacos aplicados por el propio paciente de forma ambulatoria y que permiten el tratamiento simultáneo de toda la mucosa, cuando se aplican en el canal anal. Entre los agentes farmacológicos de aplicación tópica para el tratamiento del H-SIL anal existen el 5-fluorouracilo (5-FU), el imiquimod y el cidofovir. El uso de cualquiera de ellos está contraindicado en el embarazo.

5-Fluorouracilo

El 5-FU es un agente quimioterápico análogo de la pirimidina que inhibe la síntesis del ADN mediante el bloqueo de la conversión del desoxirribonucleótido uracilo al desoxirribonucleótido timina. Se puede formular en vaselina al 3-5%, pero no en supositorios. Desde los años 70 se ha usado en el tratamiento de neoplasias cutáneas, verrugas genitales y SIL del tracto genital y se ha mostrado útil en el tratamiento del AIN en aplicación tópica. La concentración más usada en el tratamiento del H-SIL anal es del 5% y se puede aplicar por vía intra-anal o perianal. La posología más frecuentemente utilizada es la aplicación nocturna de 1g de crema dos veces a la semana, durante un máximo de 16 semanas. Con su aplicación repetida causa signos flogóticos, seguidos de erosión, ulceración y necrosis tisular, de modo que sus efectos secundarios más frecuentes son la irritación de la piel circundante y la hipopigmentación de la misma. Estudios prospectivos han mostrado para el 5-FU una eficacia variable en la eliminación del H-SIL anal (43-90%), aunque con recurrencia lesional en aproximadamente el 50% de los casos (13,116,117).

Imiquimod

El imiquimod es un agente con efectos antivirales, antitumorales e inmunorreguladores, que potencia la respuesta inmune induciendo el reclutamiento de linfocitos T CD₄. Su aplicación tópica en concentraciones que varían del 3 al 5% se ha usado en el tratamiento de condilomas, molluscum contagiosum y SIL anogenital, entre otras patologías (116). El tratamiento con imiquimod puede ser aplicado por el mismo paciente en forma de supositorio rectal o crema, en pautas de una a tres aplicaciones a la semana durante 8-16 semanas, según la respuesta clínica. En general, el tratamiento

con imiquimod se tolera mejor en aplicación intra-anal que perianal, pero presenta mejores tasas de respuesta sobre lesiones perianales.

El estudio de Fuertes et al. (118). evaluó la eficacia de los supositorios de imiquimod en el tratamiento del H-SIL anal y los condilomas intra-anales en PLWH. En este estudio, tan solo un 3% de los pacientes tuvieron una respuesta completa, y la tasa de no respuesta fue del 59%. A pesar de que otros estudios reportan resultados mejores en este colectivo (119), se cree que el tratamiento con imiquimod podría ser menos eficaz en PLWH debido a que su respuesta inmune dependiente de linfocitos T CD₄ está comprometida. Por ello, en este grupo, es probable que el imiquimod sea más útil en el debulking inicial de la enfermedad, previo al tratamiento ablativo.

La revisión sistemática de Gkegkes et al. (120) evalúa en 422 pacientes la eficacia del imiquimod en el tratamiento del H-SIL anal, y reporta unos porcentajes de curación y respuesta parcial del 35% y el 20,9%, respectivamente. Por otro lado, el meta-análisis de Mahto et al. (121) evaluó la evidencia científica del uso de imiquimod en el tratamiento de las lesiones H-SIL a nivel de pene, vulva y ano. En el caso de las lesiones AIN se reporta una tasa de respuesta completa del 48% y una tasa de respuesta parcial del 34%. No obstante, en este estudio se acaba concluyendo que únicamente existe evidencia que soporte este tratamiento en HSH VIH positivos y que, por tanto, son necesarios más estudios que evalúen su eficacia en otros colectivos.

Cidofovir

El cidofovir es un agente antiviral análogo de nucleótido capaz de inhibir la proliferación de las células infectadas por el VPH e inducir su apoptosis. Reduce la expresión de E6 y E7, aumenta los niveles de p53 y tiene un efecto anti-angiogénico. El cidofovir también posee actividad frente a otros virus como los herpes virus o los adenovirus, y está aprobado para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus. Se ha evaluado su uso en el tratamiento de condilomas y lesiones H-SIL anales y, aunque la posología es muy heterogénea entre estudios, en la mayoría se habla de la aplicación tópica de crema o gel de Cidofovir al 1-2% una vez al día, con períodos de descanso variables. La respuesta completa de las lesiones H-SIL se consigue en un 15-63% de los casos y son frecuentes los efectos adversos locales, aunque suelen ser leves y en la mayoría de los casos no condicionan la interrupción del tratamiento (116,122).

Efectos adversos de las terapias inmunomoduladoras tópicas

Los tratamientos tópicos aplicados por el propio paciente producen efectos secundarios locales con mucha frecuencia, siendo los más reportados la irritación, el dolor, el eritema o la erosión de la piel.

El tratamiento tópico con imiquimod, además, puede causar sintomatología sistémica en forma de síndrome gripal.

En caso de aparición de efectos secundarios locales, la aplicación de analgésicos tópicos o la reducción de la dosis o la frecuencia de aplicación del agente pueden ayudar a minimizarlos. Con estas medidas, la mayoría de los pacientes consiguen completar el tratamiento, siendo infrecuente la discontinuación del mismo.

Tratamientos ablativos

Los tratamientos ablativos consiguen la destrucción localizada del tejido sobre el que se aplican, de modo que son capaces de eliminar las lesiones H-SIL sin dañar el resto de la mucosa anal. No obstante, al no tener efecto inmunomodulador, no actúan frente a la infección por el VPH y tienen altas tasas de recurrencia. Estos tratamientos son aplicados por personal sanitario guiados por AAR, y algunos de ellos requieren de anestesia local. Los más empleados son el ácido tricloroacético (ATC), la vaporización láser, la coagulación con rayos infrarrojos (IRC) y la electrocoagulación. Otros tratamientos ablativos disponibles serían la radiofrecuencia, la terapia fotodinámica (TFD) o la crioterapia.

Ácido Tricloroacético

El ATC es un agente cáustico con efecto corrosivo sobre la piel y las mucosas. Su aplicación durante la exploración anoscópica provoca la desnaturalización y precipitación de las proteínas celulares y consiguientemente, la destrucción tisular. Se suele aplicar sin anestesia mediante hisopos parcialmente empapados en el ATC a concentraciones del 80-85%, y suelen ser necesarias 3-5 aplicaciones para el tratamiento de las lesiones H-SIL anales. Tiene un perfil de seguridad muy bueno y suele ser bien tolerado. Además, es el único agente de aplicación tópica que puede usarse durante el embarazo. La mayoría de los estudios reportan una respuesta completa en el 61-79% de los casos, observando recurrencia lesional en aproximadamente el 30% de los pacientes (116,123,124).

Vaporización láser

La tecnología láser CO₂ permite la vaporización de las lesiones H-SIL mediante la aplicación de un haz de láser sobre las lesiones identificadas. Se suele trabajar con una longitud de onda de 10,6µm y a una potencia entre 400 y 1000W/cm. Se aplica el haz de láser de manera continua, guiado por AAR y a una profundidad de 1-3mm. Dado que actúa de forma muy superficial, no suele ser necesaria la aplicación de anestesia local (125,126). Requiere del uso de protección ocular por parte del profesional que realiza la técnica, así como de mascarilla para evitar la inhalación de partículas

víricas. No obstante, los estudios más recientes indican que el uso de la mascarilla quirúrgica no sería suficiente, y que se requerirían mascarillas con un filtro de partículas mayor y el uso de un buen sistema de aspiración (127,128).

El estudio de Fuertes et al. 2022 (129) evaluó la efectividad del láser CO₂ en el tratamiento del H-SIL anal en PLWH. En este estudio se observó una respuesta completa en un 50% de los casos, y una respuesta parcial en un 20,8% adicional. La edad >40 años y el recuento de linfocitos T CD₄ < 200 células/μL en el momento del diagnóstico de la lesión se asociaron con una peor respuesta al tratamiento. Cerca del 70% de los pacientes tratados no reportaron ningún síntoma tras el tratamiento con láser CO₂, con lo que podemos concluir que además de ser un tratamiento eficaz, es en general muy bien tolerado.

Coagulación con infrarrojos

La IRC está aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de hemorroides i verrugas genitales. Este tratamiento consiste en la aplicación de pulsos cortos de luz infrarroja sobre los tejidos, lo que provoca el calentamiento y la destrucción del tejido diana. Se destruye el tejido de forma superficial, lo que disminuye el riesgo de fibrosis posterior y permite el tratamiento de lesiones más extensas. No requiere una gran curva de aprendizaje por parte del profesional ejecutor, y se aplica bajo anestesia local guiada por AAR. Sus efectos adversos más frecuentes son el dolor y el sangrado, que suelen ser leves (130).

En 2005, Goldstone et al. (131) describieron la técnica de ablación con infrarrojos guiada por AAR en HSH VIH positivos. En dicho estudio se objetivó una eficacia por lesión H-SIL tratada del 72%, pero tras una media de seguimiento post-tratamiento de 203 días se observó recidiva o aparición de lesiones metacrónicas en un 65% de los pacientes. En 2019, el mismo grupo publicó un estudio aleatorizado comparando el tratamiento del H-SIL anal mediante IRC con el seguimiento clínico de las lesiones en PLWH. A los 12 meses de seguimiento, el aclaramiento de las lesiones H-SIL ocurrió en el 62% de los pacientes tratados con IRC, mientras que sólo en un 30% de los pacientes que no habían recibido tratamiento. Por ello, este estudio concluye que la IRC es eficaz para el tratamiento del H-SIL anal, además de ser un tratamiento bien tolerado (132).

Electrocoagulación

La electrocoagulación consiste en aplicar sobre los tejidos una corriente eléctrica de unos 20-30w a través de un electrodo, lo cual produce la necrosis del tejido tratado hasta la submucosa. Se suele aplicar guiado por AAR y bajo anestesia local, en sesiones de 10-15 minutos de duración. Es una técnica fácil de realizar, que no requiere de mucho entrenamiento previo por parte de los

profesionales. No obstante, no permite realizar tratamientos extensos debido al calor que se genera durante el procedimiento. El dolor local y la rectorragia son efectos adversos frecuentes, pero suelen ser autolimitados. Al realizar la técnica hay riesgo de vaporización e inhalación de partículas, por lo que es importante que el profesional que ejecuta la técnica se proteja con una mascarilla adecuada (128,133–135).

En 2020, Gaisa et al. (134) publicaron un estudio que evaluaba la eficacia de la electrocoagulación en el tratamiento del H-SIL anal en 330 PLWH. En este estudio se reporta que, a los 12 meses del tratamiento, el 62% de los pacientes estaban libres de H-SIL en el área tratada, y el 47% se mantuvieron sin enfermedad en dicha localización a los 36 meses. El H-SIL extenso, el tabaquismo, la viremia del VIH y la infección por VPH 16 o 18 se describen como factores que disminuyen la efectividad del tratamiento. Burgos et al. (124) evaluaron la misma técnica en 227 HSH VIH positivos y observaron respuesta parcial o completa en el 61,7% de los pacientes, con una tasa de recurrencia a los 2 años del 36,3%. Por lo tanto, la electrocoagulación parece una técnica eficaz en el tratamiento del H-SIL anal.

Radiofrecuencia

El tratamiento con radiofrecuencia consiste en aplicar ondas de radiofrecuencia para generar calor en los tejidos. La aplicación de estas ondas de forma focalizada consigue la destrucción del tejido diana, sin dañar el tejido circundante. Se aplica bajo anestesia local y guiado por AAR, mediante un catéter conectado a un generador. Para el tratamiento del H-SIL anal se suelen realizar sesiones de unos 10 minutos de duración, donde se aplican unos 5 pulsos de radiofrecuencia que liberan 12J de energía por cm² en cada aplicación (136).

Como ventajas de esta técnica hay que destacar que permite el tratamiento de lesiones extensas, pudiendo realizar ablaciones circunferenciales o hemi-circunferenciales. La curación de las lesiones individuales puede alcanzar hasta un 88%, aunque las recurrencias son frecuentes. Como efectos secundarios puede producir un dolor moderado-grave tras el procedimiento, y con el tiempo condicionar una estenosis del canal anal (136–138).

Terapia fotodinámica

La TFD se basa en la interacción entre un agente foto-sensibilizante y una fuente luminosa. En presencia de oxígeno, dicha interacción induce la formación de radicales libres que son capaces de causar la destrucción de los tejidos. Se ha usado ampliamente para el tratamiento de lesiones cutáneas como la queratosis actínica o el carcinoma basocelular, y ha demostrado ser una terapia segura para aplicar en el canal anal. El principal efecto adverso de la TFD es el dolor durante la iluminación de las lesiones, que se puede minimizar mediante la aplicación de anestesia local en la zona a tratar.

Como efectos adversos del procedimiento destacan el dolor en la zona tratada, sobre todo en el momento de la defecación, así como la secreción mucosa rectal y la rectorragia. Las tasas de respuesta completa de las lesiones H-SIL anales son variables en función de la sustancia fotosensibilizante empleada y del tipo de luz aplicada, siendo reportada del 28-60% según diferentes estudios (139–141).

Crioterapia

La crioterapia se ha usado en el tratamiento de múltiples patologías dermatológicas desde el año 1899. El tratamiento consiste en la aplicación de nitrógeno líquido mediante spray, realizando ciclos de congelación de unos 10 segundos por lesión. Clásicamente se ha empleado en el tratamiento de condilomas, áreas de queratosis actínica y carcinomas basocelulares y, recientemente, se ha empezado a usar en el tratamiento del H-SIL vulvar, perianal y de canal anal. El tratamiento de las lesiones en canal anal se realiza guiado por AAR y bajo anestesia local, mientras que su aplicación sobre lesiones perianales poco extensas puede realizarse sin anestesia.

El estudio de Siegenbeek van Heukelom et al., centrado en HSH VIH positivos, concluye que la crioterapia tiene una tasa de éxito similar a la de otros tratamientos como el ATC, el imiquimod, la electrocoagulación o la IRC, sobre todo en lesiones <2cm (142). Por tanto, además de ser una técnica de fácil aplicación y poco costosa, tiene una eficacia razonable para el tratamiento del H-SIL anal.

1.5.2.3. Comparación de tratamientos

El único ensayo clínico controlado y aleatorizado en comparación de distintas modalidades de tratamiento para el AIN fue publicado en 2013 por Richel et al. (143). En este estudio, se comparaba la eficacia de imiquimod, 5-FU y electrocoagulación para el tratamiento del AIN en HSH VIH positivos. Los resultados mostraron una mayor eficacia de la electrocoagulación respecto a las terapias tópicas, a pesar de que la tasa de recurrencia lesional fue alta en los pacientes tratados con electrocoagulación (68%).

El grupo de Goldstone publicó en 2014 un estudio que comparaba la IRC, la electrocoagulación y la vaporización láser en el tratamiento del H-SIL del canal anal en unos 700 HSH. En este trabajo se describe un rendimiento similar para las 3 técnicas, siendo la tasa de recurrencia al año del tratamiento superior al 50% tras cualquiera de ellas (144). Aun así, la probabilidad de presentar un cáncer anal a los 3 años del tratamiento fue bastante baja (1,97%). En general, la vaporización láser y la IRC son procedimientos mejor tolerados que la electrocoagulación, ya que permiten tratar las lesiones de forma más superficial, minimizando el daño causado en el tejido sano subyacente. No

obstante, a día de hoy no existe evidencia suficiente como para recomendar la IRC o el láser por encima de la electrocoagulación, ya que no existen estudios aleatorizados en la comparación de estas técnicas.

Por otro lado, Burgos et al. 2024 (124) compararon el ATC y la electrocoagulación en el tratamiento del H-SIL anal en HSH y mujeres transgénero VIH positivos. En este estudio se describe una mayor eficacia del ATC respecto a la electrocoagulación, presentando similares tasas de efectos secundarios pero menores tasas de recurrencia. Además, se apunta que el ATC podría ser especialmente adecuado en el tratamiento de lesiones extensas o multifocales y en pacientes fumadores, situaciones que empeoran la respuesta al tratamiento con electrocoagulación.

Como hemos podido ver, todos los tratamientos descritos presentan tasas de recurrencia lesional bastante altas. Esto probablemente se debe a la imposibilidad para tratar por completo la zona de transformación ano-rectal, lo que deja áreas mucosas con infección por VPH a partir de las que pueden desarrollarse nuevas lesiones. Actualmente, no hay evidencia suficiente para establecer el mejor tratamiento para las lesiones H-SIL anales, y es que los estudios que encontramos en la literatura son metodológicamente muy heterogéneos. Además, la mayoría de los trabajos publicados se han centrado en el colectivo HSH VIH positivos, de modo que la evidencia en cuanto al tratamiento de las lesiones H-SIL anales en las mujeres es aún menor.

1.5.2.4. Seguimiento de las pacientes tratadas de H-SIL anal

La mayoría de los estudios realizan una primera visita a las 4-8 semanas del tratamiento, para valorar posibles complicaciones del mismo y evaluar la tasa de respuesta. Posteriormente, se suelen hacer visitas en intervalos de 6 a 12 meses para descartar la recurrencia de las lesiones tratadas y evaluar complicaciones tardías (143,145). Las visitas de seguimiento suelen incluir una anamnesis, la inspección del área perianal, un tacto anorrectal y una AAR con biopsia de las áreas sospechosas (96,118,146).

1.5.2.5. Estrategias de prevención del cáncer anal y población diana

El ensayo ANCHOR (96) demostró que el tratamiento de las lesiones H-SIL anales es efectivo para prevenir su progresión a SCCA en PLWH. Los participantes en el estudio con un H-SIL anal confirmado por histología fueron asignados de forma aleatoria a un grupo de tratamiento, o bien a un grupo de vigilancia estrecha. En el brazo de tratamiento se diagnosticaron sólo 9 casos de progresión a cáncer entre 2071 pacientes, mientras que en el grupo de vigilancia se encontraron 22

casos de carcinoma entre 2080 pacientes. En resumen, se observó que los participantes en el grupo de vigilancia tenían un 57% más de probabilidades de progresar a SCCA que los del grupo de tratamiento activo. Por lo tanto, el estudio demostró que la vigilancia estrecha no es una herramienta suficiente, y que debemos ofrecer tratamiento de las lesiones H-SIL anales en las PLWH. Queda por establecer si estas conclusiones serían extrapolables a las personas VIH negativas, y cuál sería la modalidad de tratamiento más adecuada para estas lesiones.

Capítulo 2. Hipótesis de trabajo

2.1. Hipótesis de trabajo

Existen grupos de mujeres con factores de riesgo para cáncer anal que podrían beneficiarse del cribado y tratamiento de sus lesiones precursoras.

2.2. Justificación del estudio

No existen en la literatura estudios españoles que evalúen los factores de riesgo asociados al cáncer anal en las mujeres.

Capítulo 3. Objetivos

3.1. Objetivos del proyecto

El objetivo principal del proyecto fue estudiar los factores de riesgo asociados al desarrollo de H-SIL y cáncer anal en una cohorte de mujeres que conviven con la infección por VIH, en comparación con una cohorte de mujeres VIH negativas con otros factores de riesgo para cáncer anal.

Como objetivos secundarios del proyecto, se incluyeron:

- Estudiar la prevalencia de infección anal por VPH y de lesiones anales L-SIL y H-SIL en las mujeres con factores de riesgo.
- Estudiar la historia natural de las lesiones L-SIL y H-SIL anales en las mujeres de riesgo.
- Evaluar el riesgo de progresión a cáncer de las lesiones H-SIL anales tras su tratamiento, y la incidencia de cáncer anal en las mujeres de riesgo.
- Estudiar la distribución de los diferentes genotipos de VPH según los factores de riesgo y el grado de patología anal desarrollado en las mujeres de riesgo.

Capítulo 4. Metodología

4.1. Ámbito del estudio

El presente proyecto de investigación se desarrolló en la Unidad de Patología Cervical y del Tracto Anogenital del Hospital Universitario Vall d'Hebron, que trabaja en colaboración con la Universidad Autónoma de Barcelona.

4.2. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio prospectivo observacional de cohortes unicéntrico, centrado en mujeres de 35 años o más con factores de riesgo para cáncer anal. El reclutamiento se realizó entre las mujeres que acudían a una visita rutinaria en la Unidad de Patología del Tracto Anogenital de nuestro centro. Se inició el reclutamiento y seguimiento de las pacientes en el año 2014 y se finalizó la recogida de los datos en el año 2021. El proyecto superó la evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron (proyecto de investigación PR(AMI)379/2015). Todas las participantes fueron informadas con detalle de las características del estudio y dieron su consentimiento por escrito para participar en el mismo.

4.3. Participantes

Las mujeres participantes fueron divididas en dos grupos: una cohorte de WLWH, y una cohorte de mujeres VIH negativas con otros factores de riesgo para cáncer anal. Se consideraron como factores de riesgo para cáncer anal la historia de H-SIL o cáncer de vulva o de cérvix, el antecedente de verrugas anogenitales, y la toma de fármacos inmunosupresores por trasplante de órgano sólido, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos o enfermedades autoinmunes. Entre las mujeres con historia de cáncer de vulva, se incluyeron sólo las que presentaron una neoplasia VPH-relacionada. Se consideró que existían antecedentes de verrugas anogenitales cuando la paciente había presentado verrugas anales o perianales, asociadas o no a verrugas en el área genital. Las mujeres incluidas en la cohorte de WLWH podían presentar, además de la infección por VIH, otros de los factores de riesgo mencionados para cáncer anal. Los criterios de inclusión y exclusión en el estudio se detallan en la tabla 6:

Criterios de inclusión
<p>Mujeres de 35 años o más con:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección por VIH • Antecedentes de H-SIL vulvar o cáncer de vulva • Antecedentes de H-SIL cervical o cáncer de cérvix • Antecedentes de verrugas anogenitales • Tratamiento inmunosupresor por TOS, alo-TPH o enfermedades autoinmunes
Criterios de exclusión
Mujeres incapaces de dar su consentimiento para la participación en el estudio
Mujeres embarazadas
Antecedentes de carcinoma perianal o del canal anal

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio. *VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, TOS: trasplante de órgano sólido, alo-TPH: trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.*

4.4. Metodología del estudio

4.4.1. Primera visita

En la primera visita se realizó la recogida de los datos referentes a las siguientes variables: edad, número de parejas sexuales a lo largo de la vida y en los últimos 2 años, práctica de sexo anal receptivo, tabaquismo, estatus de vacunación contra el VPH, historia de H-SIL o cáncer de vulva, historia de H-SIL o cáncer de cérvix, historia de verrugas anogenitales, tratamiento inmunosupresor por TOS, alo-TPH o enfermedad autoinmune, y presencia de sintomatología anal. En el caso de las WLWH, se recogieron también los siguientes datos: año de diagnóstico de la infección por VIH, recuento nadir de linfocitos T CD₄, recuento de linfocitos T CD₄ al inicio del estudio, desarrollo de SIDA y tratamiento TAR.

En esta primera visita, además, se realizó cribado de lesiones precursoras de cáncer anal en todas las mujeres, mediante la toma de una muestra para co-test anal. La recogida de la muestra se realizó con un escobillón de Dacron® humedecido con suero salino, mediante su inserción cuidadosa en el canal anal unos 4cm, y su rotación asociada a aplicación de presión lateral durante unos 30 segundos. Se recolectaron las muestras en contenedores de citología líquida ThinPrep®, que fueron remitidas a la Unidad de Anatomía Patológica de nuestro centro para su estudio morfológico y test de VPH. Los resultados referentes a la citología anal fueron categorizados siguiendo la nomenclatura del Sistema Bethesda, que se ha descrito en la tabla 4. El test de VPH se realizó usando la técnica de genómica CLART-HPV2, un sistema de genotipado basado en técnica PCR y microarray que permite la identificación de 35 genotipos de VPH, incluyendo genotipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68), probable alto riesgo (26, 53, 73, 82) y bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 85, 89).

4.4.2. Anoscopia de alta resolución

Una vez se disponía de los resultados del co-test inicial, se realizó una AAR a todas las mujeres que presentaban sintomatología anal, y a las mujeres asintomáticas que obtuvieron un resultado anómalo en la citología anal o un resultado positivo en el test de VPH anal para genotipos de AR. La citología anal con resultado ASC-US fue considerada como normal cuando iba asociada a un test de VPH negativo.

La AAR consistió en una inspección del área perianal, seguida de la exploración del canal anal mediante inserción de un anoscopio y la aplicación de tinción con ácido acético al 3% y solución de Lugol. Durante la AAR, se realizó biopsia con pinza mini-Tischler® de las áreas con cambios acetoblanco, patrones vasculares sospechosos o con sobreelevación, tras la inyección de anestesia

local con Lidocaína al 2%. Se realizó biopsia de todas las áreas identificadas como anormales, y no solo de las sospechosas de H-SIL o cáncer anal. Las muestras de biopsia fueron fijadas en formol y analizadas en la Unidad de Anatomía Patológica de nuestro centro. En los casos de interpretación dudosa, se realizó la tinción inmunohistoquímica para p16 para complementar el estudio. Se informaron los resultados como: negativa para neoplasia intraepitelial, AIN 1, AIN 2, AIN 3, carcinoma in situ o carcinoma invasor, tal y como se ha descrito en la tabla 5. No obstante, para el análisis de los datos agrupamos los resultados en 4 categorías: normal, L-SIL incluyendo AIN 1, H-SIL incluyendo AIN 2, AIN 3 y carcinoma in situ, y carcinoma invasor.

4.4.3. Algoritmo de actuación posterior

En los casos en los que no estuvo indicado realizar una AAR, es decir, en aquellas mujeres asintomáticas con una citología anal normal y un test de VPH negativo para genotipos de AR, se realizó un seguimiento a los dos años con un nuevo co-test anal.

En las mujeres en las que se había realizado una AAR y ésta había sido normal, se realizó un control a los 6 meses en caso de citología anal previa con resultado H-SIL o ASC-H, y a los 12 meses en caso de citología anal previa con resultado normal, ASC-US o L-SIL.

En las mujeres en las que se había realizado una AAR y ésta había sido anormal, se actuó en función del resultado histológico de mayor severidad entre las muestras de biopsia realizadas. En las mujeres con biopsias informadas como normales o como L-SIL, se indicó un control a los 6 meses si el resultado de la citología anal previa era de ASC-H o H-SIL, y a los 12 meses si el resultado de la citología anal previa era normal, ASC-US o L-SIL. Las mujeres cuyas biopsias fueron informadas como H-SIL anal (AIN 2-3) fueron citadas para tratamiento de la/s lesión/es. El tratamiento de las lesiones H-SIL detectadas a nivel perianal se realizó mediante escisión, vaporización láser o imiquimod, mientras que las lesiones H-SIL detectadas en el canal anal se trataron mediante electrocoagulación o ácido tricloroacético. Se realizó un seguimiento de las pacientes tratadas con un control al mes, a los 6 meses y posteriormente, con periodicidad anual. Algunas mujeres precisaron de varias modalidades de tratamiento, por persistencia lesional tras el tratamiento inicial, o por recurrencia en controles posteriores. Las pacientes cuya biopsia diagnosticó un carcinoma anal invasor o que presentaban lesiones H-SIL extensas que englobaban la práctica totalidad de la circunferencia del canal anal fueron remitidas al servicio de Coloproctología de nuestro hospital para valoración y tratamiento específicos. En la figura 13 se esquematiza el algoritmo de actuación descrito:

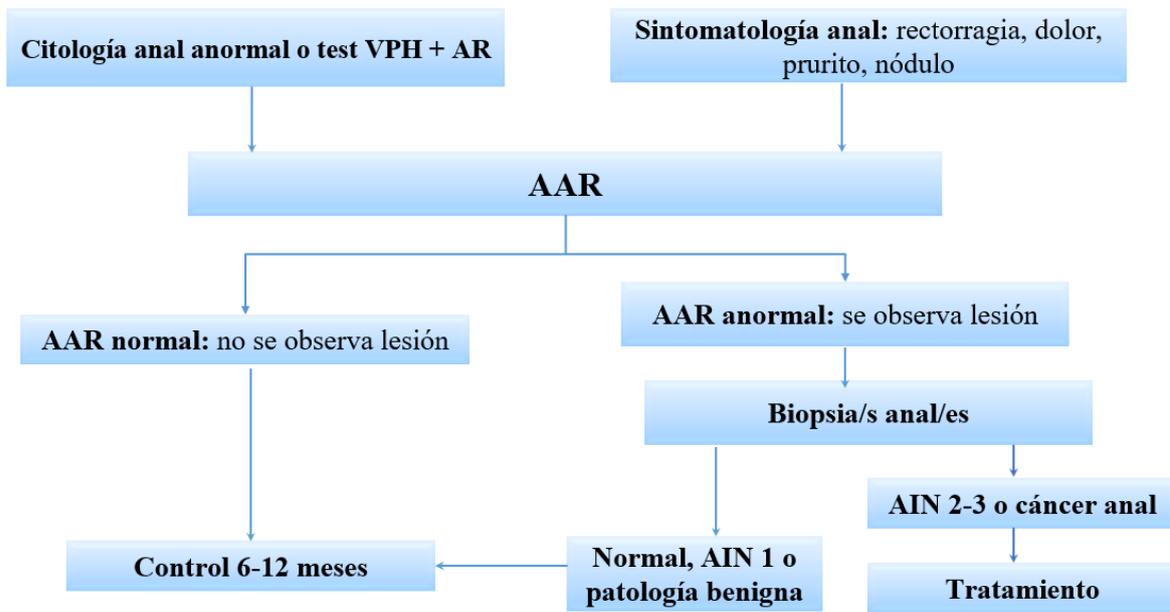


Figura 13. Algoritmo de actuación. Fuente: elaboración propia. VPH: virus del papiloma humano, AAR: anoscopia de alta resolución, AIN: neoplasia anal intraepitelial.

4.4.4. Recogida de datos y análisis estadístico

Se recogieron los datos referentes a la historia clínica y a los resultados de las pruebas efectuadas en una base de datos anonimizada a la que únicamente tuvieron acceso los investigadores.

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata 16 (StataCorp, Texas, LP). Los datos del análisis descriptivo se presentan con valores absolutos y porcentajes, medias y desviaciones estándar (DE). Las pruebas de Chi Cuadrado y t de Student se utilizaron para comparar las variables categóricas y continuas entre los grupos de estudio. Se utilizó el análisis univariado y multivariado mediante un modelo de inclusión secuencial para determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de H-SIL o cáncer anal (H-SIL+). Los resultados de este análisis se expresan mediante la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se considera un resultado estadísticamente significativo cuando el valor de p es inferior a 0,05.

Capítulo 5. Resultados

5.1. Análisis descriptivo

Muestra global

Durante el período de reclutamiento, desde el año 2014 al 2021, se incluyeron un total de 322 mujeres, con una media de edad (DE) de 47,5 años (9,5). La cohorte de WLWH incluyó 202 participantes (62,7%), y la cohorte de mujeres VIH negativas, 120 participantes (37,3%). La media de tiempo de seguimiento de las cohortes fue de 36 meses (DE 35,9).

La mediana del número de contactos sexuales a lo largo de la vida fue de 5, y 71 mujeres (22%) referían haber tenido al menos un nuevo contacto sexual en los últimos 2 años. La práctica de sexo anal receptivo fue reportada por 75 mujeres (23,3%) y 146 mujeres (45,3%) eran fumadoras activas, mientras que 19 (5,9%) eran exfumadoras y 140 (43,48%), no fumadoras. Un total de 36 mujeres (11,2%) habían presentado antecedentes de verrugas anogenitales, mientras que 73 mujeres (22,7%) tenían historia de H-SIL vulvar y 8 mujeres (2,5%), de cáncer de vulva. Se incluyeron 133 mujeres (41,3%) con antecedentes de H-SIL cervical, 7 de las cuales habían presentado también un cáncer de cérvix. Un total de 21 mujeres (6,5%) recibían tratamiento inmunosupresor, 4 de ellas por trasplante de órgano sólido, 2 de ellas por trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, y 15 de ellas por enfermedades autoinmunes. En las mujeres receptoras de trasplante, ya sea de órgano sólido o de progenitores hematopoyéticos, la media de tiempo desde el trasplante hasta el reclutamiento fue de 3 años. En el momento de la inclusión en el estudio, únicamente 27 mujeres (8,4%) habían completado la pauta de vacunación frente al VPH, ya fuera con la vacuna bivalente, tetravalente o nonavalente.

Cohorte de WLWH

Entre las 202 mujeres portadoras de la infección por VIH, había 32 (15,4%) que cumplían criterios de SIDA, y en sólo en una de ellas el evento definitorio de SIDA había sido un cáncer de cérvix. La media de tiempo desde el diagnóstico de la infección por VIH hasta la inclusión en el estudio fue de 18 años, y 196 mujeres (97%) se encontraban bajo tratamiento con TAR. La media de linfocitos T CD₄ nadir fue de 317,9 cel/μL, y la media de linfocitos T CD₄ al inicio del estudio fue de 709,1 cel/μL. La edad media de esta cohorte fue de 48,1 años (DE 8,1), y la media de seguimiento, de 41,2 meses (DE 38,5).

De las 202 WLWH, 110 (54,4%) únicamente presentaban la infección por VIH como factor de riesgo para cáncer anal. Entre las restantes, 34 mujeres (16,8%) tenían historia de H-SIL vulvar, de las

cuales 4 habían padecido también un cáncer de vulva, y 69 mujeres (34,2%) presentaban antecedentes de H-SIL cervical, de las cuales 4 habían padecido también un cáncer de cérvix. En las mujeres con historia de patología cervical, el tiempo medio desde dicho antecedente hasta el reclutamiento fue de 11,05 años (DE 7,6). Además, 11 mujeres (5,4%) habían presentado verrugas anogenitales, y 4 mujeres (2%) recibían tratamiento inmunosupresor, 2 por trasplante de órgano sólido y 2 por enfermedades autoinmunes. En el [gráfico 1](#) se ilustra la distribución de los factores de riesgo en ambas cohortes.

Cohorte de mujeres VIH negativas

Se incluyeron un total de 120 mujeres no portadoras de la infección por VIH. La edad media de esta cohorte fue de 46,5 años (DE 10,8), y la media de seguimiento, de 27,8 meses (DE 29,5).

En esta cohorte se incluyeron 40 mujeres (33,3%) con antecedentes de patología vulvar, 39 de las cuales habían presentado H-SIL vulvar y 4, cáncer de vulva. Además, 64 mujeres (53,3%) tenían historia de H-SIL cervical, 3 de las cuales habían presentado también un cáncer de cérvix. Las mujeres con historia de H-SIL o cáncer de cérvix de esta cohorte se reclutaron en el momento del diagnóstico de la patología cervical, cuando estaban realizando seguimiento en nuestra unidad. Un total de 25 mujeres (20,8%) tenían historia de verrugas anogenitales, y 17 mujeres (14,2%) se encontraban bajo tratamiento inmunosupresor, 2 por trasplante de órgano sólido, 2 por trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y 13 por enfermedades autoinmunes. La distribución de los factores de riesgo en ambas cohortes se puede ver en el [gráfico 1](#).

Comparación del análisis descriptivo de ambas cohortes

Se evaluaron las diferencias entre la cohorte de WLWH y la de mujeres VIH negativas. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a edad ($p=0,165$) y hábito tabáquico ($p=0,845$), pero el tiempo de seguimiento fue significativamente mayor en la cohorte de WLWH ($p=0,017$).

Una menor proporción de WLWH reportaron nuevos contactos sexuales en los últimos 2 años ($p=0,024$) o la práctica de sexo anal receptivo ($p=0,018$), y las mujeres VIH negativas presentaron con mayor frecuencia antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva ($p=0,001$) y de H-SIL o cáncer de cérvix ($p=0,001$). Por último, encontramos una menor proporción de mujeres vacunadas frente al VPH entre las WLWH ($p<0,001$).

La distribución de los factores de riesgo en ambas cohortes se ilustra en el siguiente gráfico:

Resultados

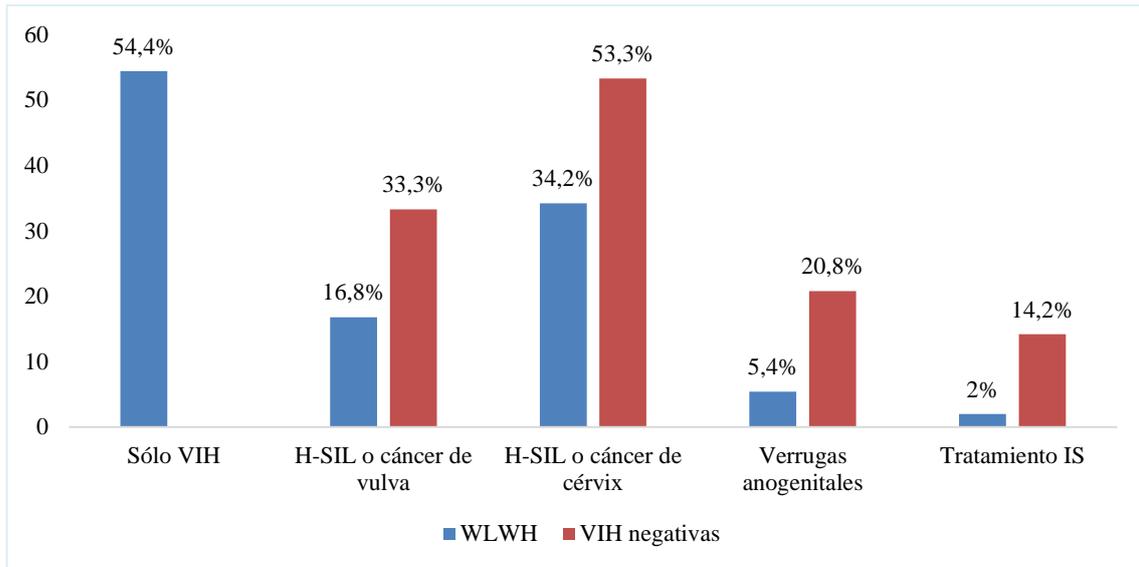


Gráfico 1. Distribución de factores de riesgo para cáncer anal en las dos cohortes. Fuente: elaboración propia. *Se expresan los resultados de forma porcentual. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, IS: inmunosupresor, WLWH: mujeres que conviven con la infección por VIH.

5.2. Análisis de resultados del primer co-test anal

Muestra global

En el momento del reclutamiento, un total de 86 mujeres (26,7%) presentaban sintomatología anal, siendo el prurito el síntoma más frecuente, reportado por 48 mujeres (14,9%).

En la primera citología anal, 24 mujeres (7,4%) presentaron un resultado H-SIL y 4 mujeres (1,2%), un resultado ASC-H. De este modo, la prevalencia inicial de H-SIL anal citológico fue del 8,7%.

Por otro lado, 38 mujeres (11,8%) presentaron un resultado L-SIL, 98 mujeres (30,4%) un resultado ASC-US y 136 mujeres (42,2%), un resultado normal. La muestra de citología fue insatisfactoria para su evaluación en 22 mujeres (6,8%). Los resultados anteriores se ilustran en el siguiente gráfico:

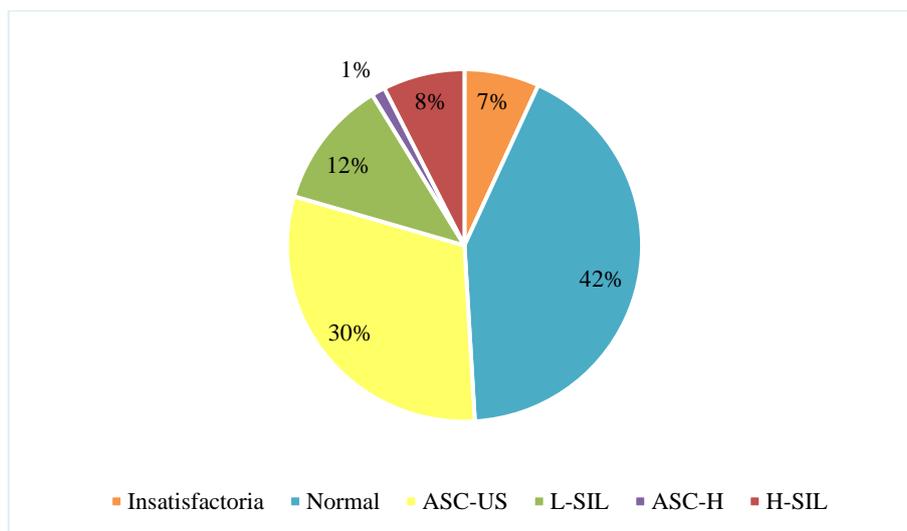


Gráfico 2. Resultados de la primera citología anal en la muestra global. Fuente: elaboración propia. ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-H: atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado.

En el primer test de VPH del estudio, 205 mujeres (64%) obtuvieron un resultado positivo, aunque 52 de ellas únicamente presentaban infección por genotipos de VPH-BR. En este primer test, 69 mujeres (21,4%) presentaban infección por VPH 16, 14 mujeres (4,3%) por VPH 18, 112 mujeres (34,8%) por otros genotipos de AR y 131 mujeres (40,7%) por genotipos de BR. La prevalencia inicial de infección por VPH-AR en la muestra global fue del 47,5%. Los datos descritos se reflejan en el siguiente gráfico:

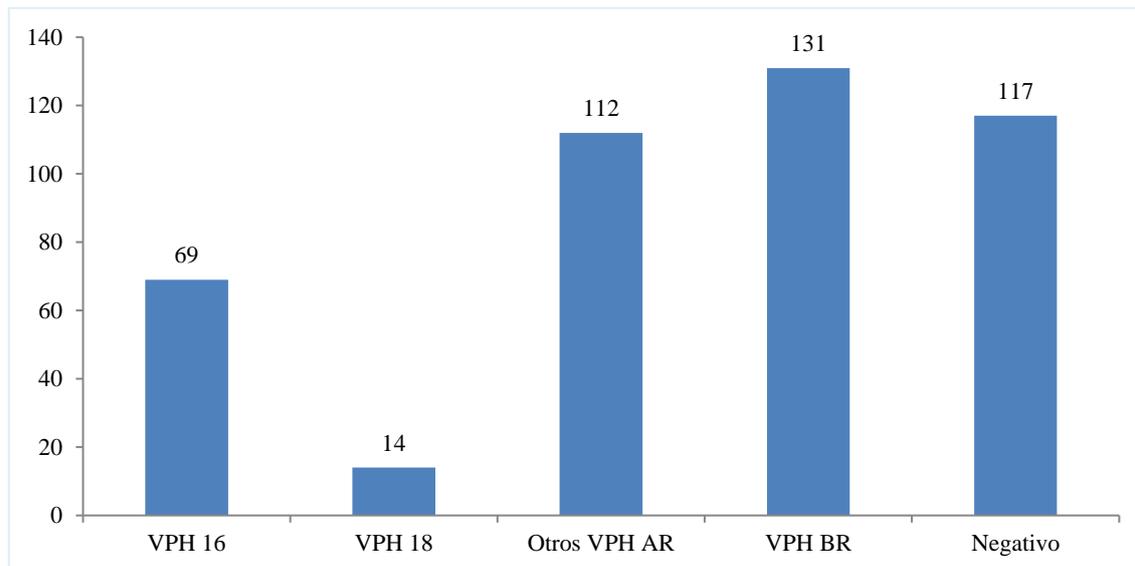


Gráfico 3. Resultados del primer test VPH anal en la muestra global. Fuente: elaboración propia. *Dado que algunas mujeres presentaban infección por varios genotipos de VPH, el sumatorio de todos los valores es superior al número de mujeres incluidas en el estudio. VPH: Virus del papiloma humano, AR: Alto riesgo, BR: Bajo riesgo.

Cohorte de WLWH

En la primera citología anal del estudio, la prevalencia de resultados anormales fue del 51% en la cohorte de WLWH. Se obtuvo un resultado sugestivo de lesión intraepitelial de alto grado en 16 mujeres, siendo de H-SIL en 14 de ellas (7%) y de ASC-H en las 2 mujeres restantes (1%). Por lo tanto, la prevalencia inicial de H-SIL anal citológico fue del 7,9% en esta cohorte.

Por otro lado, 25 mujeres (12%) obtuvieron un resultado de L-SIL, 62 mujeres (31%) de ASC-US, 85 mujeres (42%) de normalidad, y 14 mujeres (7%), de muestra insatisfactoria para diagnóstico. En el siguiente gráfico se expresan los resultados descritos:

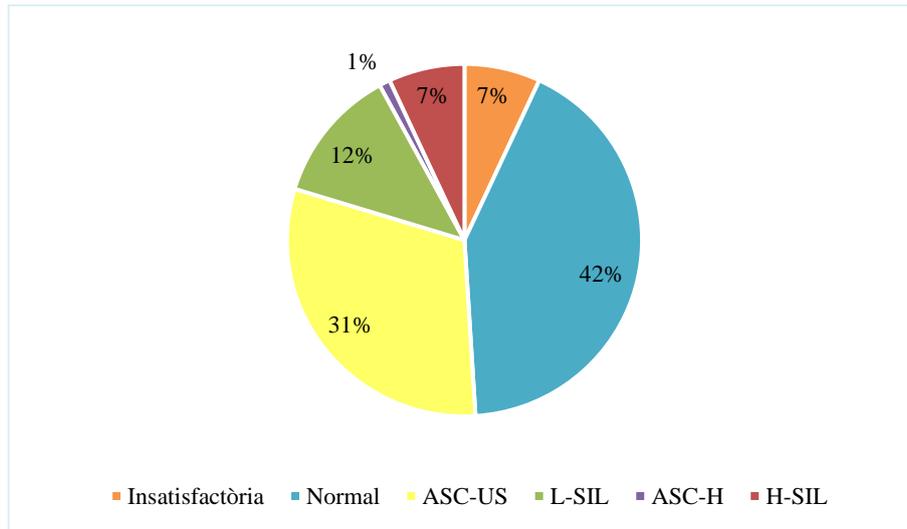


Gráfico 4. Resultados de la primera citología anal en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia. ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-H: atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado.

En el primer test de VPH realizado, se obtuvo positividad para el genotipo 16 en 34 mujeres (16,8%), para el genotipo 18 en 11 mujeres (5,4%), para otros genotipos de AR en 69 mujeres (34,2%) y para genotipos de BR en 82 mujeres (40,6%), mientras que 80 mujeres (39,6%) obtuvieron un resultado negativo. La prevalencia inicial de infección anal por cualquier genotipo de VPH fue del 60,4%, y la de infección por genotipos de AR, del 46%. Los resultados referentes al primer test de VPH anal se pueden ver en el [gráfico 6](#), en comparación a los obtenidos en la cohorte de mujeres VIH negativas.

Cohorte de mujeres VIH negativas

Entre las mujeres VIH negativas, la prevalencia de citología anal anormal fue del 50,8% al inicio del estudio. El resultado de la primera citología anal orientaba a lesión de alto grado en 12 mujeres, siendo H-SIL en 10 de ellas (8%) y de ASC-H en las 2 mujeres restantes (2%). La prevalencia inicial de H-SIL anal citológico fue del 10%.

Asimismo, el resultado de esta primera citología fue de L-SIL en 13 mujeres (11%), y de ASC-US en 36 mujeres (30%), mientras que en 51 mujeres (42%) el resultado fue normal, y en 8 mujeres (7%) la muestra fue insatisfactoria para su evaluación. Los resultados descritos se representan en el siguiente gráfico:

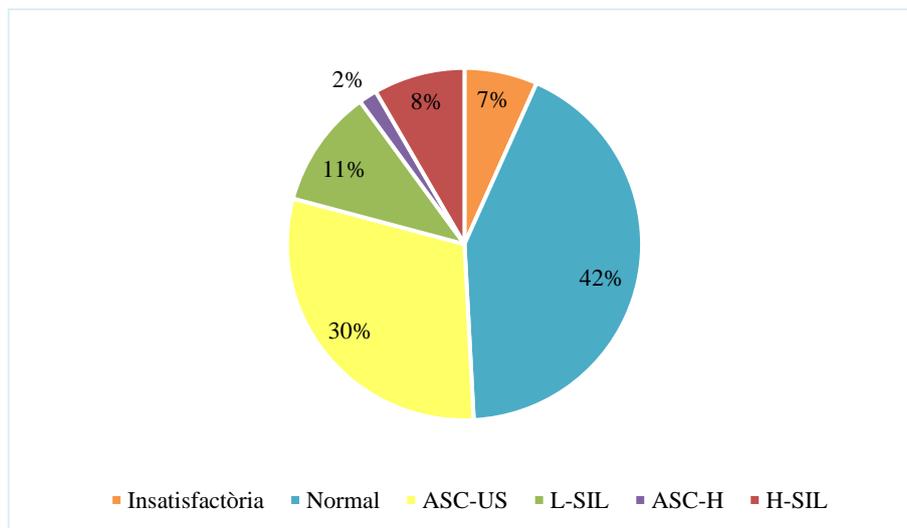


Gráfico 5. Resultados de la primera citología anal en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia. ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-H: atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado.

Los resultados del primer test de VPH anal en las mujeres VIH negativas fueron los siguientes: se obtuvo positividad para el genotipo 16 en 35 mujeres (29,1%), para el genotipo 18 en 3 mujeres (2,5%), para otros genotipos de AR en 43 mujeres (35,8%) y para genotipos de BR en 49 mujeres (40,8%), mientras que 37 mujeres (30,8%) obtuvieron un resultado negativo. La prevalencia inicial de infección anal por cualquier genotipo de VPH fue de 69,2%, y la de infección por genotipos de VPH de AR, de 50%. Los resultados descritos se pueden observar en el [gráfico 6](#), en comparación con los obtenidos en la cohorte de WLWH.

Comparación de los resultados de ambas cohortes

Si comparamos los resultados obtenidos en el primer co-test anal en ambas cohortes, podemos observar que los resultados citológicos fueron muy similares. De hecho, los porcentajes de cada alteración citológica son prácticamente superponibles en los dos grupos, por lo que no se observaron diferencias significativas ($p=0,986$).

En cuanto a los porcentajes de infección anal por VPH, observamos una mayor proporción de mujeres con infección por VPH 16 en la cohorte de mujeres VIH negativas ($p=0,009$), tal como podemos observar en el gráfico 6 y la tabla 7:

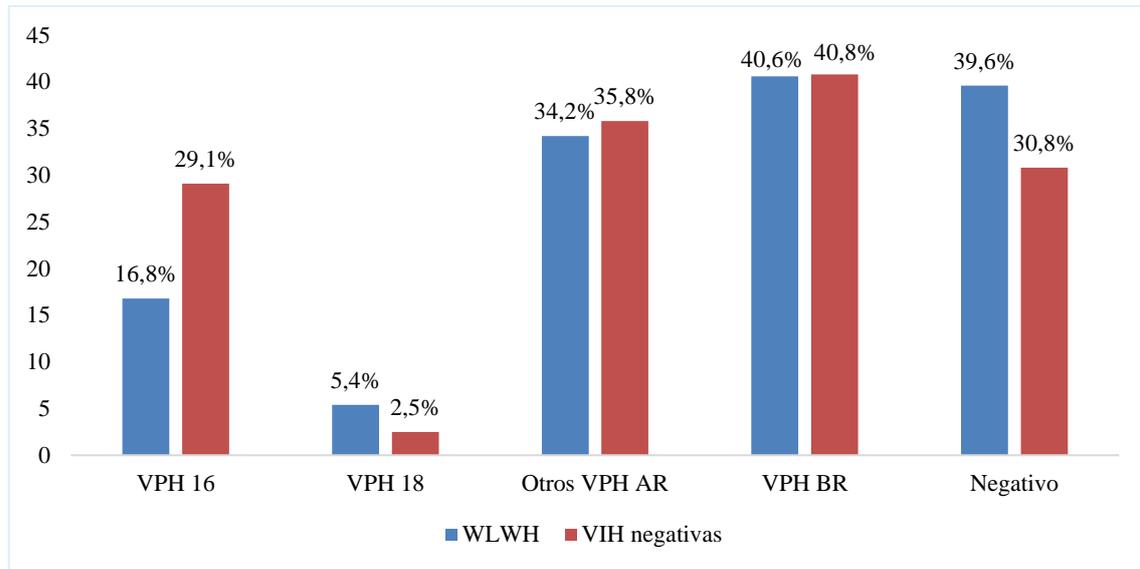


Gráfico 6. Resultados del primer test de VPH anal en ambas cohortes. Fuente: elaboración propia. *Se expresa el porcentaje de mujeres de cada cohorte que presentaron infección por cada genotipo de VPH. Dado que algunas mujeres presentaron infección por varios genotipos de VPH, el sumatorio dentro de cada cohorte es superior al 100%. WLWH: mujeres que conviven con la infección por VIH, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, VPH: Virus del papiloma humano, AR: Alto riesgo, BR: Bajo riesgo.

Genotipo de VPH	WLWH N (%)	VIH negativas N (%)	p
VPH 16	34 (16,8)	35 (29,1)	0,009
VPH 18	11 (5,4)	3 (2,5)	0,210
Otros genotipos de AR	69 (34,2)	43 (35,8)	0,648
Genotipos de BR	82 (40,6)	49 (40,8)	0,966
Test VPH negativo	80 (39,6)	37 (30,8)	0,141

Tabla 7. Comparación de los resultados del primer test de VPH anal en ambas cohortes. *Dado que algunas mujeres presentaron infección por varios genotipos de VPH, el sumatorio dentro de cada cohorte es superior al 100%. WLWH: Mujeres que conviven con la infección por VIH, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, VPH: Virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

5.3. Análisis de la distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal

Muestra global

En este apartado estudiaremos los genotipos de VPH que estuvieron asociados a cada resultado citológico en el primer co-test anal. En la tabla 8 y el gráfico 7 se expresan los resultados referentes a toda la población a estudio:

Resultado de la citología anal	Genotipo de VPH positivo	N (%)
Insatisfactoria (N=22)	VPH 16	2 (9)
	VPH 18	1 (4,5)
	VPH Otros genotipos de AR	5 (22,7)
	VPH BR	8 (36,4)
	VPH negativo	11 (50)
Normal (N=136)	VPH 16	15 (11)
	VPH 18	1 (0,7)
	VPH Otros genotipos de AR	33 (24,3)
	VPH BR	45 (33)
	VPH negativo	66 (48,5)
ASC-US (N=98)	VPH 16	28 (28,6)
	VPH 18	5 (5,1)
	VPH Otros genotipos de AR	34 (34,7)
	VPH BR	38 (38,8)
	VPH negativo	35 (35,7)
L-SIL (N=38)	VPH 16	16 (42,1)
	VPH 18	3 (7,9)
	VPH Otros genotipos de AR	22 (57,9)
	VPH BR	24 (63,1)
	VPH negativo	2 (5,3)
ASC-H o H-SIL (N=28)	VPH 16	11 (39,3)
	VPH 18	4 (14,3)
	VPH Otros genotipos de AR	18 (64,3)
	VPH BR	16 (57,1)
	VPH negativo	3 (10,7)

Tabla 8. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la muestra global. ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-H: atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, VPH: virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

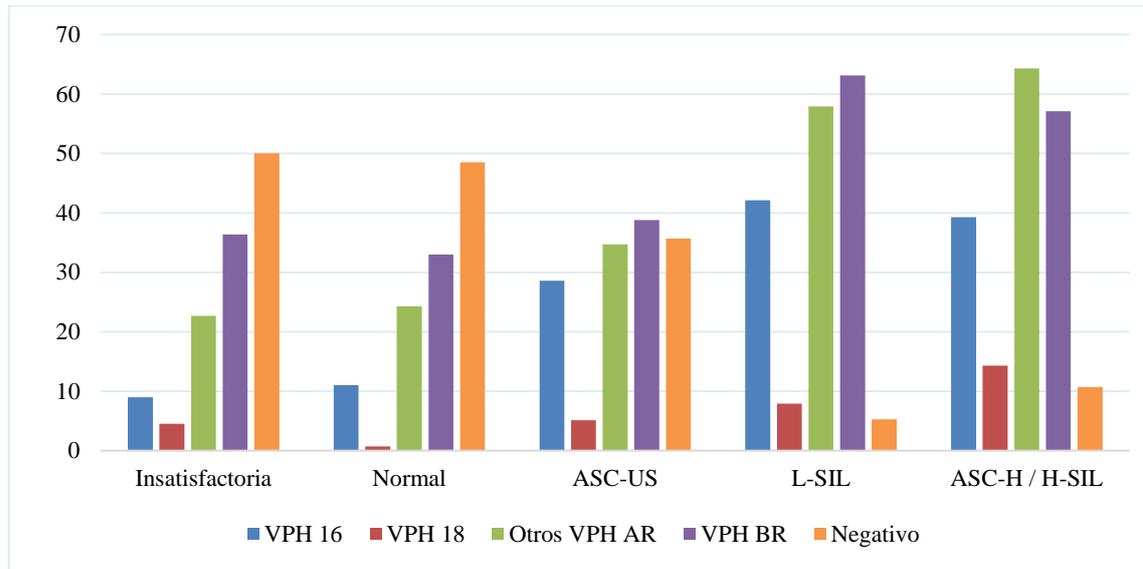


Gráfico 7. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la muestra global. Fuente: elaboración propia. *Gráfico realizado con los valores porcentuales. ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-H: atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

En el gráfico anterior se puede apreciar que, a medida que empeora el resultado citológico, hay una menor proporción de mujeres con un resultado negativo en el test de VPH. Además, observamos una mayor proporción de mujeres con infección anal por genotipos de VPH-AR en todas las categorías de resultado citológico anormal, respecto a las categorías de citología normal o insatisfactoria. Y esta diferencia es especialmente destacable para las categorías L-SIL y ASC-H/H-SIL.

De hecho, se encontró una mayor prevalencia de infección anal por VPH 16 en las mujeres con un resultado citológico sugestivo de L-SIL ($p < 0,001$) o sugestivo de H-SIL ($p = 0,024$), respecto a las mujeres con citologías normales o insatisfactorias.

Cohorte de WLWH

La distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la cohorte de WLWH se expresa en la tabla 9 y el gráfico 8:

Resultado de la citología anal	Genotipo de VPH positivo	N (%)
Insatisfactoria (N=14)	VPH 16	1 (7,1)
	VPH 18	1 (7,1)
	VPH Otros genotipos de AR	2 (14,3)
	VPH BR	3 (21,4)
	VPH negativo	9 (64,3)
Normal (N=85)	VPH 16	6 (7)
	VPH 18	1 (1,2)
	VPH Otros genotipos de AR	19 (22,3)
	VPH BR	27 (31,8)
	VPH negativo	47 (55,3)
ASC-US (N=62)	VPH 16	12 (19,3)
	VPH 18	5 (8)
	VPH Otros genotipos de AR	22 (35,5)
	VPH BR	25 (40,3)
	VPH negativo	22 (35,5)
L-SIL (N=25)	VPH 16	11 (44)
	VPH 18	2 (8)
	VPH Otros genotipos de AR	15 (60)
	VPH BR	17 (68)
	VPH negativo	1 (4)
ASC-H o H-SIL (N=16)	VPH 16	6 (37,5)
	VPH 18	2 (12,5)
	VPH Otros genotipos de AR	11 (68,7)
	VPH BR	10 (62,5)
	VPH negativo	1 (6,2)

Tabla 9. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la cohorte de WLWH. ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-H: atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, VPH: virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

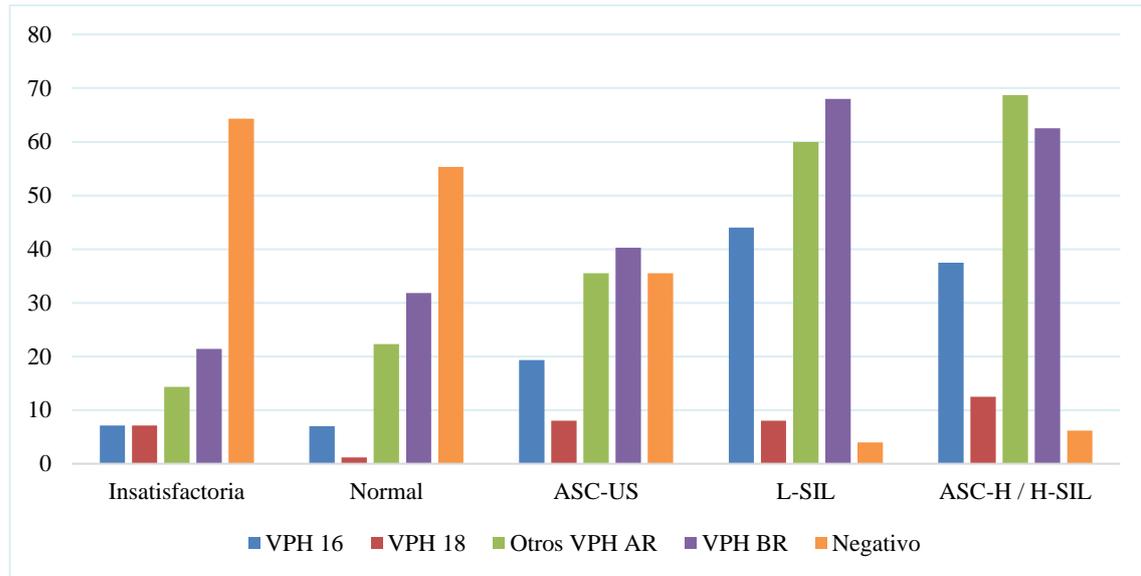


Gráfico 8. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia. *Gráfico realizado con los valores porcentuales. ASC-US: Atipia de células escamosas de significado incierto, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-H: Atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado, H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado, VPH: Virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

Cohorte de mujeres VIH negativas

En la tabla 10 y el gráfico 9 podemos ver la distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la cohorte de mujeres VIH negativas.

Resultado de la citología anal	Genotipo de VPH positivo	N (%)
Insatisfactoria (N=8)	VPH 16	1 (12,5)
	VPH 18	0
	VPH Otros genotipos de AR	3 (37,5)
	VPH BR	5 (62,5)
	VPH negativo	2 (25)
Normal (N=51)	VPH 16	9 (17,6)
	VPH 18	0
	VPH Otros genotipos de AR	14 (27,4)
	VPH BR	18 (35,3)
	VPH negativo	19 (37,2)
ASC-US (N=36)	VPH 16	13 (36,1)
	VPH 18	0
	VPH Otros genotipos de AR	12 (33,3)
	VPH BR	13 (36,1)
	VPH negativo	13 (36,1)

L-SIL (N=13)	VPH 16	7 (53,8)
	VPH 18	1 (7,7)
	VPH Otros genotipos de AR	7 (53,8)
	VPH BR	7 (53,8)
	VPH negativo	1 (7,7)
ASC-H o H-SIL (N=12)	VPH 16	5 (41,7)
	VPH 18	2 (16,7)
	VPH Otros genotipos de AR	7 (58,3)
	VPH BR	6 (50)
	VPH negativo	2 (16,7)

Tabla 10. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la cohorte de mujeres VIH negativas. *ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-H: atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, VPH: virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.*

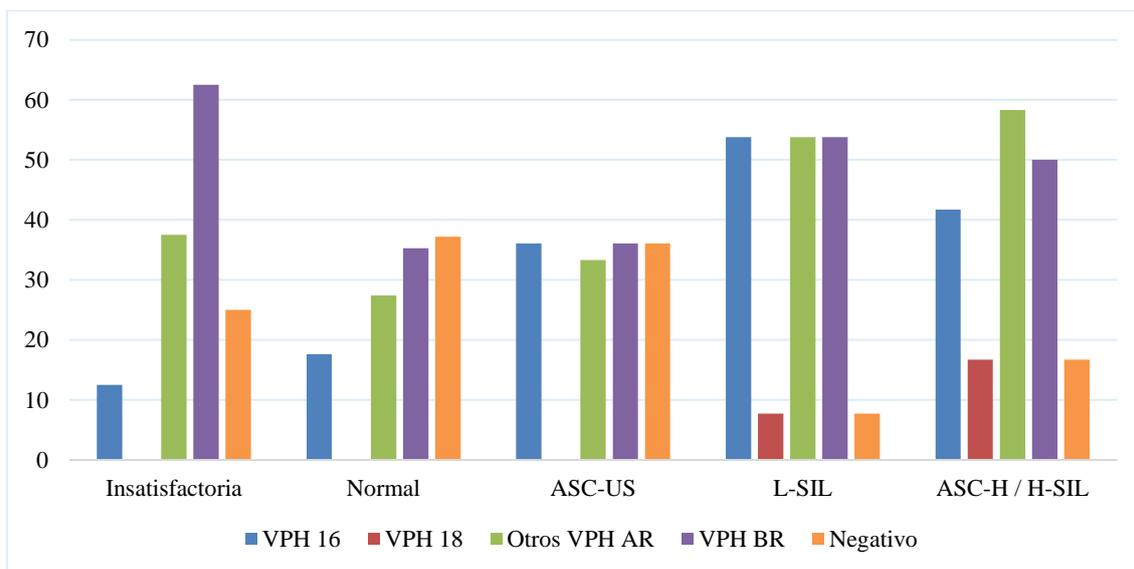


Gráfico 9. Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia. *Gráfico realizado con los valores porcentuales. *ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-H: atipia de células escamosas que no permite descartar lesión de alto grado, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado. AR: Alto riesgo, BR: Bajo riesgo.*

Comparación de los resultados de ambas cohortes

Si nos fijamos en los gráficos presentados anteriormente, podemos observar que la distribución de los genotipos de VPH a nivel anal en función de los resultados de la primera citología es muy parecida en ambas cohortes. Aun así, algo que llama la atención es que en la cohorte de mujeres VIH negativas no se encontró ningún caso de infección anal por VPH 18 que no fuera asociada a la infección concomitante por VPH 16.

5.4. Resultados de la primera anoscopia de alta resolución y de las biopsias obtenidas

Muestra global

Se realizó una AAR al inicio del estudio en 196 mujeres (60,9%), ya sea porque presentaran sintomatología anal o porque en el primer co-test se detectó un resultado citológico anormal o una infección anal por VPH-AR. La exploración fue normal en 113 mujeres (57,6%), mientras que se objetivaron cambios grado 1 en 24 mujeres (12,2%), cambios grado 2 en 20 mujeres (10,2%) y signos sospechosos de carcinoma invasor en 3 mujeres (1,5%). En las 36 mujeres restantes (18,4%) se observaron condilomas, hemorroides u otros hallazgos de carácter benigno.

A continuación, se van a describir los resultados de las biopsias anales obtenidas en esta exploración. Y en el caso de las mujeres en que se realizó más de una biopsia, se reporta el resultado histológico de mayor severidad.

En la primera AAR se realizó biopsia anal o perianal en 44 mujeres (22,4%), con los siguientes resultados: normal en 5 mujeres (11,4%), AIN 1 en 6 mujeres (13,6%), AIN 2 en 10 mujeres (22,7%), AIN 3 en 14 mujeres (31,8%) y carcinoma escamoso en una mujer (2,3%). Por otro lado, el resultado fue de condiloma en 5 mujeres (11,4%), y no valorable en 3 mujeres (6,8%). En global, el 56,8% de las biopsias tomadas correspondieron a lesiones H-SIL+. La prevalencia de H-SIL anal histológico fue del 7,4%. Los resultados obtenidos en las biopsias anales se ilustran en el gráfico 10:

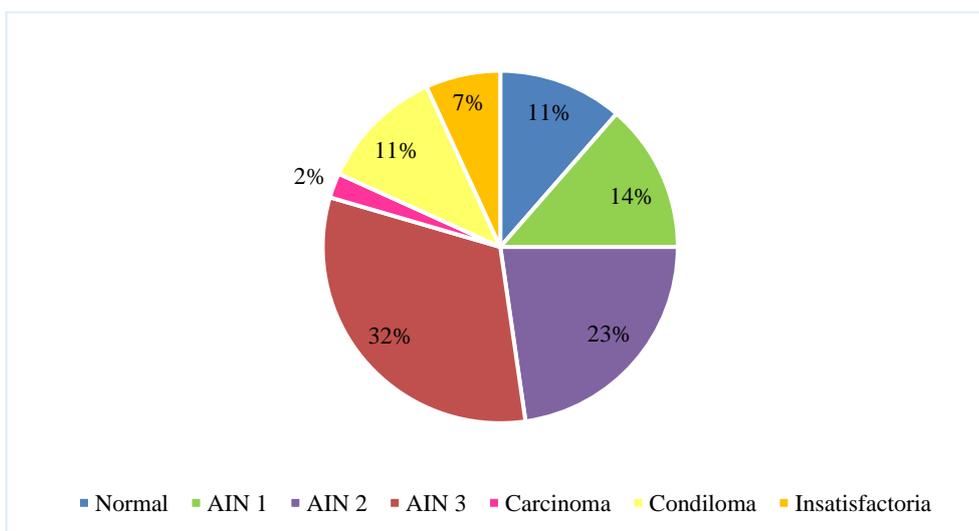


Gráfico 10. Resultados de las biopsias anales realizadas en la primera AAR en la muestra global. Fuente: elaboración propia. AIN: neoplasia anal intraepitelial.

Cohorte de WLWH

Al inicio del estudio, se realizó una AAR en 114 mujeres de la cohorte de WLWH, 23 de las cuales (19,3%) presentaron lesiones visibles que fueron biopsiadas. En 3 mujeres (13%) la muestra de biopsia fue insatisfactoria para emitir un diagnóstico, mientras que se obtuvo un resultado normal en 2 mujeres (8,7%) y de condiloma en 2 mujeres más (8,7%). En 2 casos (8,7%) el resultado fue de AIN 1, en 6 casos (26%) de AIN 2, y en 7 casos (30,4%) de AIN 3, mientras que una paciente (4,3%) fue diagnosticada de carcinoma anal. La prevalencia de H-SIL anal histológico y de carcinoma anal al inicio del estudio fue de 6,4% y 0,5%, respectivamente. En el gráfico 11 se pueden observar los resultados descritos y el porcentaje que representan en relación al total de biopsias realizadas:

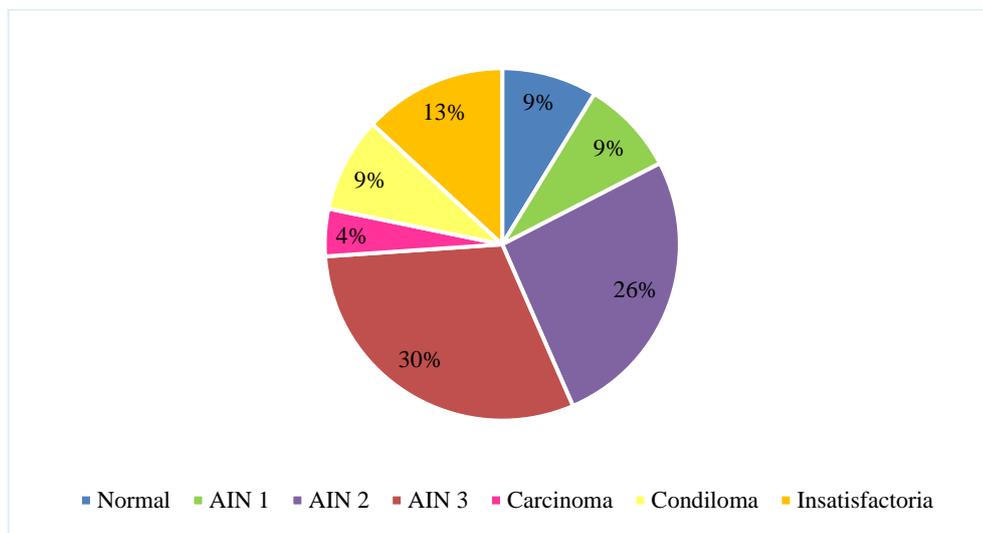


Gráfico 11. Resultados de las biopsias anales realizadas en la primera AAR en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia. AIN: neoplasia anal intraepitelial.

Cohorte de mujeres VIH negativas

Al inicio del estudio, 82 mujeres de la cohorte de mujeres VIH negativas fueron sometidas a una AAR, y 21 de ellas (25,6%) precisaron de la toma de biopsias anales. Los resultados fueron de normalidad en 3 casos (14,3%) y de condiloma en 3 casos más (14,3%), mientras que 4 mujeres (19%) fueron diagnosticadas de AIN 1, 4 mujeres (19%) de AIN 2 y 7 mujeres (33,3%) de AIN 3. La prevalencia inicial de H-SIL anal histológico fue de 9,2% en esta cohorte. No hubo ningún caso de carcinoma anal ni tampoco de biopsia insatisfactoria para diagnóstico. Los resultados descritos se ilustran en el gráfico 12:

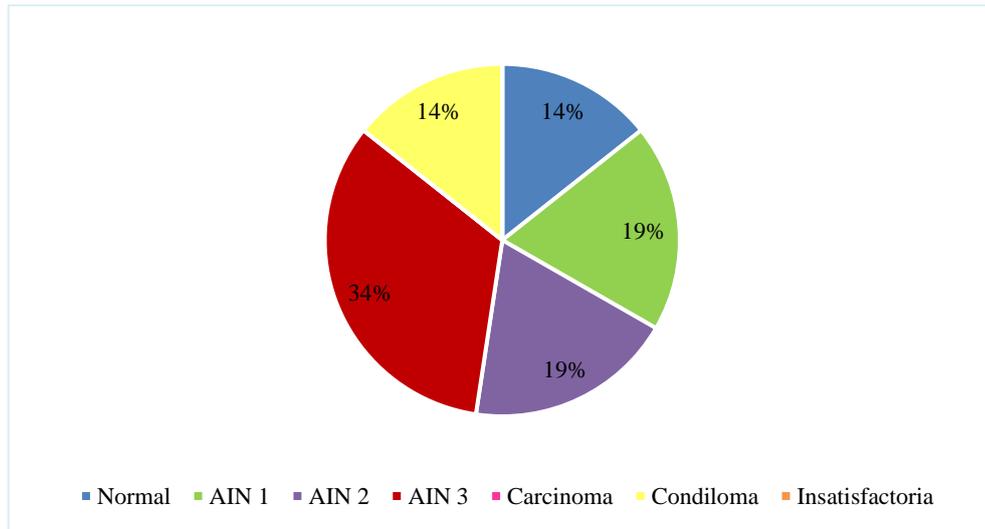


Gráfico 12. Resultados de las biopsias anales realizadas en la primera AAR en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia. AIN: *neoplasia anal intraepitelial*.

Comparación de los resultados de ambas cohortes

En ambas cohortes, algo más de la mitad de las biopsias (53-56%) correspondieron a lesiones anales de alto grado (AIN 2-3). En la cohorte de WLWH hubo 3 casos de biopsias insatisfactorias para emitir un diagnóstico, mientras que no hubo ninguno en la cohorte de mujeres VIH negativas. Del mismo modo, en la cohorte de WLWH se diagnosticó un caso de carcinoma anal, mientras que no se encontraron casos de cáncer en la cohorte de mujeres VIH negativas. No obstante, no se hallaron diferencias significativas entre ambas cohortes en cuanto a los resultados de las biopsias obtenidas en la primera AAR ($p=0,122$).

5.5. Resultados al final del período de seguimiento

A continuación, analizaremos los resultados al final del período de seguimiento. En primer lugar, expondremos los resultados del corte de prevalencia en el momento de finalizar el estudio. En segundo lugar, describiremos la prevalencia de período, referente al número de casos de cada alteración que aparecieron a lo largo del seguimiento.

Muestra global

Resultados en el punto de corte al final del seguimiento

Al finalizar el seguimiento, considerando que durante el período de estudio algunas infecciones anales por VPH se habían resuelto y habían aparecido otras, la prevalencia de infección anal por VPH fue del 69,6%, y la de infección anal por VPH-AR, del 54,9%.

Asimismo, durante el período de observación algunas alteraciones citológicas presentaron regresión o progresión, y prácticamente todas las lesiones H-SIL histológicas fueron tratadas. Al final del seguimiento, el 42,8% de las mujeres presentaba citologías anales anormales. Además, la prevalencia de L-SIL y H-SIL citológico fue del 32,9% y del 7,7%, respectivamente, mientras que la prevalencia de H-SIL anal histológico fue del 1,2%.

Valoración de todos los resultados a lo largo del seguimiento

Considerando el resultado de todos los test de VPH realizados, a lo largo del seguimiento 230 mujeres (71,4%) obtuvieron al menos un test de VPH anal positivo, para uno o varios genotipos. Entre ellas, 88 mujeres (38,3%) presentaron infección anal por VPH 16, 23 mujeres (10%) por VPH 18, 182 mujeres (79,1%) por otros genotipos de AR y 175 mujeres (76%) por genotipos de BR. En cambio, hubo 92 mujeres (28,6%) que presentaron un resultado negativo en todos los controles. La prevalencia de período de infección anal por VPH-AR fue de 58,7% en la muestra global. Los resultados mencionados se ilustran en el gráfico 13:

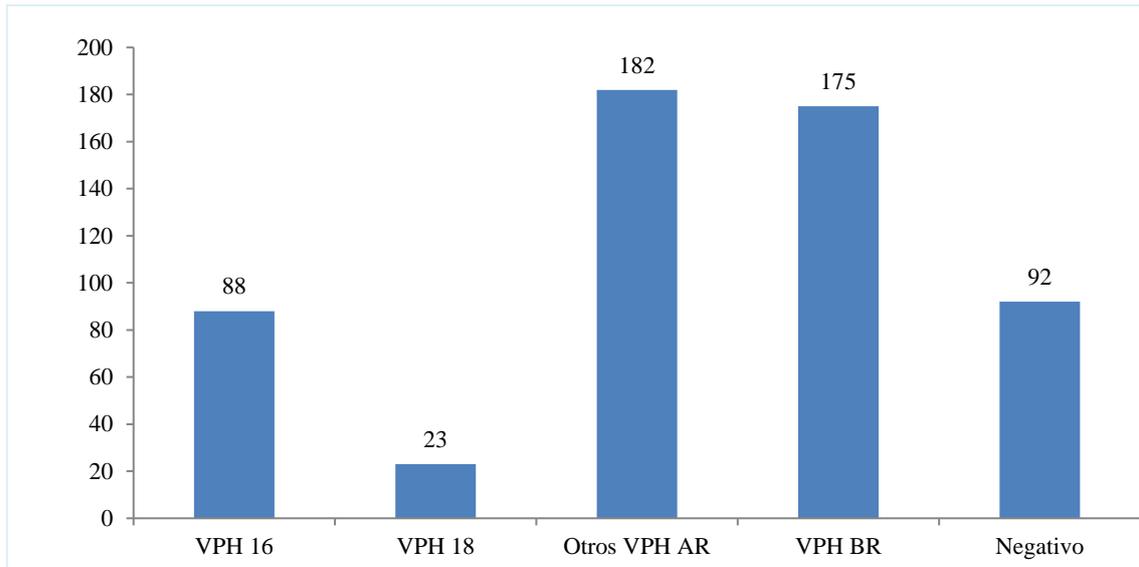


Gráfico 13. Infección anal por VPH a lo largo del seguimiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia. **Dado que la mayoría de las mujeres presentaron infección anal por varios genotipos de VPH, el sumatorio de las cifras es mayor al número total de mujeres incluidas. AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.*

Durante el período de observación, 149 mujeres (46,3%) no desarrollaron ningún grado de patología. Por el contrario, 152 mujeres (47,2%) presentaron al menos una citología anal sugestiva de L-SIL, considerando como tal los resultados L-SIL y los resultados ASC-US asociados a una infección por VPH. Además, 69 mujeres (21,4%) obtuvieron al menos una citología anal sugestiva de H-SIL anal, considerando como tal las citologías con resultado H-SIL o ASC-H. Entre ellas, obtuvimos confirmación histológica de AIN 2-3 en 33 casos (47,8%), mientras que en el resto de pacientes, o bien no se identificó ninguna lesión por AAR, o bien la biopsia anal fue insatisfactoria o diagnóstica de un grado de patología menor.

En el gráfico 14 se representa el número de mujeres que desarrollaron cada grado de patología anal durante el período de estudio en la muestra global:

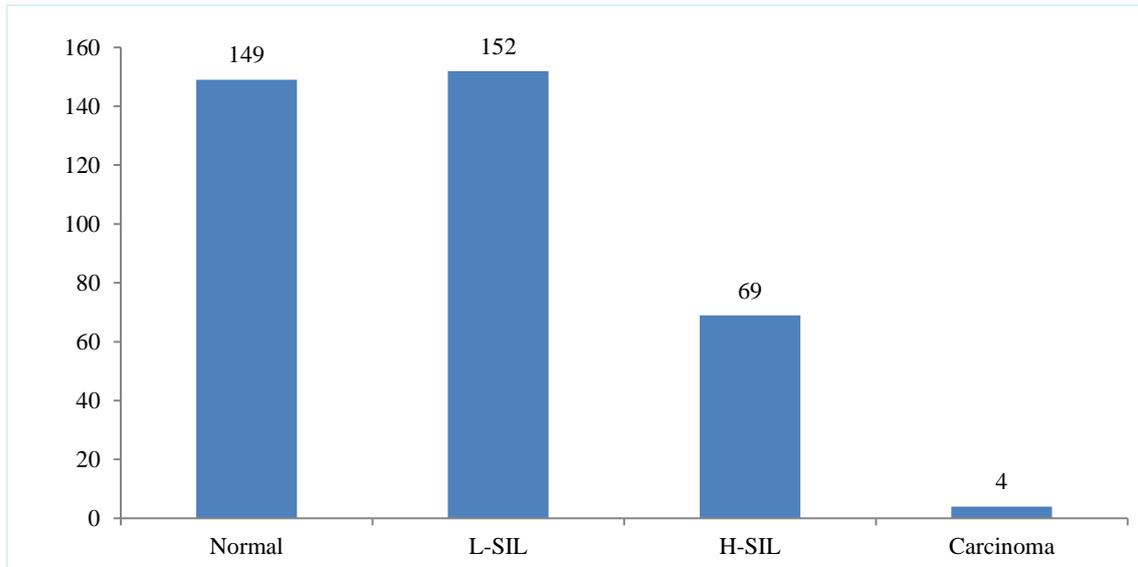


Gráfico 14. Patología anal desarrollada a lo largo del seguimiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia. *Dado que algunas de las mujeres tuvieron varias de las alteraciones citológicas descritas, el sumatorio de las cifras anteriores es mayor que el número total de mujeres incluidas en el estudio. L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado. Incluye citologías L-SIL y citologías ASC-US asociadas a infección por VPH, H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado. Incluye citologías ASC-H y citologías H-SIL.

Considerando el resultado de mayor severidad obtenido por cada paciente, se observaron: 4 casos de carcinoma (1,2%), 67 casos de H-SIL (20,8%), 102 casos de L-SIL (31,7%) y 149 casos (31,7%) sin patología, tal como se ilustra en el gráfico 15:

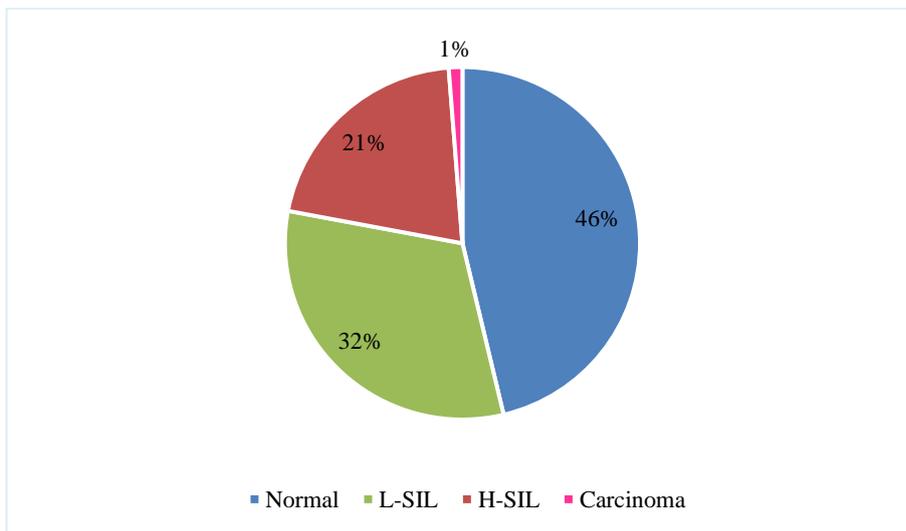


Gráfico 15. Grado más severo de patología anal desarrollado por cada paciente a lo largo del seguimiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia. L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado. Incluye citologías L-SIL y citologías ASC-US asociadas a infección por VPH, H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado. Incluye citologías ASC-H y H-SIL.

Cohorte de WLWH

Resultados en el punto de corte al final del seguimiento

En la cohorte de WLWH, la prevalencia de infección anal por VPH al final período de seguimiento fue del 66,3%, y la de infección por VPH-AR, del 54%. Asimismo, la prevalencia de citología anal anormal fue del 52,5%, la de L-SIL citológico, del 37,1% y la de H-SIL citológico, del 6,9%. Por último, la prevalencia de H-SIL anal histológico fue del 2,4% al final del estudio, y la de carcinoma anal, del 1%.

Valoración de todos los resultados a lo largo del seguimiento

A lo largo del seguimiento, se detectó infección anal por VPH 16 en 46 mujeres (22,8%), por VPH 18 en 19 mujeres (9,4%) por otros genotipos de AR en 99 mujeres (49%) y por genotipos de BR en 108 mujeres (53,4%). Por el contrario, 65 mujeres (32,1%) siempre obtuvieron resultados negativos en los test de VPH. La prevalencia de período de infección anal por cualquier genotipo de VPH fue del 67,8%, y la de infección por VPH-AR fue del 57,9%. Estos resultados se ilustran en el [gráfico 18](#) en comparación con los obtenidos en la cohorte de mujeres VIH negativas.

Un total de 89 mujeres (44%) no desarrollaron patología en ningún momento del seguimiento. Por el contrario, en algún punto del estudio 103 mujeres (51%) presentaron L-SIL, 41 mujeres (20,3%) presentaron H-SIL y 4 mujeres (2%) presentaron un carcinoma anal. En el [gráfico 19](#) se pueden visualizar estos resultados en comparación con los obtenidos en la cohorte de mujeres VIH negativas.

Considerando el grado más severo de patología diagnosticada en cada paciente, se detectó L-SIL en 70 mujeres (34,6%), H-SIL en 39 mujeres (19,3%), y carcinoma anal en 4 mujeres (2%), mientras que 89 mujeres (44%) siempre obtuvieron resultados de normalidad. Los resultados anteriores se pueden ver representados en el [gráfico 16](#), que se muestra a continuación:

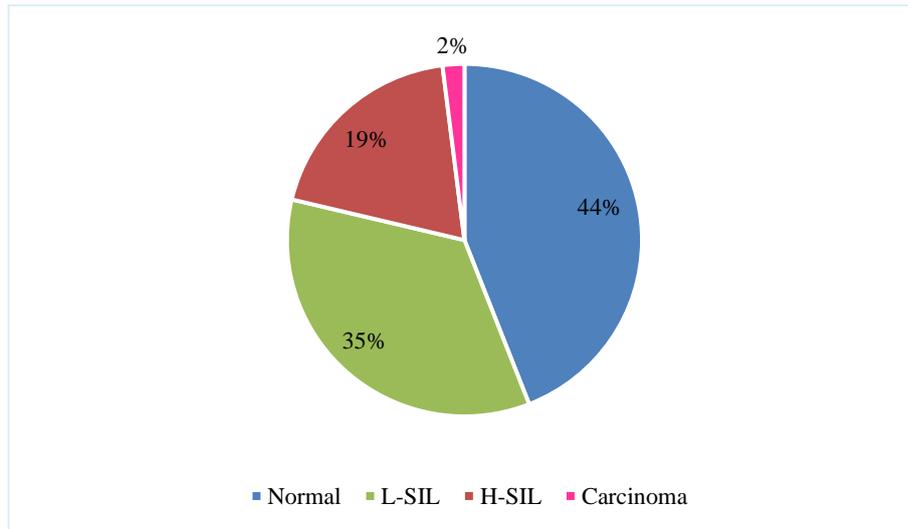


Gráfico 16. Grado más severo de patología anal desarrollada a lo largo del seguimiento en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia. *L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado. Incluye citologías L-SIL y citologías ASC-US asociadas a infección por VPH, H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado. Incluye citologías ASC-H y H-SIL.*

Entre las 39 mujeres con citología anal sugestiva de lesión de alto grado, se confirmó el diagnóstico de H-SIL por histología en 22 mujeres (56,4%), por lo que la prevalencia de período de H-SIL anal histológico fue del 10,9%. En la cohorte de WLWH se detectaron un total de 4 casos de carcinoma anal, uno de los cuales ya se había diagnosticado en el primer control. Por tanto, la prevalencia de período de carcinoma anal fue del 2% en esta cohorte, y la incidencia de cáncer anal, de 15 casos por 1000 personas-año (IC95% 3-43).

Cohorte de mujeres VIH negativas

Resultados en el punto de corte al final del seguimiento

La prevalencia de infección anal por VPH al final del período de seguimiento fue del 75% en las mujeres VIH negativas, y la de infección anal por VPH-AR fue del 56,7%.

Por otro lado, en el momento de finalizar el estudio encontramos una prevalencia de L-SIL y H-SIL citológicos de 25,8% y 10%, respectivamente. Asimismo, la prevalencia de H-SIL anal histológico fue de 4,2%.

Valoración de todos los resultados a lo largo del seguimiento

Considerando todos los resultados obtenidos a lo largo del seguimiento, en algún momento 42 mujeres (35%) presentaron infección anal por VPH 16, 4 mujeres (3,3%) por VPH 18, 69 mujeres (57,5%) por otros genotipos de AR y 67 mujeres (55,8%) por genotipos de BR, mientras que 27 mujeres (22,5%) siempre obtuvieron resultados negativos en los test de VPH. La prevalencia de período de infección anal por VPH-AR fue del 60,8% en esta cohorte. Estos resultados se ilustran en el [gráfico 18](#) en comparación con los obtenidos en la cohorte de WLWH.

Teniendo en cuenta todos los resultados citológicos en global, se detectaron 49 casos (40,8%) de L-SIL anal citológico y 28 casos (23,3%) de H-SIL anal citológico, mientras que 60 mujeres (50%) no presentaron ninguna anomalía citológica durante el seguimiento. Se pueden observar los resultados descritos en el [gráfico 19](#), en comparación con los obtenidos en la cohorte de WLWH.

Si tenemos en cuenta el mayor grado de patología anal desarrollado por cada paciente durante el período de estudio, vemos que en algún momento se detectó L-SIL en 32 mujeres (26,7%) y H-SIL en 28 mujeres (23,3%), mientras que 60 mujeres (50%) siempre obtuvieron citologías anales normales. No se diagnosticó ningún caso de carcinoma anal en la cohorte de mujeres VIH negativas. Los resultados mencionados se ilustran en el siguiente gráfico:

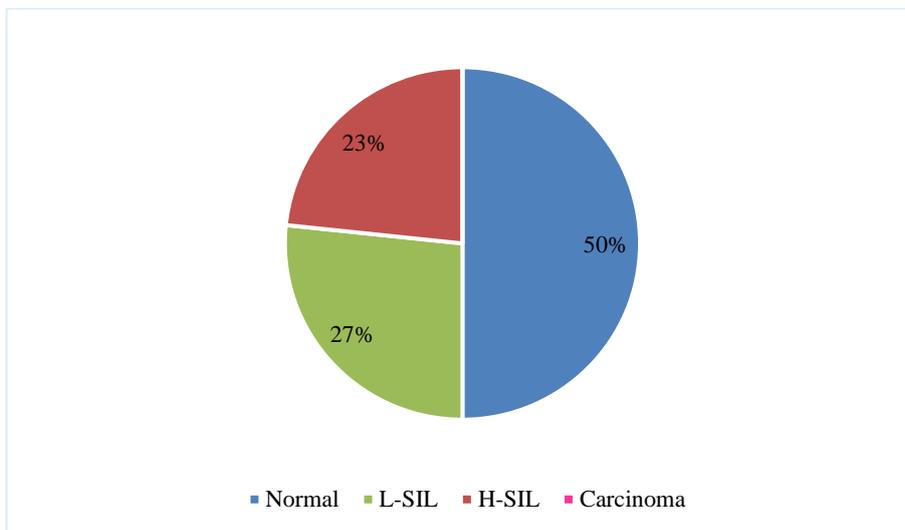


Gráfico 17. Grado más severo de patología anal desarrollada durante el seguimiento en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia. *L-SIL*: lesión intraepitelial de bajo grado. Incluye citologías L-SIL y citologías ASC-US asociadas a infección por VPH, *H-SIL*: Lesión intraepitelial de alto grado. Incluye citologías ASC-H y H-SIL.

Entre las 28 mujeres con citología sugestiva de lesión anal de alto grado, se confirmó por histología el diagnóstico de H-SIL en 11 mujeres (39,3%), por lo que la prevalencia de período de H-SIL anal histológico fue del 9,2% en esta cohorte.

Comparación de los resultados de ambas cohortes

Test de VPH a lo largo del seguimiento

Al final del seguimiento, observamos en ambas cohortes prevalencias de período similares de infección por VPH 16, otros genotipos de AR y genotipos de BR. No obstante, sí se observó una mayor prevalencia de período de infección anal por VPH 18 en la cohorte de WLWH ($p=0,024$), tal y como podemos observar en el gráfico 18 y la tabla 11.

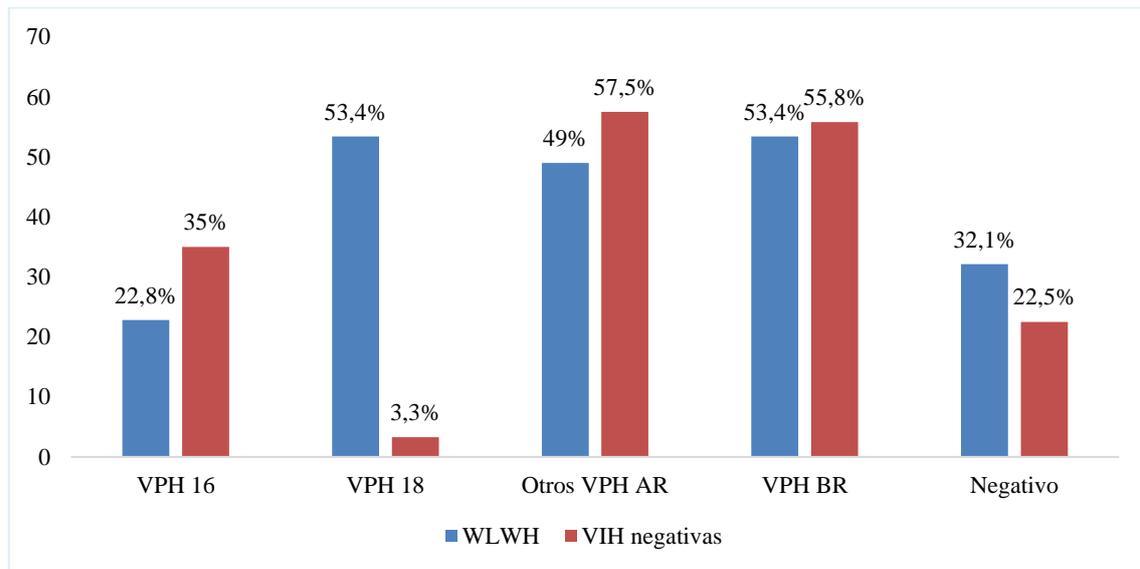


Gráfico 18. Comparación de prevalencia de período de infección por los diferentes genotipos de VPH en ambas cohortes. *Gráfico elaborado con los datos porcentuales. Dado que la mayoría de las mujeres presentaron infección por varios genotipos de VPH, el sumatorio de los porcentajes en cada cohorte es superior al 100%. VPH: Virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo, WLWH: mujeres que conviven con la infección por VIH, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Genotipo de VPH positivo	WLWH N (%)	VIH negativas N (%)	<i>p</i>
Genotipo 16	46 (22,8)	42 (35)	0,123
Genotipo 18	19 (9,4)	4 (3,3)	0,024
Otros genotipos de AR	99 (49)	69 (57,5)	0,734
Genotipos de BR	108 (53,4)	67 (55,8)	0,506
Test VPH negativo	65 (32,1)	27 (22,5)	0,107

Tabla 11. Comparación de ambas cohortes en cuanto a prevalencia de período de infección anal por los diferentes genotipos de VPH. WLWH: mujeres que conviven con el VIH, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, VPH: virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

Patología anal desarrollada a lo largo del seguimiento

La proporción de mujeres que desarrolló cada grado de patología anal fue similar en ambas cohortes, tal y como podemos observar en el gráfico 19, donde se expresa para cada cohorte el porcentaje de mujeres que presentaron cada resultado citológico:

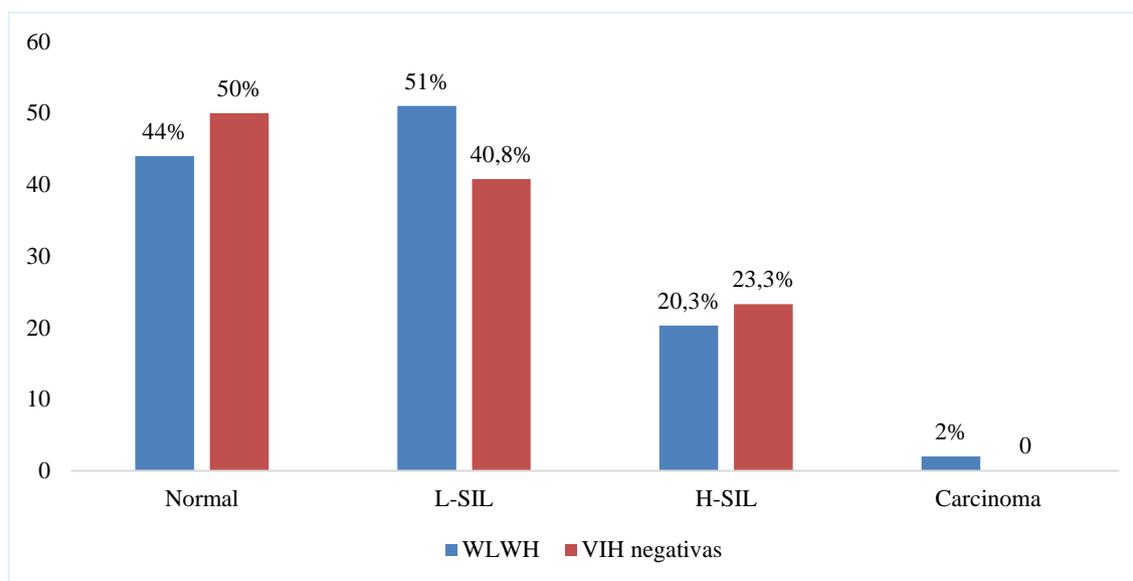


Gráfico 19. Patología anal desarrollada a lo largo del seguimiento en ambas cohortes. Fuente: elaboración propia. *Gráfico elaborado con los datos porcentuales. Dado que algunas de las mujeres tuvieron varias de las alteraciones citológicas descritas, el sumatorio de los porcentajes en cada cohorte es superior al 100%. En el caso de los resultados normales, se incluyen sólo las mujeres que presentaron resultados normales durante todo el seguimiento. L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado. Incluye citologías L-SIL y citologías ASC-US asociadas a infección por VPH, H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado. Incluye citologías ASC-H y H-SIL.

Si realizamos la comparación considerando el mayor grado de patología anal desarrollada por cada paciente, también encontramos cifras similares en ambos grupos. La prevalencia de H-SIL citológico oscila entre el 19,3% y el 23,3%, y la de L-SIL citológico, entre el 26,7% y el 34,6%. Asimismo, aproximadamente la mitad de las mujeres en ambas cohortes (44-50%) presentaron citologías anales normales durante todo el seguimiento.

La prevalencia de período de H-SIL anal histológico también fue similar en ambas cohortes (10,9% en WLWH y 9,2% en las mujeres VIH negativas). Por otro lado, la incidencia de carcinoma anal fue de 15 casos por 1000 personas-año en la cohorte de WLWH, mientras que no se diagnosticó ningún caso de cáncer anal entre las mujeres VIH negativas. No se hallaron diferencias significativas entre ambas cohortes en cuanto a desarrollo de lesiones L-SIL ($p=0,173$), lesiones H-SIL ($p=0,535$) o cáncer anal ($p=0,121$).

En la tabla 12 se exponen las cifras de prevalencia de infección anal por VPH y de anomalías citohistológicas en ambas cohortes a lo largo del estudio.

	WLWH			VIH negativas		
	Preval. Inicio	Preval. Final	Preval. Período	Preval. Inicio	Preval. Final	Preval. Período
Citología anormal	51	52,5	55,9	50,8	43,3	50
Infección anal VPH	60,4	66,3	67,8	69,2	75	77,5
Infección anal VPH-AR	46	54	57,9	50	56,7	60,8
L-SIL citológico	32,2	37,1	51	30	25,8	40,8
H-SIL citológico	7,9	6,9	20,3	10	10	23,3
H-SIL histológico	6,4	2,4	10,9	9,2	4,2	9,2
Carcinoma	0,5	1	2	-	-	-

Tabla 12. Comparación de prevalencias a lo largo del estudio entre ambas cohortes. *Preval:* prevalencia, *VPH:* virus del papiloma humano, *L-SIL:* lesión intraepitelial de bajo grado, *H-SIL:* lesión intraepitelial de alto grado.

5.6. Análisis de la distribución de genotipos de VPH en función del grado de patología anal desarrollada

Muestra global

Para estudiar qué genotipos de VPH estuvieron asociados a cada grado de patología anal, hemos tenido en cuenta la alteración citológica y/o histológica más severa detectada en cada paciente.

Entre las 149 mujeres que no desarrollaron patología anal durante el estudio, 13 (8,7%) presentaron infección anal por VPH 16, 1 (0,6%) por VPH 18, 33 (22,1%) por otros genotipos de AR y 43 (28,8%) por genotipos de BR, mientras que 90 mujeres (60,4%) no presentaron infección anal por VPH.

Un total de 102 mujeres presentaron L-SIL anal citológico y, entre ellas, se encontraron 31 casos (30,4%) de infección por VPH 16 y 7 casos (6,9%) de infección por VPH 18. Por otro lado, 83 mujeres (81,3%) presentaron infección por otros genotipos de AR, 77 mujeres (75,5%) por genotipos de BR, y 2 mujeres (2%) no presentaron infección anal por VPH. De todos los casos de L-SIL anal citológico, 18 (17,6%) estuvieron asociados únicamente a infección anal por genotipos de VPH de BR.

Un total de 67 mujeres presentaron resultados cito/histológicos de lesión H-SIL. Y entre ellas, 40 mujeres (59,7%) presentaron infección por VPH 16, 14 mujeres (20,9%) por VPH 18, 64 mujeres (95,5%) por otros genotipos de AR y 52 mujeres (77,6%) por genotipos de BR. No se identificó ningún caso de citología H-SIL asociada a un test de VPH negativo, pero sí 2 casos (3%) asociados únicamente a infección por genotipos de VPH de BR, que no se confirmaron por histología. De los 33 casos de H-SIL confirmados por histología, 21 (63,6%) estuvieron asociados a VPH 16 y 11 (33,3%) a VPH 18, mientras que 32 (97%) presentaron positividad para otros genotipos de AR y 27 (81,8%), para genotipos de BR.

Se diagnosticó por histología un carcinoma escamoso anal en 4 mujeres, y todas ellas (100%) presentaron infección anal por VPH 16. Además, una mujer (25%) presentó infección por VPH 18, 2 mujeres (50%) por otros genotipos de AR, y 3 mujeres (75%) por genotipos de BR. No se encontró ningún caso de carcinoma anal asociado a un test de VPH negativo, ni tampoco asociado sólo a genotipos de VPH de BR.

Los resultados anteriores se representan en el siguiente gráfico:

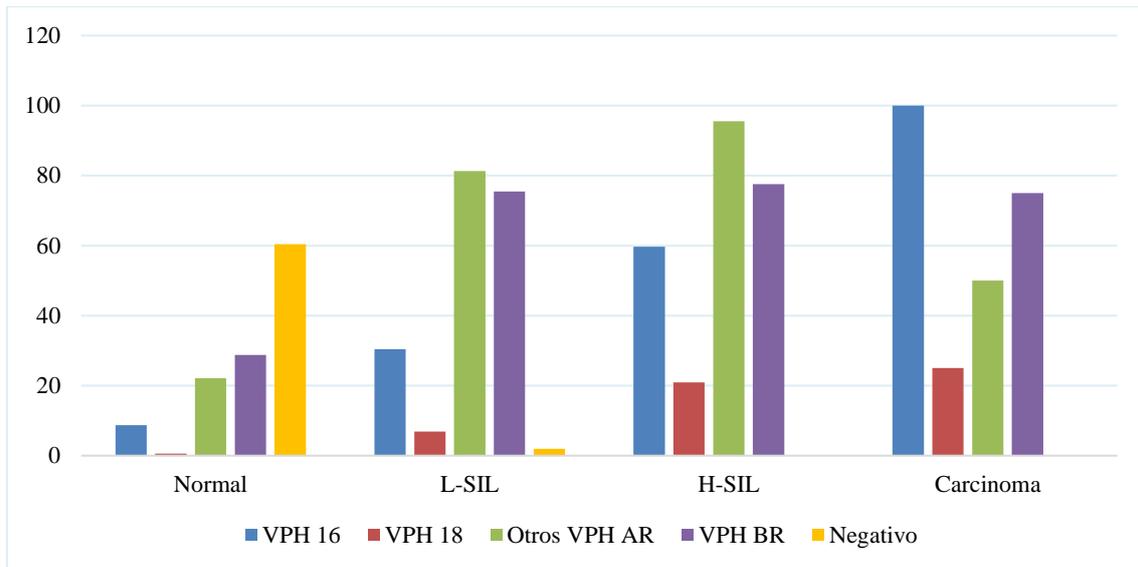


Gráfico 20. Distribución de genotipos de VPH en función del grado más severo de patología anal desarrollada en la muestra global. Fuente: elaboración propia. *Gráfico elaborado usando los datos porcentuales. L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado. Incluye citologías L-SIL y citologías ASC-US asociadas a infección por VPH, H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado. Incluye citologías ASC-H y H-SIL. VPH: Virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

Se observó una mayor prevalencia de período de infección por VPH 16 entre las mujeres que habían presentado en algún momento del seguimiento L-SIL anal ($p < 0,001$) o H-SIL+ anal ($p < 0,001$), respecto a aquellas que no habían desarrollado ningún grado de patología.

Cohorte de WLWH

Un total de 89 WLWH no desarrollaron patología anal a lo largo del seguimiento, entre las cuales 3 (3,3%) presentaron infección anal por VPH 16 y 1 (1,1%), infección por VPH 18. Además, 15 mujeres (16,8) presentaron infección por otros genotipos de AR, 21 mujeres (23,6%), por genotipos de BR y 63 mujeres (70,8%) no presentaron infección anal por VPH.

Un total de 70 WLWH presentaron como grado más severo de patología una lesión L-SIL. Entre ellas, 20 mujeres (28,6%) presentaron infección por VPH 16, 7 mujeres (10%) por VPH 18, 58 mujeres (82,8%) por otros genotipos de AR y 52 mujeres (74,3%) por genotipos de BR. Por otro lado, 2 mujeres (2,8%) siempre obtuvieron resultados negativos en los test de VPH.

Se diagnosticó una lesión H-SIL en 39 WLWH, 19 de las cuales (48,7%) presentaron infección anal por VPH 16. Además, 10 mujeres (25,6%) presentaron infección por VPH 18, 38 mujeres (97,4%)

por otros genotipos de AR y 32 mujeres (82%) por genotipos de BR. No hubo ningún caso de lesión H-SIL asociada a test de VPH negativos.

La distribución de genotipos en los casos de carcinoma anal se ha descrito en el apartado anterior. En el siguiente gráfico se ilustran los resultados descritos en la cohorte de WLWH:

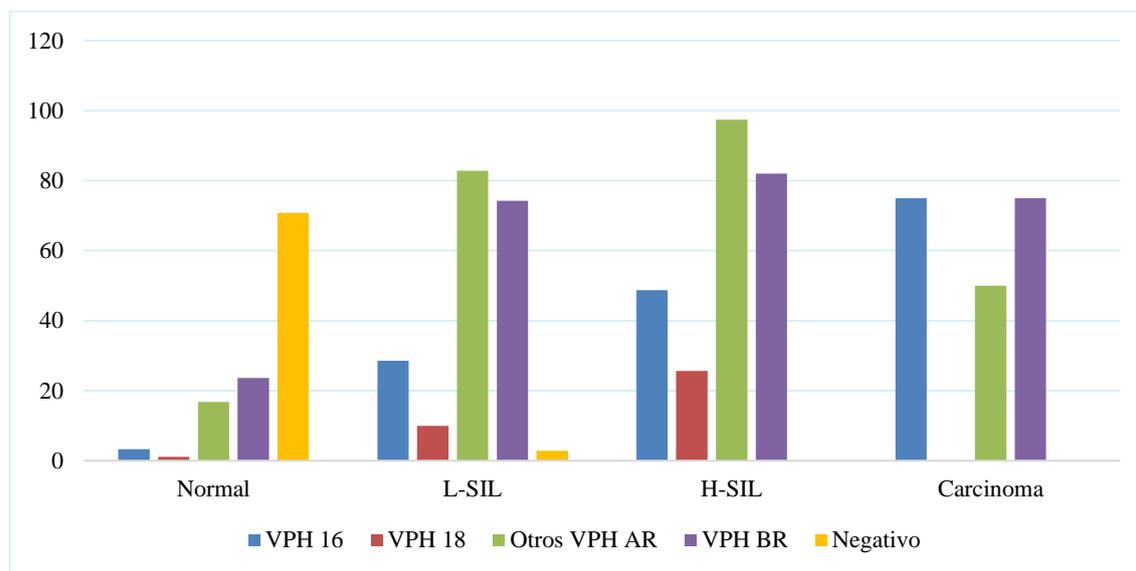


Gráfico 21. Distribución de genotipos de VPH en función del grado más severo de patología anal desarrollada en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia. *Gráfico elaborado usando los datos porcentuales. L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado. Incluye citologías L-SIL y citologías ASC-US asociadas a infección por VPH, H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado. Incluye citologías ASC-H y H-SIL. VPH: Virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

Cohorte de mujeres VIH negativas

Hubo 60 mujeres VIH negativas que presentaron citologías anales normales durante todo el seguimiento. Entre ellas, 10 mujeres (16,7%) presentaron infección anal por VPH 16, 18 mujeres (30%) por otros genotipos de AR, y 22 mujeres (36,7%) por genotipos de BR, mientras que 27 mujeres (45%) siempre presentaron test de VPH negativos.

Un total de 32 mujeres desarrollaron L-SIL anal como grado más severo de patología. Entre ellas, 11 mujeres (34,4%) presentaron infección anal por VPH 16, 25 mujeres (78,1%) por otros genotipos de AR y 25 mujeres (78,1%) por genotipos de BR. No hubo ningún caso de L-SIL anal asociado a test de VPH negativos durante todo el seguimiento, pero sí 7 casos únicamente asociados a infección por genotipos de VPH de BR.

Por último, se halló H-SIL anal cito/histológico en 28 mujeres, de las cuales 21 (75%) habían presentado infección anal por VPH 16. Además, 4 mujeres (14,2%) presentaron infección por VPH 18, 26 mujeres (92,8%) por otros genotipos de AR y 20 mujeres (71,4%) por genotipos de BR. No

se halló ningún caso de H-SIL asociado a test de VPH negativos durante todo el seguimiento, pero sí un caso sólo asociado a infección por VPH de BR, que no se llegó a confirmar por histología. No se diagnosticó ningún carcinoma anal en esta cohorte.

A continuación, se expresan los resultados descritos en forma de gráfico:

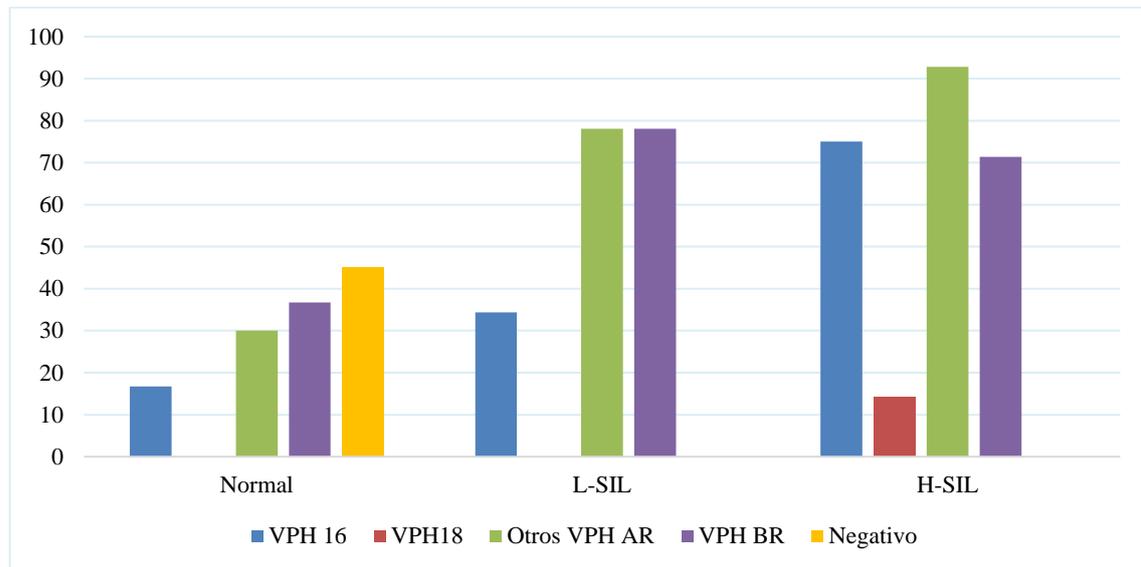


Gráfico 22. Distribución de genotipos de VPH anal en función del grado más severo de patología anal desarrollada durante el seguimiento en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia. *Gráfico elaborado usando los datos porcentuales. L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado. Incluye citologías L-SIL y citologías ASC-US asociadas a infección por VPH, H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado. Incluye citologías ASC-H y H-SIL. VPH: Virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

Comparación de los resultados de ambas cohortes

Al comparar los gráficos de ambas cohortes, podemos observar que en la cohorte de WLWH hay una mayor proporción de mujeres sin patología que presentaron siempre test de VPH anal negativos. Además, en esta cohorte hubo 2 casos de L-SIL asociados a test de VPH negativos durante todo el seguimiento. En cambio, en la cohorte de mujeres VIH negativas, no se observó ningún caso de L-SIL+ no asociado a infección anal por VPH.

En ambas cohortes, a medida que aumenta el grado de patología anal, aumenta la proporción de mujeres con infección anal por cualquier genotipo de AR. No obstante, en la cohorte de WLWHIV vemos una proporción relativamente alta de mujeres con infección anal por VPH 18 y otros genotipos de AR, que desciende en las mujeres que presentaron un carcinoma anal, en quienes predomina la infección por VPH 16. Asimismo, en ambas cohortes se observa una alta prevalencia de infección anal por genotipos de AR no 16 ni 18 y por genotipos de BR en todos los grados de patología.

5.7. Análisis de la evolución de las lesiones L-SIL a lo largo del seguimiento

Muestra global

A lo largo del estudio se detectaron un total de 152 lesiones L-SIL mediante citología, de modo que la prevalencia de período de lesiones L-SIL en las participantes fue del 47,2%.

De las 152 lesiones detectadas, 37 (24,3%) normalizaron de forma espontánea, mientras que 50 (32,9%) progresaron a lesión H-SIL+. En las 65 mujeres restantes (42,8%), se observó una persistencia de la lesión hasta el final del seguimiento. Los resultados anteriores se ilustran en el siguiente gráfico:

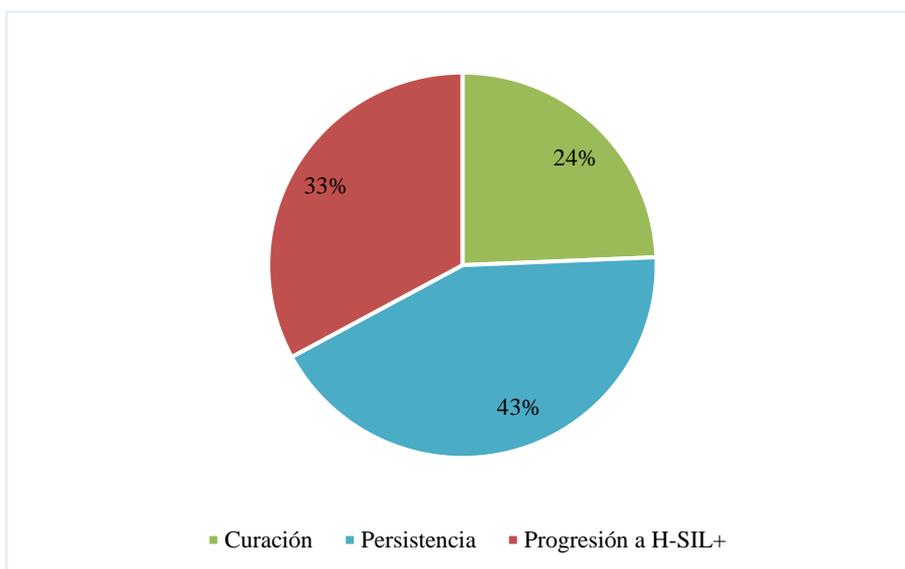


Gráfico 23. Evolución de las lesiones L-SIL a lo largo del seguimiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia. *L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, H-SIL+: lesión intraepitelial de alto grado o carcinoma anal.*

Cohorte de WLWH

En la cohorte de WLWH, se detectaron 103 casos de L-SIL anal citológico, de modo que la prevalencia de período de L-SIL anal citológico fue del 51% en este grupo. En 24 de ellas (23,3%) se observó una curación espontánea, mientras que hubo 33 casos (32%) de progresión a H-SIL+ y 46 casos (44,7%) de persistencia hasta el final del estudio.

Los resultados descritos se ilustran en el gráfico 24:

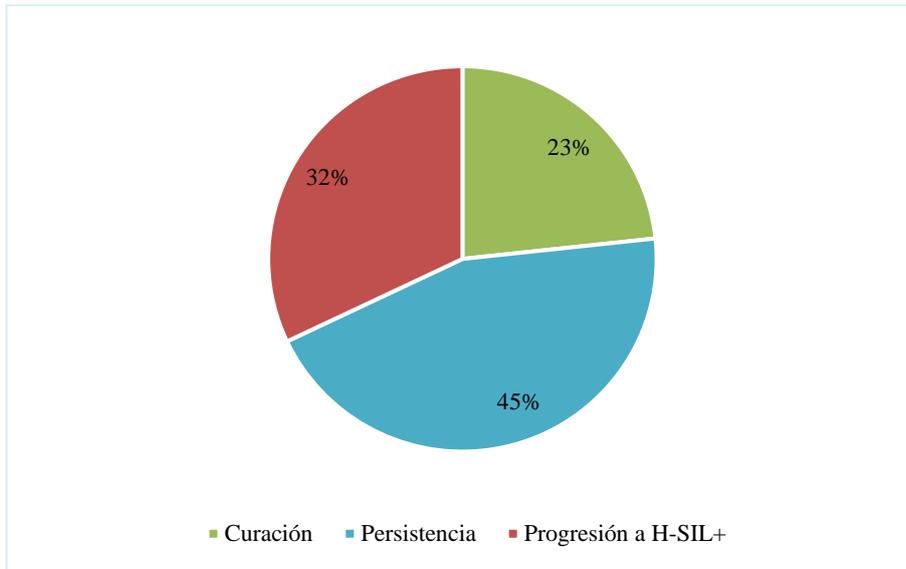


Gráfico 24. Evolución de las lesiones L-SIL a lo largo del seguimiento en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia. *L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, H-SIL+: lesión intraepitelial de alto grado o carcinoma anal.*

Cohorte de mujeres VIH negativas

En la cohorte de mujeres VIH negativas se detectaron un total de 49 casos de L-SIL anal citológico, de modo que la prevalencia de período fue del 40,8%. A lo largo del seguimiento, se observó normalización de la citología en 13 casos (26,5%), progresión a un resultado H-SIL+ en 17 casos (34,7%) y persistencia del resultado L-SIL en 19 mujeres (38,8%). La evolución descrita se expresa en el siguiente gráfico:

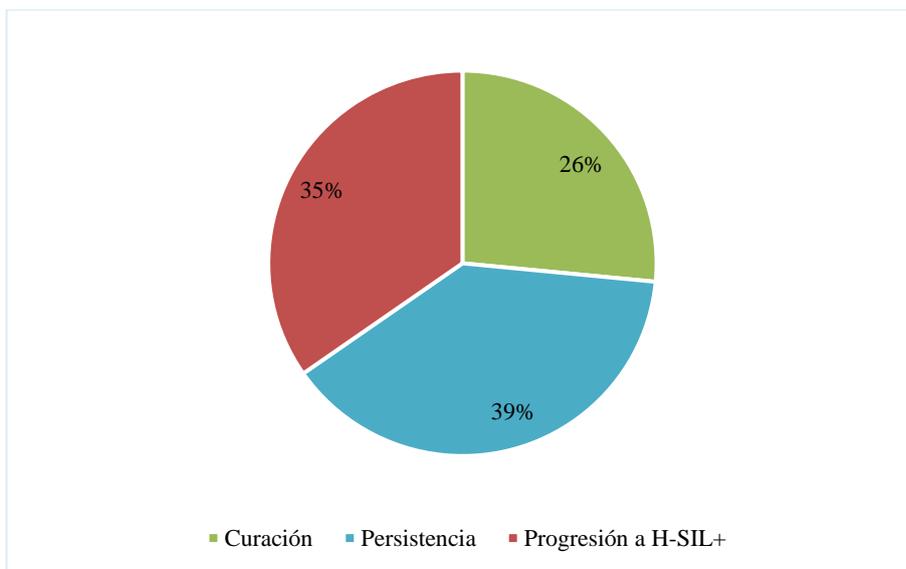


Gráfico 25. Evolución de las lesiones L-SIL a lo largo del seguimiento en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia. *L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, H-SIL+: lesión intraepitelial de alto grado o carcinoma anal.*

Comparación de los resultados de ambas cohortes

La prevalencia de período de L-SIL anal citológico fue similar en ambas cohortes (51% versus 40,8%, $p=0,173$), y no se hallaron diferencias entre cohortes en cuanto a la evolución de las lesiones L-SIL ($p=0,465$). De hecho, podemos observar en ambos grupos porcentajes similares de regresión, progresión a H-SIL+ y persistencia de las lesiones de bajo grado.

5.8. Análisis de la evolución de las lesiones H-SIL a lo largo del seguimiento

Muestra global

Evolución de las lesiones H-SIL confirmadas por histología

Hubo un total de 33 mujeres con lesión H-SIL confirmada por histología, 30 de las cuales (90,9%) recibieron tratamiento de la lesión. El tratamiento fue electrocoagulación en 12 mujeres (36,4%), exéresis en 5 mujeres (15,1%) y vaporización láser en 3 mujeres (9%). Las 12 mujeres restantes (36,4%) requirieron de la combinación de varios tratamientos, ya sea porque presentaban lesiones más extensas, en localización anal y perianal de forma simultánea, o bien por persistencia lesional tras un primer tratamiento.

Tras el tratamiento observamos regresión de la lesión H-SIL en 13 mujeres (43,3%), lo que incluiría la curación o la desescalada a una lesión L-SIL. Por otro lado, observamos persistencia de la lesión H-SIL en 14 mujeres (46,7%), y progresión a cáncer anal en una mujer (3,3%). Dos de las pacientes tratadas no completaron el seguimiento posterior porque fallecieron por otras causas. En el siguiente gráfico se ilustra la evolución de las lesiones H-SIL tras el tratamiento en la muestra global:

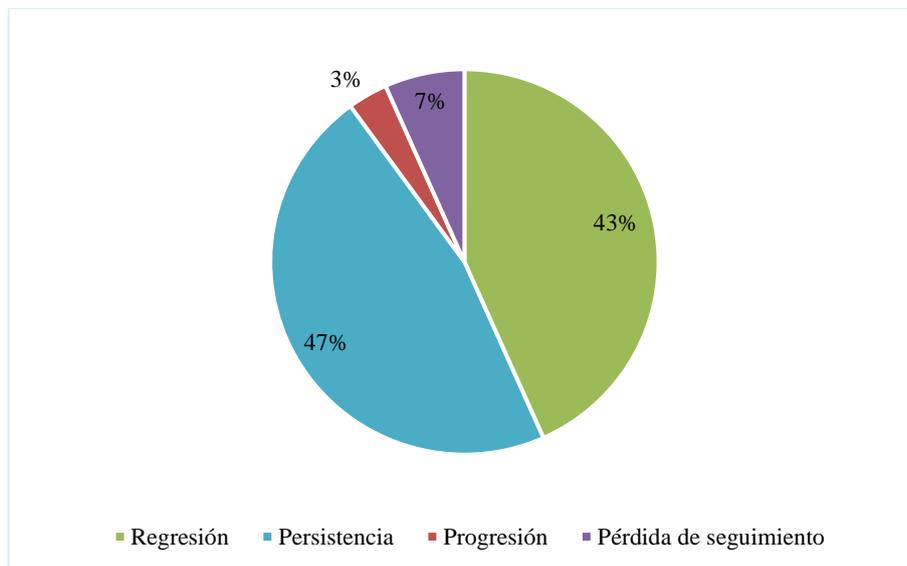


Gráfico 26. Evolución de las lesiones H-SIL histológicas tras el tratamiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia. *H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado.*

A pesar de que en nuestro protocolo estaba contemplado realizar tratamiento de todas las lesiones H-SIL confirmadas por histología, hubo 3 pacientes con H-SIL histológico que no recibieron tratamiento. Por un lado, dos de ellas no se trataron porque no asistieron a la siguiente visita

programada y, cuando reanudaron el seguimiento, la citología anal no orientaba a lesión H-SIL y no se identificó la lesión por AAR. En estas dos mujeres (el 66,7% de los H-SIL histológicos no tratados) se observó una regresión espontánea de la lesión. Por otro lado, la paciente restante presentaba una lesión H-SIL en canal anal que no pudo tratarse completamente debido a una incorrecta preparación intestinal previa al tratamiento con electrocoagulación. En esta paciente (el 33,3% de los H-SIL histológicos no tratados), observamos una progresión a carcinoma anal en el control posterior.

En el siguiente gráfico se expresa la evolución de las lesiones H-SIL confirmadas por histología que no recibieron tratamiento. No obstante, el bajo número de casos hace que la muestra no sea representativa.

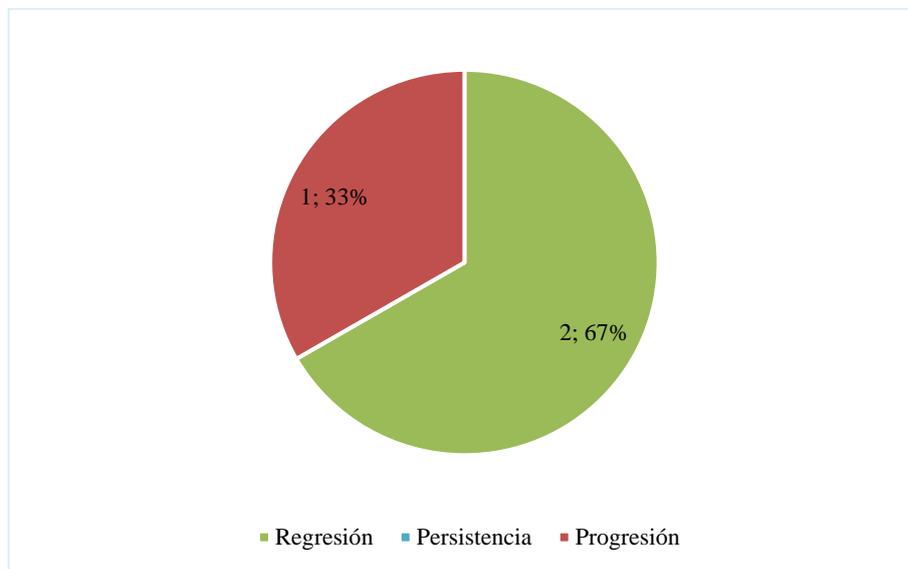


Gráfico 27. Evolución de las lesiones H-SIL histológicas no tratadas en la muestra global. Fuente: elaboración propia. *H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado.*

El objetivo de nuestro estudio no fue determinar si el tratamiento de las lesiones H-SIL podía disminuir su riesgo de progresión a cáncer. Por lo tanto, el protocolo fue tratar todos los casos de H-SIL anal histológico, y el número de mujeres con lesión H-SIL histológica que no recibieron tratamiento es muy bajo. Aun así, se observó una tasa de progresión a cáncer anal significativamente mayor en el grupo de mujeres que no recibieron tratamiento, en comparación con las que sí fueron tratadas ($p=0,016$).

Evolución de las lesiones H-SIL no confirmadas por histología

Un total de 36 mujeres presentaron resultados citológicos sugestivos de H-SIL que no se confirmaron por histología, por lo que no recibieron tratamiento. En 26 de ellas (72,2%) observamos regresión de la lesión, mientras que en las 10 mujeres restantes (27,8%) la lesión persistió hasta el final del seguimiento. No se observó ningún caso de progresión a carcinoma anal entre estas mujeres. La evolución descrita se puede observar en el siguiente gráfico:

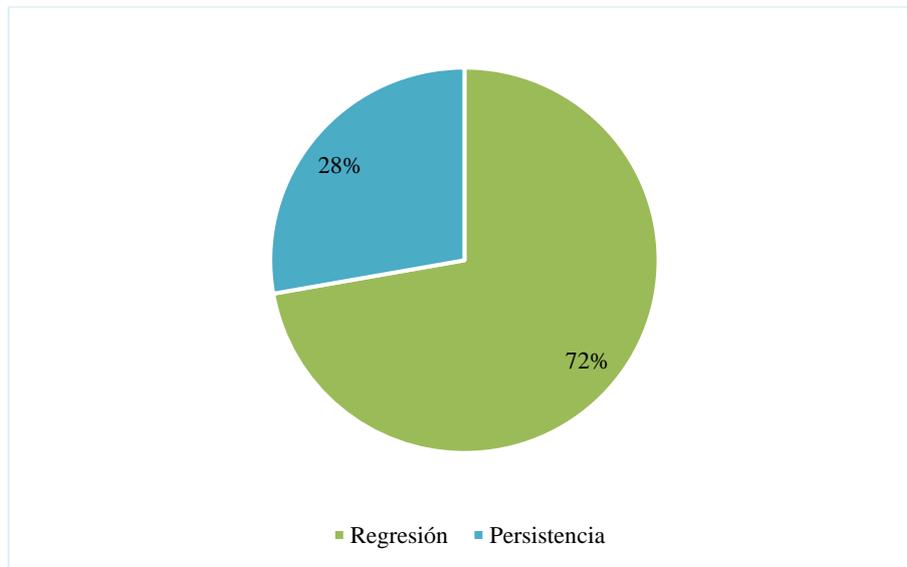


Gráfico 28 Evolución de las lesiones H-SIL no confirmadas por histología en la muestra global. Fuente: elaboración propia. H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado.

Cohorte de WLWH

En la cohorte de WLWH se hallaron 41 casos de H-SIL anal citológico, 22 de los cuales (53,6%) fueron confirmados por histología. Se realizó tratamiento de 19 de los 22 casos de H-SIL histológico (86,4%), tras lo cual se observó regresión de la lesión en 7 mujeres, persistencia en 11 mujeres y progresión a carcinoma en 1 mujer. La evolución de los 3 casos que no recibieron tratamiento se ha descrito en el apartado anterior (regresión en 2 mujeres y progresión a carcinoma en 1 mujer).

Hubo 19 mujeres con citología anal sugestiva de lesión H-SIL en las que no se confirmó el diagnóstico por histología. Entre ellas, observamos regresión a un resultado L-SIL o normal en 13 mujeres, y persistencia del resultado H-SIL hasta el final del seguimiento en las 6 mujeres restantes.

En el siguiente gráfico se ilustra la evolución de todos los casos de H-SIL anal citológico hallados en la cohorte de WLWH:

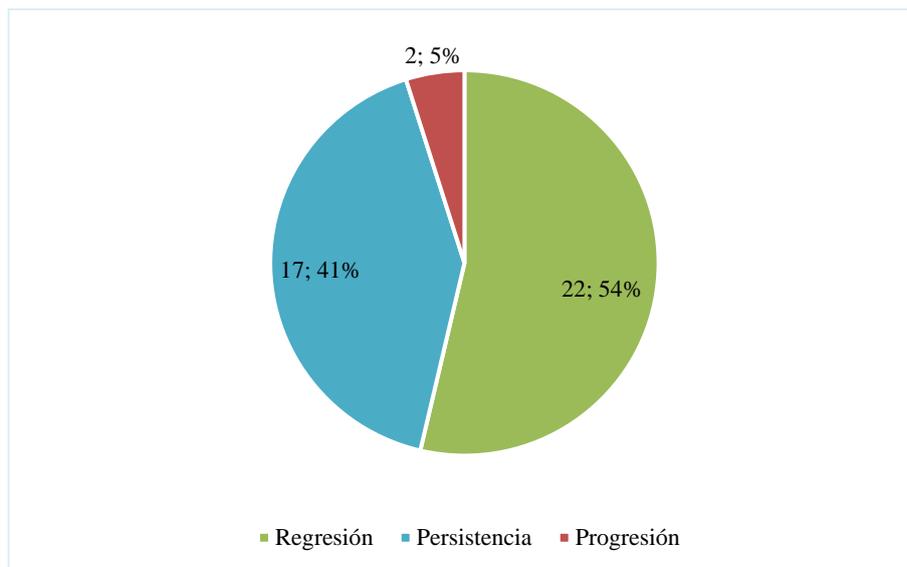


Gráfico 29. Evolución de las lesiones H-SIL citológicas en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia. *Se incluyen todos los casos de H-SIL citológico. H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado. WLWH: mujeres que conviven con la infección por VIH.

En resumen, se observó progresión a carcinoma anal en 2 WLWH con H-SIL anal histológico, una de las cuales había recibido tratamiento de la lesión. En esta cohorte, progresaron a carcinoma un 5% de todas las lesiones H-SIL citológicas, y un 9% de las lesiones H-SIL confirmadas por histología. No se encontraron diferencias significativas en la evolución de las lesiones tratadas respecto a las no tratadas ($p=0,077$) al incluir en el análisis sólo a las pacientes de la cohorte de WLWH.

Cohorte de mujeres VIH negativas

Se detectaron 28 casos de H-SIL anal citológico en la cohorte de mujeres VIH negativas. Se confirmó el diagnóstico por histología en 11 de estas mujeres (39,3%), y todas ellas recibieron tratamiento. Entre las lesiones tratadas observamos una regresión o curación en 6 casos, y una persistencia en los 5 casos restantes. Se realizó seguimiento de las 17 mujeres en las que no se confirmó el diagnóstico de H-SIL por histología, y observamos regresión de la lesión en 13 de ellas, y persistencia de la misma en las 4 mujeres restantes. En el grupo de mujeres VIH negativas no hubo ningún caso de progresión de H-SIL a carcinoma durante el período de estudio, y no se observaron diferencias significativas entre las lesiones tratadas y las que no recibieron tratamiento ($p= 0,075$).

En el siguiente gráfico se ilustran los anteriores resultados:

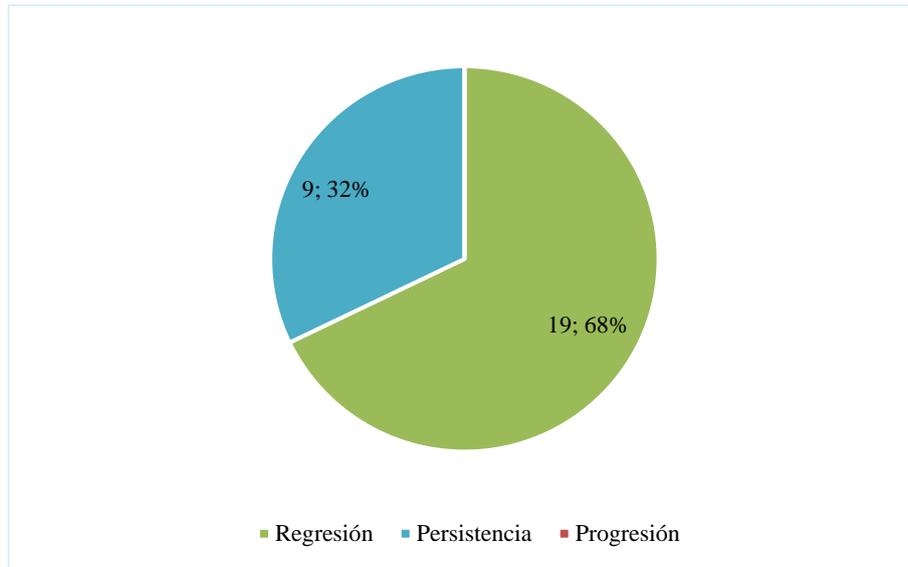


Gráfico 30. Evolución de las lesiones H-SIL citológicas en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia. *Se incluyen todos los casos de H-SIL citológico. H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Comparación de los resultados de ambas cohortes

No se observaron diferencias significativas entre ambas cohortes respecto a la evolución de las lesiones H-SIL, ni en las lesiones tratadas ($p=0,856$), ni en las que no recibieron tratamiento ($p=0,308$).

Análisis de los casos de carcinoma anal en la muestra global

A lo largo del estudio, se diagnosticaron 4 casos de cáncer anal o perianal, 2 de los cuales fueron progresiones de una lesión H-SIL previamente confirmada por histología. Uno de estos dos casos de progresión, se dio en una paciente que había recibido múltiples tratamientos con exéresis y láser por lesiones H-SIL vulvares y perianales recidivantes, que acabó presentando un carcinoma escamoso a nivel perianal. El otro caso ocurrió en una mujer en la que no se pudo completar el tratamiento de una lesión en canal anal debido a una preparación intestinal inadecuada, tal como se ha descrito anteriormente.

Por otro lado, hubo 2 casos de carcinoma anal sin diagnóstico histológico previo de lesión H-SIL. Uno de ellos fue diagnosticado en la primera visita en nuestra unidad, mientras que el otro se dio en una paciente que consultó por una masa anal, y que el año anterior había presentado una citología anal con resultado ASC-US e infección por VPH 16 y otros genotipos de AR, así como una AAR normal.

Resultados

Los 4 casos de carcinoma anal diagnosticados se dieron en mujeres que convivían con el VIH, ninguna de las cuales había presentado niveles nadir de linfocitos T CD₄ <200 células/μL. No obstante, una de ellas había desarrollado el SIDA, dado que había presentado una leuco-encefalopatía multifocal progresiva, un evento definitorio de este síndrome.

5.9. Comparativa de patología anal desarrollada según los factores de riesgo para cáncer anal

Muestra global

En este apartado analizaremos el grado de patología anal desarrollado en función de los factores de riesgo para cáncer anal. Para ello, se va a tener en cuenta el resultado citológico de mayor gravedad que ha presentado cada paciente a lo largo del seguimiento. Se considerarán como lesiones H-SIL las citologías con resultado ASC-H o H-SIL, y como lesiones L-SIL las citologías con resultado L-SIL o ASC-US asociadas a infección anal por VPH. Reportaremos, asimismo, la prevalencia de H-SIL anal citológico al inicio y al final del estudio en cada subgrupo de mujeres.

Entre las 74 mujeres con antecedente H-SIL o cáncer de vulva se diagnosticaron un caso de carcinoma (1,3%), 28 casos de H-SIL (37,8%) y 26 casos de L-SIL (35,1%), mientras que 19 mujeres (25,7%) no desarrollaron patología anal a lo largo del período de estudio. La prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 27% al inicio del estudio y del 10,8% al final del seguimiento.

Se incluyeron 133 mujeres con antecedente de H-SIL o cáncer de cérvix, entre las cuales se hallaron 2 casos de carcinoma anal (1,5%), 34 casos de H-SIL (25,6%), 48 casos de L-SIL (36,1%) y 49 casos sin patología (36,8%). La prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 18% al inicio del estudio y del 10,5% al final.

Un total de 36 participantes tenían antecedentes de verrugas anogenitales, 15 de las cuales (41,7%) presentaron una lesión H-SIL anal. Por otro lado, 13 mujeres (36,1%) presentaron una lesión L-SIL, mientras que 8 mujeres (22,2%) no desarrollaron patología anal durante el seguimiento. La prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 19,4% al inicio del estudio y del 16,7% al final.

Entre las 21 mujeres que recibían tratamiento inmunosupresor, 10 (47,6%) presentaron lesión H-SIL, 4 (19%) presentaron lesión L-SIL y 7 (33,3%) no desarrollaron patología anal. La prevalencia de H-SIL anal citológico al inicio y al final del estudio fue del 28,6% y 23,8%, respectivamente.

Por último, se incluyeron 110 mujeres que sólo tenían la infección por VIH como factor de riesgo. Entre ellas, encontramos 1 caso de carcinoma anal (0,9%), 12 casos de H-SIL (10,9%), 29 casos de L-SIL (26,4%) y 68 casos de normalidad citológica (61,8%). La prevalencia de H-SIL citológico fue de 5,4% al inicio del estudio, y de 6,4% al final del seguimiento.

En el gráfico 31 se expresan los resultados descritos:

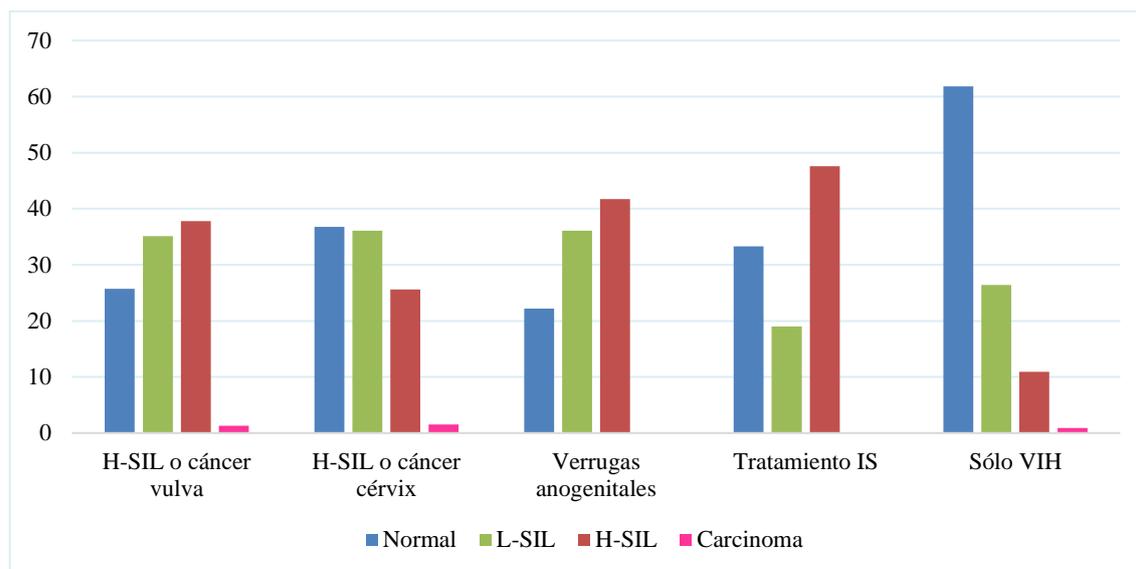


Gráfico 31. Grado de patología anal desarrollada en función de los factores de riesgo en la muestra global. Fuente: elaboración propia. *Gráfico realizado con los valores porcentuales. H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado. IS: inmunosupresor, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado.

Cohorte de WLWH

En las siguientes líneas, evaluaremos el mayor grado de alteración citológica observada según los factores de riesgo en la cohorte de WLWH.

La patología desarrollada por las 110 WLWH que no presentaban otros factores de riesgo se ha descrito en el apartado anterior. Se confirmó por histología el diagnóstico en 3 de los 12 casos de H-SIL anal citológico (25%).

Un total de 34 WLWH presentaban antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva, de las cuales 1 (2,9%) desarrolló un cáncer anal, 17 (50%) una lesión H-SIL y 13 (38,2%) una lesión L-SIL, mientras que 3 (8,8%) no desarrollaron patología. Se confirmó por histología el diagnóstico de H-SIL anal en 13 de los 17 casos de H-SIL citológico (76,5%). La prevalencia de H-SIL anal citológico fue de 11,8% al inicio del estudio, y de 5,9% al final del seguimiento.

Entre las 69 mujeres con antecedentes de H-SIL o cáncer de cérvix hallamos 2 casos (2,9%) de carcinoma, 21 casos (30,4%) de H-SIL, 31 casos (44,9%) de L-SIL y 15 casos (21,7%) sin patología. Se confirmó el diagnóstico por histología en 12 de los 21 casos de H-SIL anal citológico (57,1%). La prevalencia de H-SIL anal citológico al inicio y al final del estudio fue de 11,6% y 8,7%, respectivamente.

Se incluyeron 11 mujeres con historia de verrugas anogenitales, entre las cuales se diagnosticaron 3 casos (27,3%) de H-SIL, 5 casos (45,4%) de L-SIL y 3 casos (27,3%) sin patología. En este grupo

de mujeres, todos los casos de H-SIL anal citológico fueron confirmados por histología. La prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 9% tanto al inicio, como al final del estudio.

En la cohorte de WLWH había 4 mujeres que recibían tratamiento inmunosupresor, entre las cuales encontramos 1 caso de H-SIL (25%) que no se llegó a confirmar por histología, 1 caso de L-SIL (25%) y 2 casos sin patología (50%). La prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 25% tanto al inicio como al final del estudio.

En el siguiente gráfico se expresan los resultados descritos:

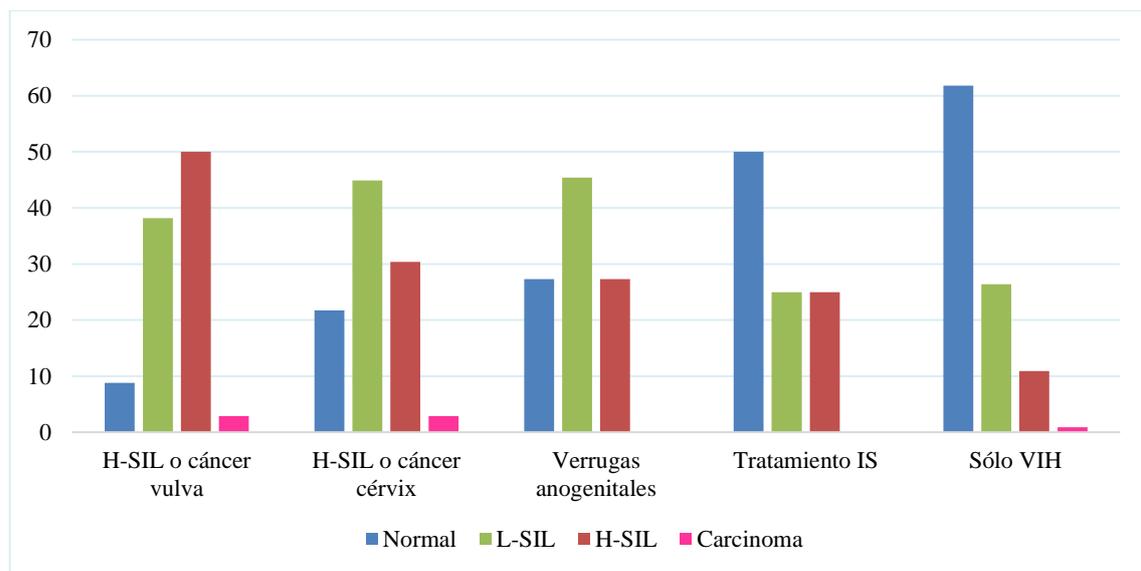


Gráfico 32. Grado de patología anal desarrollada en función de los factores de riesgo en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia. *Gráfico realizado con los valores porcentuales. H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado. IS: inmunosupresor, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado.

Cohorte de mujeres VIH negativas

A continuación, describiremos el mayor grado de alteración citológica observada según los factores de riesgo en la cohorte de mujeres VIH negativas.

Entre las 40 mujeres con antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva, se diagnosticaron 11 casos (27,5%) de H-SIL y 13 casos (32,5%) de L-SIL, mientras que 16 mujeres (40%) no desarrollaron patología. Se obtuvo confirmación histológica del diagnóstico de H-SIL en 7 de los 11 casos de H-SIL citológico (63,6%). La prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 20% al inicio del estudio y del 15% al final del seguimiento.

Se incluyeron 64 mujeres VIH negativas con antecedentes de H-SIL o cáncer de cérvix. De estas, 13 mujeres (20,3%) presentaron H-SIL, 17 mujeres (26,5%) presentaron L-SIL y 34 mujeres (53,1%)

no desarrollaron patología. Se confirmó el diagnóstico por histología en 5 (38,5%) de los 13 casos de H-SIL anal citológico. La prevalencia de H-SIL anal citológico al inicio y al final del seguimiento fue de 15,6% y 12,5%, respectivamente.

Un total de 25 mujeres tenían historia de verrugas anogenitales en esta cohorte. Entre ellas, 12 mujeres (48%) presentaron H-SIL, 8 mujeres (32%) presentaron L-SIL y 5 mujeres (20%) siempre presentaron citologías normales. Se confirmó por histología el diagnóstico de H-SIL en 6 de las 12 mujeres con H-SIL citológico (50%). La prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 24% al inicio del estudio y del 20% al final del seguimiento.

Por último, entre las 17 mujeres que recibían tratamiento inmunosupresor, encontramos 9 casos (52,9%) de H-SIL y 3 casos (17,6%) de L-SIL, mientras que 5 mujeres (29,4%) no desarrollaron patología. Se confirmó por histología el diagnóstico de H-SIL en 4 de las 9 mujeres con H-SIL citológico (44,4%). La prevalencia de H-SIL anal citológico en estas mujeres al inicio y al final del estudio fue de 29,4% y 23,5%, respectivamente.

En el siguiente gráfico se puede observar, dentro de cada grupo, qué proporción de mujeres presentaron cada grado de patología anal:

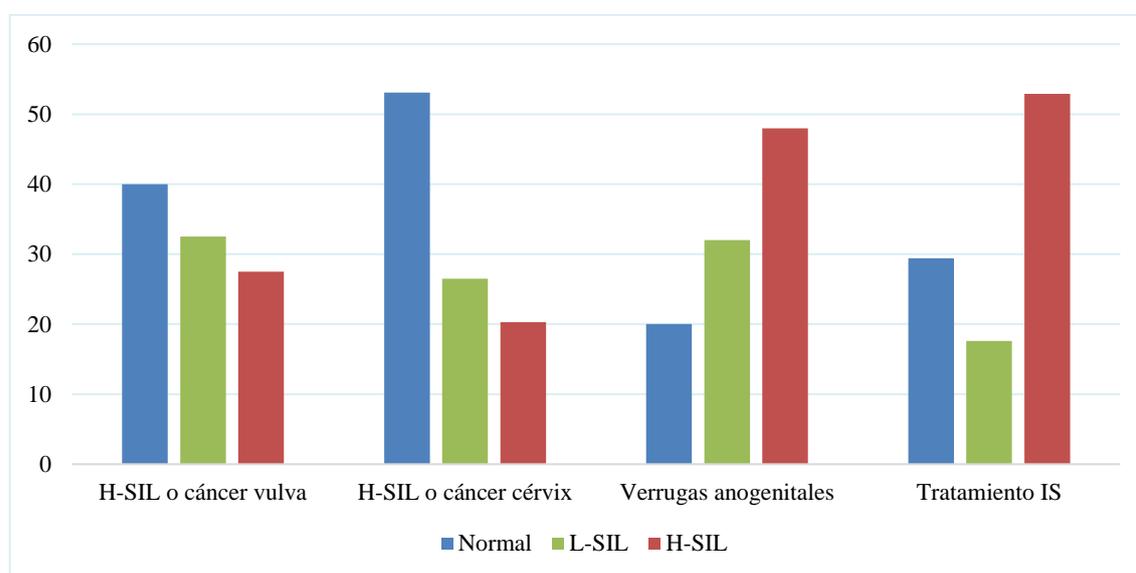


Gráfico 33. Grado de patología anal desarrollada en función de los factores de riesgo en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia. *Gráfico realizado con los valores porcentuales. H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado. IS: inmunosupresor, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado.

Comparación de los resultados de ambas cohortes

En primer lugar, llama la atención que todos los casos de carcinoma anal se produjeron en la cohorte de WLWH. Además, en esta cohorte encontramos la misma proporción de casos de carcinoma en las mujeres con historia de patología cervical (2,9%) y con historia de patología vulvar (2,9%).

En la cohorte de WLWH, la mayor proporción de mujeres con H-SIL anal se observó en aquellas con historia de patología vulvar (50%), mientras que en las mujeres VIH negativas con el mismo antecedente, esta proporción fue más baja (27,5%). En la cohorte de mujeres VIH negativas, los casos de H-SIL se concentraron en las mujeres bajo tratamiento inmunosupresor (52,9%) y con historia de verrugas anogenitales (48%), mientras que en la cohorte de WLWH la proporción de mujeres con estos factores de riesgo que presentaron H-SIL fue más baja (25% y 27,3%, respectivamente).

En la cohorte de WLWH, la proporción de mujeres que presentaron H-SIL fue similar en las mujeres con historia de patología cervical (30,4%), verrugas anogenitales (27,3%) y bajo tratamiento inmunosupresor (25%).

Las WLWH sin otros factores de riesgo fueron las que desarrollaron H-SIL en una menor proporción (10,9%), tanto a nivel global como dentro de la cohorte de WLWH. En la cohorte de mujeres VIH negativas, la menor proporción de H-SIL anal la encontramos en las mujeres con antecedentes de patología cervical (20,3%).

5.10. Distribución de genotipos de VPH según el factor de riesgo de inclusión en el estudio

Muestra global

Se incluyeron 74 mujeres con antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva, de las cuales 36 (48,6%) presentaron infección por VPH 16 y 11 (14,9%), por VPH 18. Por otro lado, 56 mujeres (75,7%) presentaron infección por otros genotipos de AR y 55 mujeres (75%) por genotipos de BR, mientras que 7 mujeres (9,6%) no presentaron infección anal por VPH a lo largo del seguimiento. La prevalencia de período de infección anal por VPH-AR fue del 75,7% en las mujeres con antecedentes de patología vulvar.

Entre las 133 participantes con antecedentes de H-SIL o cáncer de cérvix, 50 mujeres (37,6%) tuvieron infección por VPH 16, 14 mujeres (10,5%) por VPH 18, 88 mujeres (66,2%) por otros genotipos de AR y 81 mujeres (61%) por genotipos de BR, mientras que 23 mujeres (17,3%) no presentaron infección anal por VPH durante el seguimiento. El 68,4% de mujeres con historia de patología cervical presentaron en algún momento infección anal por VPH-AR.

Treinta-y-seis de las mujeres incluidas tenían historia de verrugas anogenitales, 12 de las cuales (33,3%) presentaron infección anal por VPH 16 y 3 de las cuales (8,3%) presentaron infección por VPH 18. Por otro lado, 28 mujeres (77,8%) tuvieron infección por otros genotipos de AR y 24 mujeres (66,7%), por genotipos de BR, mientras que 4 mujeres (11,1%) presentaron test de VPH negativos durante todo el seguimiento. El 77,8% de las mujeres con historia de verrugas anogenitales presentaron en algún momento infección anal por VPH-AR.

En la muestra global, se incluyeron 21 mujeres que recibían tratamiento inmunosupresor, 10 de las cuales (47,6%) presentaron en algún momento infección anal por VPH 16. Asimismo, 2 mujeres (9,5%) presentaron positividad para VPH 18, 16 mujeres (76,2%) para otros VPH de AR y 13 mujeres (61,9%) para VPH de BR, mientras que 5 mujeres (23,8%) siempre obtuvieron resultados negativos en los test de VPH. La prevalencia de período de infección anal por VPH-AR en este subgrupo de mujeres fue del 76,2%.

Un total de 110 WLWH sólo presentaban la infección por VIH como factor de riesgo. Entre ellas, 9 mujeres (8,1%) tuvieron infección anal por VPH 16, 4 mujeres (3,6%) por VPH 18, 43 mujeres (39,1%) por otros genotipos de AR, 45 mujeres (40,9%) por genotipos de BR y 53 mujeres (48,2%) no presentaron infección anal por VPH. A lo largo del seguimiento, el 40% de las WLWH sin otros factores de riesgo presentaron infección anal por VPH-AR.

Los datos descritos se presentan en el gráfico 34:

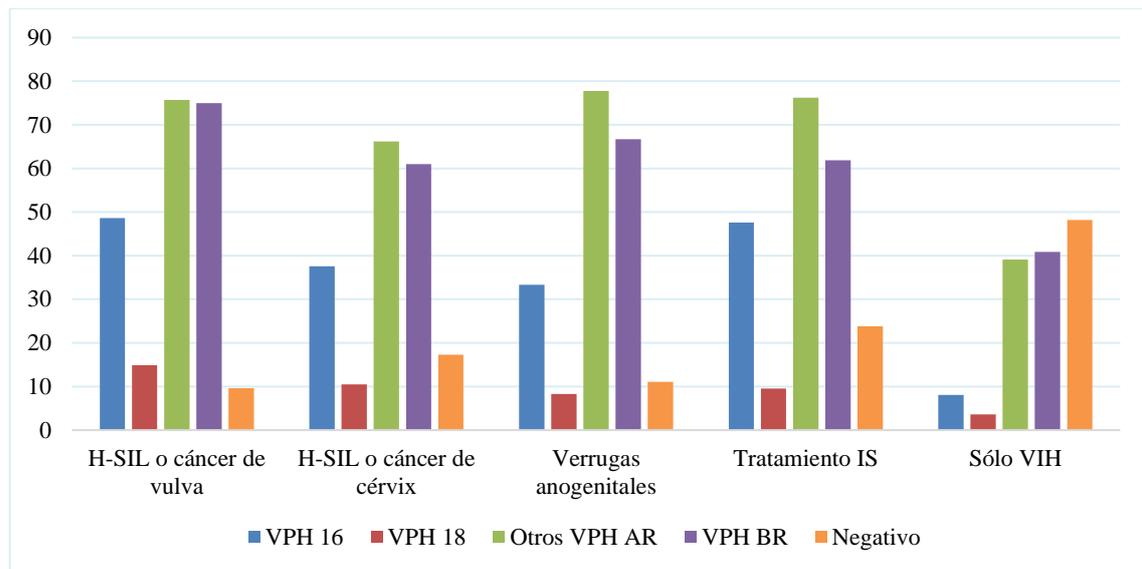


Gráfico 34. Prevalencia de período de infección anal por los diferentes genotipos de VPH en función de los factores de riesgo en la muestra global. Fuente: elaboración propia. *Gráfico realizado con los valores porcentuales de la prevalencia de período. H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado. IS: inmunosupresor, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

En la muestra global, las mujeres con historia de patología vulvar y con historia de patología cervical presentaron un mayor riesgo de infección por VPH 16 ($p < 0,001$ y $p = 0,001$, respectivamente), VPH 18 ($p = 0,003$ y $p = 0,048$, respectivamente) y otros genotipos de AR ($p < 0,001$ y $p = 0,003$, respectivamente). Por otro lado, una mayor proporción de mujeres con historia de verrugas anogenitales presentaron infección anal por genotipos de VPH-AR no 16 ni 18 ($p = 0,006$).

Cohorte de WLWH

La distribución de genotipos de VPH en las mujeres que únicamente presentaban la infección por VIH como factor de riesgo ya se ha comentado en el apartado anterior.

En la cohorte de WLWH, se incluyeron 34 mujeres con antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva. Entre ellas, encontramos infección por VPH 16 en 19 mujeres (55,9%), por VPH 18 en 8 mujeres (23,5%), por otros genotipos de AR en 31 mujeres (91,25%) y por genotipos de BR en 30 mujeres (88,2%). Por el contrario, una mujer (2,9%) presentó resultados negativos en los test de VPH durante todo el seguimiento.

Un total de 69 WLWH tenían antecedentes de H-SIL o cáncer de cérvix y, entre ellas, 28 mujeres (40,6%) presentaron infección anal por VPH 16. Dentro de este grupo, 12 mujeres (17,4%) presentaron infección por VPH 18, 52 mujeres (75,4%) por otros genotipos de AR y 45 mujeres (65,2%) por genotipos de BR, mientras que 9 mujeres (13%) obtuvieron resultados negativos en los test de VPH durante todo el seguimiento.

La cohorte de WLWH incluyó 11 mujeres con antecedentes de verrugas anogenitales, 4 de las cuales (36,4%) presentaron infección anal por VPH 16 y 2 de las cuales (18,2%) presentaron infección por VPH 18. En este grupo, 9 mujeres (81,8%) presentaron infección por otros genotipos de VPH-AR y 8 mujeres (72,7%) por genotipos de BR, mientras que en una mujer (9%) no se detectó infección anal por VPH en ningún momento del estudio.

De las 4 mujeres de la cohorte que recibían tratamiento inmunosupresor, 1 (25%) presentó infección anal por VPH 16 y 1 (25%) por VPH 18, mientras que 2 mujeres (50%) tuvieron infección por otros genotipos de AR y 2 más (50%), por genotipos de BR. Por otro lado, 2 mujeres (50%) presentaron test de VPH negativos durante todo el seguimiento.

Los datos descritos para la cohorte de WLWH se expresan en el siguiente gráfico:

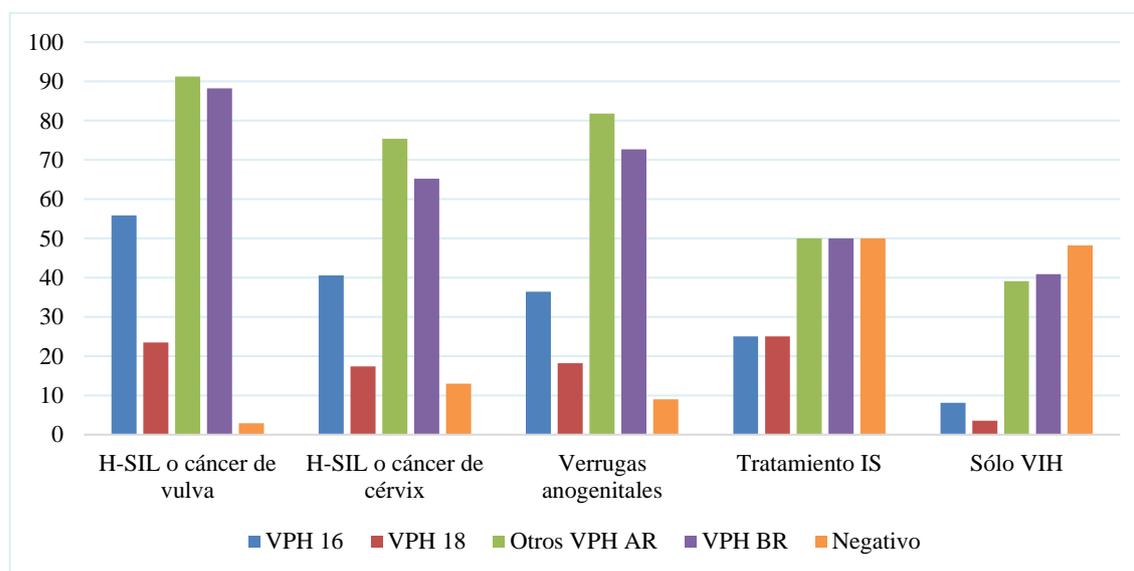


Gráfico 35. Genotipos de VPH anal en función de los factores de riesgo en la cohorte de WLWH. Fuente: elaboración propia. *Gráfico realizado con los valores porcentuales. H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado. IS: inmunosupresor, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

Cohorte de mujeres VIH negativas

La cohorte de mujeres VIH negativas incluyó 40 mujeres con antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva. Entre ellas, encontramos 17 mujeres (42,5%) con infección anal por VPH 16 y 3 mujeres

(7,5%) con infección por VPH 18, mientras que 25 mujeres (62,5%) presentaron infección por otros genotipos de AR y 25 mujeres (62,5%), por genotipos de BR. Un total de 6 mujeres de este grupo (15%) no presentaron infección anal por VPH.

Entre las 64 mujeres con antecedentes de H-SIL o cáncer de cérvix, 22 (34,4%) habían presentado infección anal por VPH 16 y 2 mujeres (3,1%) por VPH 18. Por otro lado, 36 mujeres (56,2%) habían presentado infección por otros genotipos de AR y 36 mujeres (56,2%) por genotipos de BR. Por el contrario, 14 mujeres de este grupo (21,8%) no presentaron infección anal por VPH a lo largo del seguimiento.

Un total de 25 mujeres de la cohorte presentaban antecedentes de verrugas anogenitales y, entre ellas, 8 mujeres (32%) presentaron infección anal por VPH 16 y una (4%) por VPH 18. Asimismo, en 19 mujeres (76%) se detectó infección por otros genotipos de AR y en 16 mujeres (64%) por genotipos de BR, mientras que en 3 mujeres (12%) no se detectó infección anal por VPH durante el período de estudio.

Se incluyeron 17 mujeres que recibían tratamiento inmunosupresor, y en 9 de ellas (52,9%) se detectó infección anal por VPH 16. En una mujer (5,9%) se detectó infección por VPH 18, en 14 mujeres (82,3%) por otros genotipos de AR y en 11 mujeres (64,7) por genotipos de BR, mientras que 3 mujeres (17,6%) no presentaron infección anal por VPH.

En el gráfico 36 se ilustran los resultados descritos:

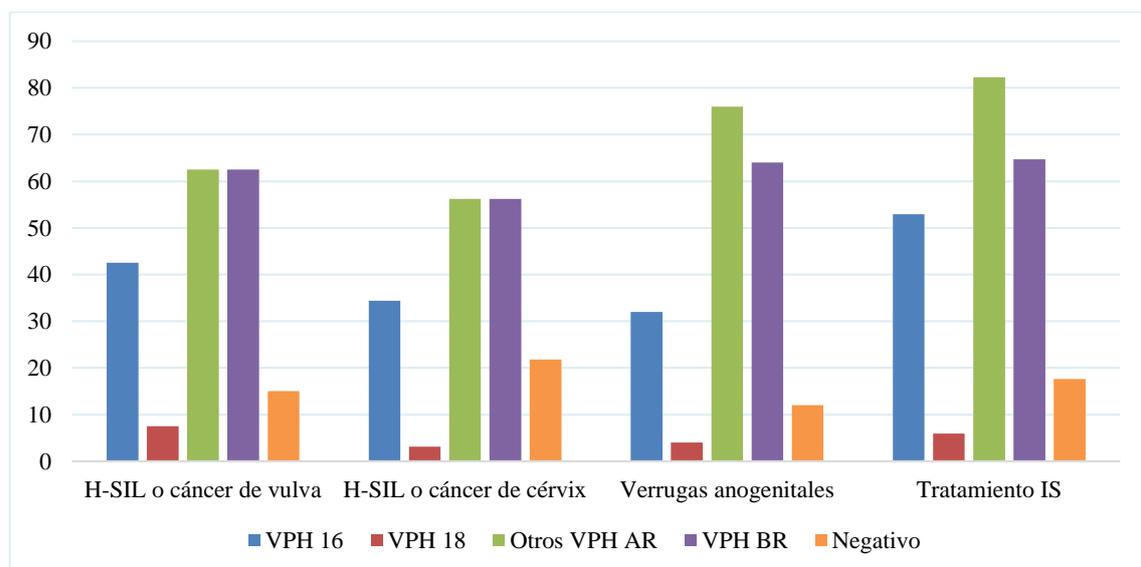


Gráfico 36. Genotipos de VPH anal en función de factores de riesgo en la cohorte de mujeres VIH negativas. Fuente: elaboración propia. *Gráfico realizado con los valores porcentuales. H-SIL: Lesión intraepitelial de alto grado. IS: inmunosupresor, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

Comparación de los resultados de ambas cohortes

Como podemos observar en los [gráficos 35 y 36](#), en la cohorte de WLWH el grupo con mayor prevalencia de infección anal por VPH 16 fueron las mujeres con historia de patología vulvar (55,9%), mientras que en la cohorte de mujeres VIH negativas, fueron las mujeres bajo tratamiento inmunosupresor (52,9%). Estos grupos con una mayor prevalencia de infección anal por VPH 16, además, coinciden con los grupos que presentaron una mayor prevalencia de H-SIL anal en ambas cohortes, tal y como hemos visto en el apartado anterior.

En la cohorte de mujeres VIH negativas, la prevalencia de infección por VPH 16 y VPH 18 fue bastante similar en todos los subgrupos de mujeres, pero en la cohorte de WLWH sí observamos ciertas diferencias. Entre ellas, destaca que en las WLWH sin otros factores de riesgo se encuentra la prevalencia más baja de infección anal por genotipos de AR de VPH (40%) y de infección por VPH 16 (8,1%), y es también en este subgrupo de mujeres donde encontramos la mayor proporción de mujeres que presentaron test de VPH negativos durante todo el seguimiento (48,2%) y donde se halló una prevalencia más baja de H-SIL anal (10,9%), tal y como se describió en el apartado anterior.

Por otro lado, todos los grupos de mujeres muestran prevalencias de período altas para la infección anal por genotipos de VPH-BR y por genotipos de AR no 16 ni 18. Aun así, llama la atención que, en la cohorte de WLWH, la prevalencia de estas infecciones es más alta en las mujeres con historia de patología cervical o vulvar y en aquellas con antecedentes de verrugas anogenitales, mientras que en la cohorte de mujeres VIH negativas la prevalencia más alta de estas infecciones la encontramos en mujeres con historia de verrugas anogenitales y en aquellas que reciben tratamiento inmunosupresor.

5.11. Análisis de factores de riesgo para el desarrollo de H-SIL+ anal

Muestra global

Para identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de H-SIL+ anal, se realizó inicialmente un análisis univariado y, posteriormente, un análisis multivariado.

En el análisis univariado de la muestra global se encontró una asociación estadística para los siguientes factores: edad, antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva, historia de verrugas anogenitales, tratamiento inmunosupresor e infección anal por VPH 16, VPH 18, otros genotipos de AR y genotipos de BR. Los resultados de este análisis se muestran en la tabla 13, y se marcan en negrita los valores de *p* que alcanzaron la significación estadística.

Factor de riesgo	OR (IC95%)	<i>p</i>
Edad (años)	0,96 (0,93-0,99)	0,007
Infección por VIH	0,84 (0,48-1,47)	0,535
Tabaquismo activo	0,99 (0,98 – 1,00)	0,402
Práctica de sexo anal receptivo	1,00 (0,99-1,00)	0,814
Vacunación frente al VPH	0,99 (0,98-1,00)	0,245
Antecedente de H-SIL o cáncer de vulva	3,68 (2,04 – 6,64)	<0,001
Antecedente de H-SIL o cáncer de cérvix	1,68 (0,97-2,92)	0,064
Antecedente de verrugas anogenitales	3,44 (1,66-7,14)	0,001
Tratamiento inmunosupresor	1,92 (2,70-10,2)	0,034
Infección anal por VPH 16	6,56 (3,59-12,0)	<0,001
Infección anal por VPH 18	3,23 (1,08-9,68)	0,036
Infección anal por otros VPH de AR	3,88 (2,19-6,86)	<0,001
Infección anal por genotipos de BR de VPH	2,39 (1,37-4,17)	0,002

Tabla 13. Análisis univariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la muestra global. OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo, VPH: virus del papiloma humano.

En el análisis multivariado se incluyeron las variables que se vieron asociadas al H-SIL+ anal en el análisis univariado y algunas otras que consideramos que podían estar asociadas a H-SIL+ anal o constituir factores de confusión. En este análisis, se encontró una asociación estadística con la infección anal por VPH 16 y por otros genotipos de AR, así como con la historia de verrugas anogenitales y de H-SIL o cáncer de vulva. En la tabla 14 se pueden observar los valores de OR y *p* correspondientes para estas variables.

Factor de riesgo	OR (IC95%)	p
Antecedente de H-SIL o cáncer de vulva	3,15 (1,61 – 6,18)	0,001
Antecedente de verrugas anogenitales	3,80 (1,60 – 9,00)	0,002
Infección anal por VPH 16	5,23 (2,70-10,2)	<0,001
Infección anal por otros genotipos de AR	3,19 (1,70-5,95)	<0,001

Tabla 14. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la muestra global. OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, VPH: virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado.

Por último, se realizó el análisis multivariado excluyendo la infección por los distintos genotipos de VPH, con el fin de evaluar de manera específica las características clínicas de las pacientes asociadas al desarrollo de H-SIL+ anal. En este análisis, se encontró asociación estadística con la edad y con la historia de verrugas anogenitales, H-SIL o cáncer de vulva y H-SIL o cáncer de cérvix, tal como se observa en la tabla 15.

Factor de riesgo	OR (IC95%)	p
Edad	0,96 (0,93-0,99)	0,012
Antecedente de verrugas anogenitales	7,23 (2,96 – 17,7)	<0,001
Antecedente de H-SIL o cáncer de vulva	4,96 (2,57 – 9,57)	<0,001
Antecedente de H-SIL o cáncer de cérvix	2,45 (1,3 – 4,63)	0,006

Tabla 15. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la muestra global, sin incluir infección por VPH. OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado.

Cohorte de WLWHIV

El análisis univariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de WLWHIV identificó una asociación estadística con el antecedente de H-SIL o cáncer de vulva y de H-SIL o cáncer de cérvix, y para la infección anal por VPH 16, otros genotipos de AR y genotipos de BR. Los resultados mencionados se reportan en la siguiente tabla:

Factor de riesgo	OR (IC95%)	p
Edad (años)	0,97 (0,93-1,00)	0,134
Tabaquismo	0,99 (0,98-1,02)	0,908
Nadir linfocitos CD4 <200 células/ μ l	1,44 (0,74-2,79)	0,284
Antecedente de H-SIL o cáncer de vulva	8,33 (3,67-18,9)	<0,001
Antecedente de H-SIL o cáncer de cérvix	3,42 (1,6 (,5-7,09)	0,001
Antecedente de verrugas anogenitales	1,66 (0,42-6,58)	0,470

Tratamiento inmunosupresor	0,85 (0,16-4,619)	0,852
Práctica de sexo anal receptivo	1,00 (0,99-1,01)	0,354
Infección anal por VPH 16	7 (3,1-15,8)	<0,001
Infección anal por VPH 18	2,64 (0,73-9,52)	0,138
Infección anal por otros genotipos de AR	3,93 (1,89-8,2)	<0,001
Infección anal por genotipos de BR	4,18 (1,96-8,9)	<0,001
Vacunación frente a VPH	0,99 (0,98-1,00)	0,3

Tabla 16 Análisis univariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de WLWHIV. OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, VPH: virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

El análisis multivariado en la cohorte de WLWH mostró asociación estadística con la infección anal por VPH 16, otros genotipos de AR y genotipos de BR, y con la historia de H-SIL o cáncer de vulva, tal como podemos observar en la tabla 17:

Factor de riesgo	OR (IC95%)	p
Antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva	3,01 (1,16-7,76)	0,023
Infección anal por VPH 16	4,84 (1,83-12,9)	0,002
Infección anal por otros genotipos de AR	4,26 (1,85-9,84)	0,001
Infección anal por genotipos de BR	2,54 (1,06-6,10)	0,037

Tabla 17. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de WLWHIV. OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, VPH: virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

El análisis multivariado sin incluir la infección por VPH, únicamente mostró asociación con el antecedente de H-SIL o cáncer de vulva en la cohorte de WLWH. No obstante, el antecedente de H-SIL o cáncer de cérvix quedó cerca de la significación estadística, tal como se observa en la siguiente tabla:

Factor de riesgo	OR (IC95%)	p
Antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva	4,90 (2,09-11,5)	<0,001
Antecedentes de H-SIL o cáncer de cérvix	2,17 (0,98-4,84)	0,057

Tabla 18. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de WLWHIV, sin incluir infección por VPH. OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado.

Cohorte de mujeres VIH negativas

El análisis univariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de mujeres VIH negativas identificó una asociación estadística con la edad, el antecedente de verrugas anogenitales, el tratamiento inmunosupresor, y la infección anal por VPH 16 y otros genotipos de AR. En la tabla 19 se expresan los resultados descritos:

Factor de riesgo	OR (IC95%)	p
Edad	0,95 (0,91-0,99)	0,025
Tabaquismo	0,99 (0,97-1,01)	0,308
Antecedente de verrugas anogenitales	5,34 (2,03-14,1)	0,001
Antecedente de H-SIL o cáncer de vulva	1,40 (0,57-3,46)	0,464
Antecedente de H-SIL o cáncer de cérvix	0,57 (0,24-1,37)	0,206
Tratamiento inmunosupresor	2,26 (1,07-4,75)	0,032
Práctica de sexo anal receptivo	1,00 (0,99-1,01)	0,428
Infección anal por VPH 16	6,32 (2,47 – 16,1)	<0,001
Infección anal por VPH 18	7,75 (0,67-89,1)	0,100
Infección anal por otros genotipos de AR	3,77 (1,53 – 9,33)	0,004
Infección anal por VPH de bajo riesgo	1,08 (0,45-2,61)	0,863
Vacunación frente a VPH	0,99 (0,98-1,00)	0,500

Tabla 19. Análisis univariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de mujeres VIH negativas. OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, VPH: virus del papiloma humano, AR: alto riesgo.

El análisis multivariado en esta cohorte, halló una asociación con el antecedente de verrugas anogenitales y con la infección anal por VPH 16, tal y como se observa en la siguiente tabla:

Factor de riesgo	OR (IC95%)	p
Antecedente de verrugas anogenitales	14,2 (2,84-70,9)	0,001
Infección anal por VPH 16	8,20 (2,29-29,5)	0,001

Tabla 20. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de mujeres VIH negativas. OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, VPH: virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado.

Tras excluir del análisis la infección por VPH, el análisis multivariado mostró una asociación estadística con la historia de verrugas anogenitales y de H-SIL o cáncer de vulva, y con el tratamiento inmunosupresor. En la siguiente tabla se expresan los valores correspondientes de odds ratio y p:

Factor de riesgo	OR (IC95%)	<i>p</i>
Historia de verrugas anogenitales	10,7 (2,73-41,9)	0,001
Antecedentes de H-SIL vulvar	5,32 (1,49-18,9)	0,010
Tratamiento inmunosupresor	2,28 (1,02-5,11)	0,044

Tabla 21. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL+ anal en la cohorte de mujeres VIH negativas, sin incluir infección por VPH. *OR*: odds ratio, *IC*: intervalo de confianza, *H-SIL*: lesión intraepitelial de alto grado.

Comparación de los resultados de ambas cohortes

Los factores de riesgo encontrados para H-SIL y cáncer anal fueron similares en ambas cohortes, siendo la infección anal por VPH 16 y el antecedente de H-SIL vulvar los factores de riesgo compartidos por ambos grupos.

Además, el análisis multivariado en las mujeres VIH negativas mostró una asociación estadística con el antecedente de verrugas anogenitales y el tratamiento inmunosupresor, mientras que en las WLWH se observó asociación con la infección anal por otros genotipos de VPH-AR y por genotipos de BR.

Capítulo 6. Discusión

6.1. Discusión de los resultados obtenidos

Nuestro trabajo es el estudio español con un mayor tamaño muestral hasta la fecha en el estudio de las lesiones SIL anales en las mujeres de riesgo y, además, es el más reciente en comparar WLWH con mujeres VIH negativas.

6.1.1. Análisis descriptivo

En este apartado, analizaremos las diferencias entre ambas cohortes en relación al análisis descriptivo.

En primer lugar, el tiempo de seguimiento fue significativamente mayor en la cohorte de WLWH ($p=0,017$), lo que se explica porque en nuestra unidad realizan seguimiento un gran número de mujeres que conviven con la infección por VIH. Esto facilitó que se reclutara un mayor número de mujeres en esta cohorte y que, en global, se siguieran durante más tiempo. También observamos que una menor proporción de WLWH reportaron haber tenido un nuevo contacto sexual en los últimos 2 años ($p=0,024$), así como la práctica de sexo anal receptivo ($p=0,018$). Esto podría deberse a la percepción de contagiosidad asociada a la infección por VIH por parte de las propias mujeres y de su entorno, lo cual afecta sus patrones de comportamiento sexual. Numerosos estudios han descrito en el colectivo PLWH una tendencia a reducir los comportamientos sexuales de riesgo después de recibir el diagnóstico de la infección por VIH, lo que encajaría con nuestros hallazgos (147–149).

En segundo lugar, una mayor proporción de mujeres VIH negativas presentaron antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva ($p=0,001$) y de H-SIL o cáncer de cérvix ($p=0,001$). Las mujeres reclutadas para esta cohorte debían cumplir alguno de los criterios de inclusión que se han descrito en la tabla 6, entre los cuales encontramos estos dos antecedentes, de modo que la diferencia observada se explica por la metodología de muestreo.

Por último, la cobertura de vacunación frente al VPH fue inferior en la cohorte de WLWH ($p<0,001$), probablemente porque en el año 2007 se instauró en Cataluña la indicación de vacunación frente al VPH en PLWH hasta los 26 años y, en ese momento, todas las pacientes de nuestro estudio superaban la edad de vacunación. Además, otra indicación de vacunación en nuestro medio es el diagnóstico de una lesión cervical CIN2+ o de un adenocarcinoma in situ de cérvix (150). Esto también justifica que en la cohorte de mujeres VIH negativas, donde encontramos una mayor proporción de mujeres con historia de patología cervical, haya más mujeres vacunadas frente al VPH.

6.1.2. Prevalencia de lesiones anales e infección anal por VPH al inicio del estudio

La prevalencia de anomalías citológicas anales encontrada en la cohorte de WLWH al inicio del estudio (51%) es similar a la reportada por Liu et al. (151) en 2023 (68%) y algo superior a la descrita por Heard et al. (152) en 2015 (29,3%). Estas pequeñas variaciones podrían atribuirse a que los estudios se llevaron a cabo en poblaciones diferentes. La proporción de WLWH que presentó cada resultado citológico en nuestra cohorte es similar a la descrita en el estudio de Liu et al. (151), donde se reporta un resultado normal en el 32%, ASC-US en el 43%, L-SIL en el 16% y H-SIL en el 9%. En comparación con nuestros resultados, el estudio de Heard et al. (152) reporta una menor prevalencia de alteraciones citológicas menores (18,7% versus 43% de citologías con resultado ASC-US o L-SIL), y una prevalencia similar de alteraciones citológicas mayores (10% versus 7,9% de citologías con resultado ASC-H o H-SIL) y de citologías anales insatisfactorias (5,8% versus 7%). Finalmente, la prevalencia de infección anal por VPH-AR descrita por Liu et al. (61%) y Heard et al. (57,9%) es similar a la que encontramos en nuestra cohorte al inicio del estudio (46%).

En la cohorte de mujeres VIH negativas, encontramos prevalencias de infección anal por VPH-AR (50%), citología anal anormal (50,8%) y H-SIL anal citológico (10%) similares a las descritas por Stier et al. (35) en mujeres VIH negativas con antecedentes de patología del tracto genital inferior. En el estudio citado, se reportan prevalencias de 23-86% para la infección anal por VPH-AR, 6-59% para la citología anal anormal y 0-29% para el H-SIL anal citológico. Por otro lado, la prevalencia de infección anal por cualquier genotipo de VPH fue del 69,2% en esta cohorte, superior a la reportada por Fracella et al. (153) en mujeres VIH negativas (43,6%). Esta diferencia podría deberse a que el 76,7% de las mujeres de nuestra cohorte presentaban historia de patología VPH-relacionada, mientras que desconocemos estos antecedentes en las mujeres del estudio mencionado.

No se observaron diferencias significativas entre ambas cohortes en cuanto a anomalías citológicas en el primer co-test anal. Sin embargo, se observó una mayor proporción de mujeres con infección anal por VPH 16 entre las mujeres VIH negativas ($p=0,009$). Esto podría explicarse por la mayor proporción de mujeres con antecedentes de patología cervical y/o vulvar en la cohorte de mujeres VIH negativas (76,7% versus 40,6%) (154,155). Además, las mujeres VIH-negativas con historia de patología cervical fueron reclutadas en el momento de su diagnóstico y, tal como exponen Pino et al. (156) y Nasioutziki et al. (157), existe una alta concordancia entre cérvix y ano en cuanto al estatus de infección por VPH en el momento del tratamiento de las lesiones H-SIL cervicales.

6.1.3. Resultados de anoscopia de alta resolución y biopsias anales al inicio del estudio

En la primera AAR, se realizó una biopsia anal en 44 mujeres (22,4%), y en casi el 57% de ellas (25 mujeres), la biopsia confirmó la presencia de una lesión anal de alto grado o un carcinoma anal. Si

nos centramos únicamente los casos de citología anal con resultado ASC-H o H-SIL en los que se realizó una biopsia, la concordancia entre los hallazgos citológicos e histológicos sería del 73,3%. Sin embargo, al incluir también a las mujeres con resultados citológicos sugestivos de H-SIL en las que no se identificaron lesiones y no fueron candidatas a biopsia, la concordancia sería del 45,8%. Esto pone de relieve que en ese momento nos quedaba mucho por aprender, teniendo en cuenta que la guía publicada por la IANS en 2016 indica que en el 90% de los casos de citología anal con resultado H-SIL debería confirmarse dicho diagnóstico por histología (158). No obstante, la concordancia cito-histológica es menor para los resultados citológicos de ASC-H que para los resultados H-SIL, y otros estudios que consideraron de forma conjunta estas dos categorías reportan tasas de concordancia cito-histológica similares e incluso más bajas (152,159). Es importante señalar que, al inicio del estudio, nuestro equipo tenía menos de un año de experiencia en la realización de AAR, y el colposcopio disponible entonces ofrecía imágenes de una calidad notablemente inferior a la que se obtiene con los colposcopios actuales. Ambos factores pueden haber influido significativamente en los resultados descritos.

La prevalencia de H-SIL anal histológico en la cohorte de WLWH al inicio del estudio fue del 6,4%, similar a la reportada en otros estudios con metodologías comparables (4-13,9%) (37,151,159,160). Sin embargo, Stier et al. (104) (27%) y Palefsky et al. (96) (47,2%) reportaron prevalencias más altas de H-SIL anal histológico en WLWH. Esta disparidad podría atribuirse a que, en estos dos estudios, se realizó una AAR a todas las participantes y la exploración fue llevada a cabo por profesionales certificados en la técnica. Además, en el estudio de Stier se realizaron biopsias aleatorias en caso de no identificar lesiones durante la exploración. En la cohorte de mujeres VIH negativas, la prevalencia de H-SIL anal histológico al inicio del estudio fue del 9,2%, concordante con la reportada por Stier et al. (37) en mujeres con patología del tracto genital inferior (0-9%). Como podemos observar, en nuestra serie la prevalencia de H-SIL anal histológico fue similar en WLWH y en mujeres VIH negativas, lo que explica que no se encontraran diferencias significativas entre ambas cohortes en relación con los resultados de las biopsias obtenidas.

6.1.4. Prevalencia de infección anal por VPH y lesiones anales al final del seguimiento

La prevalencia de anomalías citológicas, infección anal por VPH y H-SIL anal histológico en el punto de corte al final del seguimiento es similar a la descrita al inicio del estudio, de forma que la comparativa sería análoga a la expuesta en el apartado anterior. Por otro lado, no hemos podido comparar nuestras cifras de prevalencia de período con las obtenidas en otros trabajos. En primer lugar, porque la mayoría de los estudios publicados son transversales y, en segundo lugar, porque

aquellos que realizan seguimiento de las pacientes, suelen usar la incidencia como medida de frecuencia de enfermedad.

La incidencia de cáncer anal observada durante el seguimiento en la cohorte de WLWH (15 casos por 1000 personas-año) es superior a la reportada en la literatura para este colectivo (22 casos por 100.000 personas-año) (93). El tamaño muestral limitado y el hecho de que el 45,6% de las mujeres de la cohorte presentaran otros factores de riesgo para cáncer anal podrían haber afectado a la representatividad de la muestra respecto a las WLWH de la población general. Asimismo, al evaluar a mujeres asintomáticas, es posible que hayamos diagnosticado casos de cáncer anal que de otra manera se habrían detectado en etapas más avanzadas. Esto podría haber resultado en un mayor número de casos de cáncer coincidiendo en el período de observación, y en un incremento de la incidencia observada. Por otro lado, no se diagnosticó ningún caso de cáncer anal en la cohorte de mujeres VIH negativas.

Al final del período de seguimiento, la proporción de mujeres con infección anal por VPH 16 continuó siendo mayor en la cohorte de mujeres VIH negativas (34,2%) en comparación con la cohorte de WLWH (22,8%), aunque esta diferencia dejó de ser estadísticamente significativa. Por otro lado, encontramos una mayor prevalencia de período de infección anal por VPH 18 en la cohorte de WLWH, algo que no ha sido descrito antes en la literatura. Ya en el primer co-test anal se observó una prevalencia de infección anal por VPH 18 dos veces superior en la cohorte de WLWH (5,4% versus 2,5%), y fue comparando la prevalencia de período al final del seguimiento cuando se observó una diferencia significativa entre ambas cohortes (9,4% versus 3,3%, $p=0,024$). En la literatura existen pocos estudios que comparen WLWH con mujeres VIH negativas, lo que podría explicar que no se haya reportado antes esta diferencia.

6.1.5. Evolución de las lesiones a lo largo del seguimiento

A continuación, compararemos la evolución de las lesiones anales en nuestro estudio con la reportada por otros autores. En el caso de las lesiones L-SIL se han incluido todos los resultados citológicos sugestivos de lesión de bajo grado, mientras que en el caso de las lesiones H-SIL nos hemos centrado en los diagnósticos histológicos.

En nuestro estudio, la tasa de progresión de L-SIL a H-SIL fue del 32% en las WLWH, y del 34,7% en las mujeres VIH negativas, cifras que concuerdan con la tasa de progresión descrita por Liu et al. (67) en mujeres (21%). En este estudio, se describe que el riesgo de progresión de las lesiones L-SIL está relacionado con el genotipo de VPH al que van asociadas. Concretamente, se describe un riesgo de progresión de L-SIL a H-SIL del 67% en personas con infección anal por VPH 16 y/o 18, del 25%

en caso de infección por otros genotipos de VPH de AR, y del 7% en personas con un test de VPH-AR negativo (67). Nuestros resultados concuerdan con estos datos, dado que la tasa de progresión de L-SIL a H-SIL fue de 51,4% en las mujeres con infección anal por VPH 16 y/o 18, de 19,7% en las que presentaban infección anal por otros genotipos de AR, y del 5,3% en las mujeres con un test negativo para VPH-AR.

En nuestro estudio, se observó la regresión de las lesiones H-SIL histológicas en el 43,3% de las mujeres tratadas (13 de 30 casos) y en el 66,7% de las mujeres que no recibieron tratamiento (2 de 3 casos). La literatura referente a HSH reporta tasas de regresión alrededor de 20 por 100 personas-año en ausencia de tratamiento (161,162), aunque estos datos podrían no reflejar la historia natural de las lesiones H-SIL en mujeres. Watson et al. (163) realizaron seguimiento de una cohorte de 72 pacientes, 52 de los cuales eran mujeres, y observaron una regresión del 36,4% de las lesiones AIN 2-3 tras su biopsia o tratamiento. La tasa de progresión de AIN III a cáncer se describe alrededor del 10% (8,2-13%) a los 5 años en la mayoría de los estudios. Sin embargo, la mayoría de ellos evalúan el riesgo de progresión sin diferenciar entre lesiones tratadas y no tratadas (69,70,163,164). El ensayo ANCHOR, que incluyó 4459 casos de H-SIL anal en PLWH, describe una tasa de progresión a cáncer a los 4 años del 0,9% en el grupo de tratamiento, y del 1,8% en el grupo de monitorización (96). Nuestros resultados muestran tasas de progresión a cáncer superiores a las descritas en este estudio, del 3,3% en las mujeres tratadas (1 caso entre 30 mujeres) y del 33,3% en las mujeres no tratadas (1 caso entre 3 mujeres) tras una media de seguimiento de 3 años. En nuestro trabajo no reportamos el tamaño de las lesiones, lo cual podría haber influenciado su riesgo de progresión. No obstante, el limitado tamaño muestral hace que nuestros resultados no sean representativos de la evolución de las lesiones H-SIL anales en las mujeres.

El objetivo de nuestro proyecto no era evaluar si el tratamiento de las lesiones H-SIL era capaz de prevenir su progresión a carcinoma, y el protocolo de manejo consistía en tratar todos los casos de AIN 2+, de modo que el número de pacientes con H-SIL histológico que no recibieron tratamiento es muy bajo. Por lo tanto, no podemos concluir con nuestros datos si el tratamiento de las lesiones H-SIL reduce su riesgo de progresión a carcinoma, a pesar de haber observado diferencias significativas entre mujeres tratadas y no tratadas, al analizar los datos de la muestra global.

En nuestro estudio, 2 de los 4 casos de carcinoma anal diagnosticados fueron progresiones de lesiones H-SIL confirmadas por histología, una de las cuales había sido tratada en varias ocasiones. El tratamiento de las lesiones H-SIL no elimina completamente su riesgo de progresión a cáncer anal. De hecho, en el estudio ANCHOR (96) se describe que el tratamiento de las lesiones H-SIL disminuyó su riesgo de progresión a cáncer en un 57%. Por este motivo, y porque existe una alta probabilidad de recurrencia de las lesiones, es esencial realizar un seguimiento estrecho de las

pacientes tras el tratamiento. Los otros 2 casos de carcinoma anal que diagnosticamos en nuestra serie, no tenían diagnóstico previo de lesión H-SIL. Uno de ellos fue detectado al inicio del estudio, y el otro se dio en una mujer que consultó por sintomatología y que había presentado un año antes una citología anal con resultado ASC-US asociada a infección por VPH 16 y otros genotipos de AR. La AAR del año anterior había resultado normal, pero probablemente la lesión ya existía y no se detectó durante la exploración. La paciente fue citada para una nueva evaluación un año después, siguiendo el protocolo del estudio, y esta cita se retrasó debido a la pandemia por COVID-19, lo que podría haber afectado la evolución de la lesión.

A pesar de que la prevalencia de lesiones L-SIL y H-SIL anales fue similar en ambas cohortes, los 4 casos de cáncer anal se diagnosticaron en la cohorte de WLWH. Esto sugiere que las WLWH podrían tener un mayor riesgo de progresión de H-SIL a cáncer anal, como otros autores han señalado, y también se ha descrito en relación con la enfermedad cervical (144,165–167). El colectivo PLWH tiene una proporción de neoplasias asociadas a agentes infecciosos 10 veces superior a la de la población general (168), probablemente por la disregulación inmune que persiste en estas personas, a pesar de la TAR (169). No obstante, hay que tener en cuenta que en la cohorte de mujeres VIH negativas se realizó tratamiento de todas las lesiones H-SIL histológicas, mientras que en la cohorte de WLWH hubo 3 mujeres con este diagnóstico que no recibieron tratamiento, una de las cuales progresó a carcinoma. Además, el número de mujeres reclutadas y el tiempo de seguimiento fueron mayores en la cohorte de WLWH, lo que también puede haber influido en que todos los casos de carcinoma se dieran en este grupo.

6.1.6. Distribución de genotipos de VPH en relación con el grado de patología anal desarrollada

En el gráfico 37 se observa que, en general, a medida que empeora el resultado de la primera citología anal encontramos una mayor prevalencia de infección anal por cualquier genotipo de VPH. Sin embargo, en el caso de las citologías anales con resultado ASC-H o H-SIL, no hemos encontrado una mayor prevalencia de infección anal por VPH 16 (39,3%) respecto a los casos de citología L-SIL (42,1%), tal y como habríamos esperado. Esto podría deberse a que sólo se obtuvo confirmación histológica del diagnóstico de H-SIL en el 39,3% de los casos. De todos modos, se conoce que la prevalencia de infección anal por genotipos de VPH-AR no 16 ni 18 es alta en las lesiones H-SIL anales (45-57%), lo que concuerda con nuestros hallazgos (170).

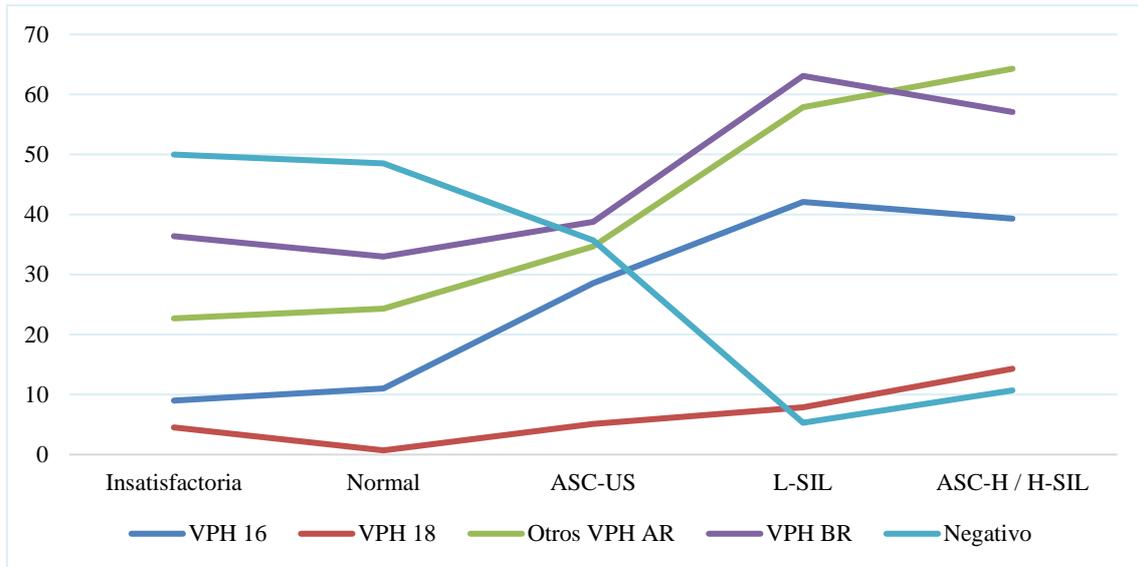


Gráfico 37 Distribución de genotipos de VPH en función del resultado de la primera citología anal en la muestra global. Fuente: elaboración propia. ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, L-SIL: lesión intraepitelial de bajo grado, ASC-H: atipia de células escamosas que no permite descartar una lesión de alto grado, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, VPH: virus del papiloma humano, AR: alto riesgo, BR: bajo riesgo.

El gráfico correspondiente al final del seguimiento (gráfico 38), recopila y simplifica los datos referentes a todo el período de observación. La categoría ASC-US se clasifica como normal cuando se asocia a un test de VPH negativo, y como L-SIL cuando se asocia a un test de VPH positivo. Además, en este gráfico se añade la categoría de carcinoma anal, que no incluimos en el gráfico 37 porque en el primer co-test del estudio no hubo ninguna citología con resultado sugestivo de carcinoma.

En el gráfico 38 observamos como las curvas correspondientes a la infección por VPH 16 y 18 son ascendentes en toda su longitud. Por otro lado, la curva de la infección por otros genotipos de AR asciende hasta la categoría H-SIL, pero desciende en la categoría de carcinoma, y la correspondiente a genotipos de BR se mantiene en meseta desde la categoría L-SIL. También podemos observar que una gran proporción de mujeres sin patología presentaron test de VPH negativos durante todo el seguimiento, mientras que esta proporción es prácticamente nula en todos los grados de patología.

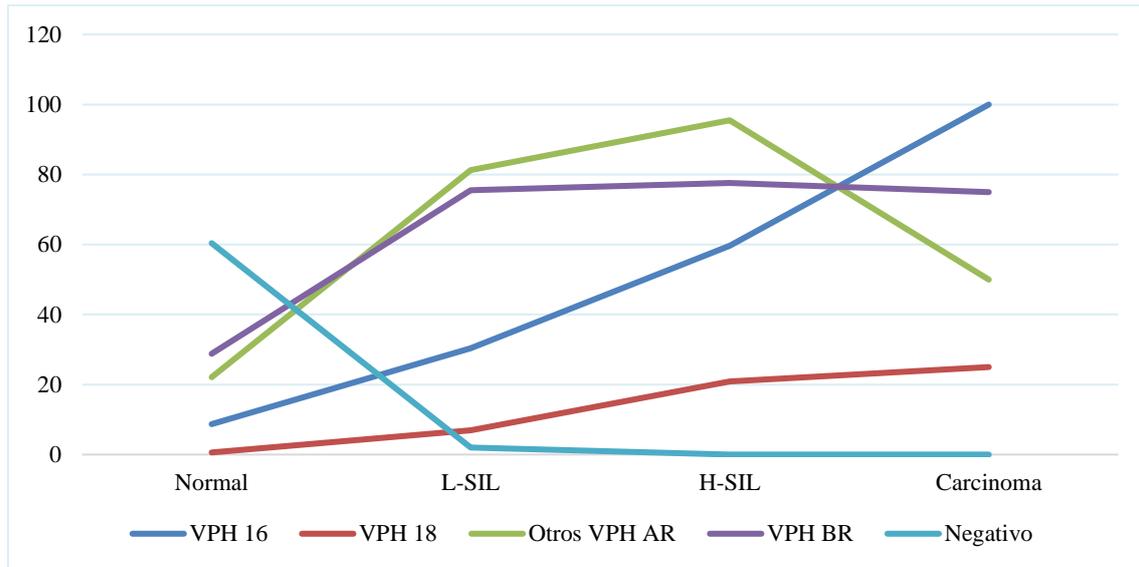


Gráfico 38. Distribución de genotipos de VPH anal en función del grado de patología anal desarrollada al final del seguimiento en la muestra global. Fuente: elaboración propia. *L-SIL*: lesión intraepitelial de bajo grado, *H-SIL*: lesión intraepitelial de alto grado, *VPH*: virus del papiloma humano, *AR*: alto riesgo, *BR*: bajo riesgo.

Nuestros resultados concuerdan con lo descrito en la revisión sistemática de Lin et al. (170). En el artículo citado se reporta un aumento de prevalencia de infección anal por VPH 16 a medida que aumenta el grado de patología, mientras que la prevalencia de VPH 18 se mantiene estable y, la de otros genotipos de AR, aumenta hasta el diagnóstico de H-SIL y desciende en el caso del cáncer anal.

En nuestro estudio, todos los casos de cáncer anal (100%) y el 63,6% de las lesiones H-SIL histológicas estuvieron asociados con la infección anal por VPH 16. Esto concuerda con lo reportado en la literatura, ya que la infección anal por VPH 16 se ha descrito como el mejor marcador subrogado de cáncer anal en las mujeres (62). Sanjosé et al. (51) describen que entre el 66,7% y el 87,3% de los cánceres anales a nivel mundial son atribuibles a la infección por VPH 16. Sin embargo, esta proporción aumenta al 93,3% si se consideran únicamente los casos de cáncer anal VPH-relacionados, tal como reportan Guerendiain et al. (171).

6.1.7. Distribución de genotipos de VPH en relación con los factores de riesgo para cáncer anal

Al comparar con la bibliografía nuestros resultados de distribución de genotipos de VPH según los factores de riesgo, nos enfrentamos a varias dificultades. En primer lugar, muchos de los estudios analizan la presencia del VPH a nivel cervical, y no a nivel anal. En segundo lugar, los test de VPH usados en los estudios difieren entre sí y, por tanto, pueden presentar variaciones en cuanto a

sensibilidad y a genotipos de VPH analizados. En algunos artículos sólo se reporta la prevalencia de test de VPH anal positivos, o de infección por VPH 16/18 sin diferenciar entre los dos genotipos, o bien se reporta la prevalencia de genotipos concretos que nosotros hemos englobado en el grupo “otros de AR”. Además, pocos estudios reportan la prevalencia de genotipos de VPH de BR. En relación a la población estudiada, existen varios trabajos realizados en WLWH y en mujeres con historia de patología del tracto genital inferior, pero apenas hay estudios en mujeres con historia de verrugas anogenitales o bajo tratamiento inmunosupresor. Asimismo, en la mayoría de los artículos se incluyen mujeres con varios factores de riesgo, y no se reporta la distribución de genotipos en función de cada uno de ellos, sino de forma global. Nos centraremos en la prevalencia de infección anal por VPH al inicio y al final del estudio en cada grupo de riesgo, dado que no existen estudios que reporten prevalencias de período en la literatura.

En las WLWH sin otros factores de riesgo encontramos una prevalencia de infección anal por VPH-AR del 31,8%-36,4%. Estas cifras son algo inferiores a las que reportan Liu et al. (151) (61%) y Heard et al. (152) (57,9%), probablemente porque en estos dos estudios se describe la prevalencia en WLWH en general, independientemente de si presentan o no otros factores de riesgo. En estas mujeres encontramos la prevalencia más baja de infección anal por VPH-AR y de infección anal por VPH 16 (6,4-7,3%), y es también en este grupo donde hay una mayor proporción de mujeres que no presentaron infección anal por VPH durante el seguimiento (48,2%).

La prevalencia de infección anal por VPH-AR en las mujeres con historia de patología vulvar de nuestra cohorte (41,9%-77%) fue superior a la descrita por Batman et al. (172) (37%) y Proctor et al. (173) (26,3%). Esta diferencia podría deberse a que nuestras pacientes eran más jóvenes (edad media de 47,5 años) que las incluidas en los estudios citados (60,5 años y 61,5 años, respectivamente), lo que podría haber influido en su comportamiento sexual.

En nuestro estudio, la prevalencia de infección anal por VPH-AR en las mujeres con historia de H-SIL o cáncer de cérvix osciló entre el 57,1% y el 64,7%. Estas cifras son superiores a la descrita por Wohlmuth et al. (174) en mujeres con lesiones CIN2+ (31,9%), y similares a la reportada por Pino et al. (156) en mujeres con H-SIL cervical, previamente a ser intervenidas de una conización (61,8%). Además, el estudio de Pino et al. describe una distribución de genotipos de VPH anal (VPH 16 y/o 18 en el 45,2% y otros genotipos de AR en el 54,8%) muy similar a la que hemos encontrado en nuestro estudio (VPH 16 y/o 18 en el 42,8% y otros genotipos de AR en el 66,2%).

El estudio HERCOLES, publicado en 2019 (175), estudió la prevalencia de la infección por VPH a nivel oral y anal en una muestra de 541 hombres y mujeres con verrugas anogenitales. En las mujeres participantes en este estudio, se observaron prevalencias de infección anal por cualquier genotipo de VPH, VPH-AR y VPH 16 de 96,8%, 58,8% y 10,7%, respectivamente. Estos resultados son similares

a los obtenidos en las mujeres con historia de verrugas anogenitales de nuestro estudio, en quienes observamos una prevalencia de 83,3%-88,9% para la infección por cualquier genotipo de VPH, de 55,5%-75% para la infección anal por VPH-AR y de 22,2%-33,3% para la infección por VPH 16.

En las mujeres que recibían tratamiento inmunosupresor, la prevalencia de infección anal por VPH-AR fue de 52,4%-76,2%, y la de infección por VPH 16, del 28,6%-47,6%. Estas cifras superan a las reportadas por Larsen et al. (176) en mujeres receptoras de trasplante renal (45,5% y 7,3%, respectivamente). Probablemente, esta diferencia se deba a que en nuestro estudio sólo se incluyeron 21 mujeres bajo tratamiento inmunosupresor, y a que este subgrupo de mujeres era bastante heterogéneo, al incluir tanto mujeres receptoras de trasplante como mujeres con enfermedades autoinmunes.

6.1.8. Análisis del grado de patología desarrollada en función de los factores de riesgo de inclusión

En primer lugar, hay que considerar que no existen estudios recientes que reporten en WLWH la prevalencia de lesiones H-SIL en relación con los distintos factores de riesgo. Por lo tanto, nos centraremos en comparar con la bibliografía los resultados obtenidos en la cohorte de mujeres VIH negativas. Cabe destacar que la mayoría de los estudios reportan la prevalencia de H-SIL anal histológico, mientras que nosotros reportamos la prevalencia de H-SIL citológico, confirmado o no por histología. Varios estudios han considerado sus resultados de esta manera, y algunos de ellos han empleado el término “composite H-SIL” para referirse a los casos de H-SIL citológico y/o histológico (162,177). Consideramos que los resultados podrían ser comparables, debido a que un resultado citológico sugestivo de H-SIL anal tiene un alto VPP para H-SIL histológico (178,179). Asimismo, compararemos los valores de prevalencia al inicio y al final del seguimiento, debido a que no hay estudios en la literatura que reporten prevalencias de período de lesiones anales.

En nuestro estudio, la prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 15-20% en las mujeres VIH negativas con historia de patología vulvar. Estas cifras son concordantes con las reportadas por Leber et al. (180) (22%) y Proctor et al. (173) (18,2%) en este colectivo.

Wohlmuth et al. (174) reportan una prevalencia de H-SIL anal histológico del 6,3% en mujeres VIH negativas con historia de H-SIL o cáncer de cérvix. Por otro lado, Pino et al. (156) describen una prevalencia de H-SIL anal histológico del 34,5% en mujeres inmunocompetentes tras el tratamiento de una lesión cervical CIN 2-3. En nuestro estudio, la prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 12,5-15,6% en las mujeres VIH negativas con historia de H-SIL+ cervical, situándose en el rango de las cifras descritas en los estudios anteriores. Se conoce que entre los antecedentes de patología VPH-relacionada, la localización cervical confiere un riesgo inferior de H-SIL+ anal que la localización vulvar (93). Además, suele haber una latencia de 15-20 años entre el diagnóstico de una lesión H-SIL cervical y el desarrollo de una lesión H-SIL anal (35,45,64). Esto podría explicar que, entre todas las mujeres VIH negativas de nuestro estudio, la menor prevalencia de H-SIL anal citológico la observáramos en las mujeres con historia de patología cervical, dado que estas mujeres fueron reclutadas en el momento en el que presentaban patología a nivel de cérvix.

En las mujeres VIH negativas con historia de verrugas anogenitales, la prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 24% al inicio del estudio y del 20% al final del mismo. En aquellas que recibían tratamiento inmunosupresor, la prevalencia de H-SIL anal citológico fue del 29,4% al principio del estudio y del 23,5% al final del mismo. No existen referentes en la literatura con los que comparar nuestros resultados, ya que se desconoce la prevalencia de H-SIL anal en estos grupos de mujeres.

Como hemos podido ver, la prevalencia de H-SIL anal citológico al final del período de seguimiento fue igual o inferior a la del inicio del estudio en todos los subgrupos de mujeres, lo que se debe a que se realizó tratamiento de prácticamente todas las lesiones H-SIL que se confirmaron por histología.

Durante el seguimiento, una alta proporción de mujeres VIH negativas con antecedentes de verrugas anogenitales y bajo tratamiento inmunosupresor presentaron resultados citológicos de H-SIL anal (48% y 52.9%, respectivamente). Las verrugas anogenitales se han descrito como un factor de riesgo para citología anal anormal e infección anal por VPH 16 (181). Además, se ha observado una mayor incidencia de cáncer anal en personas que reciben tratamiento inmunosupresor, aunque su impacto varía en función de la duración del tratamiento (93). Sin embargo, solo en la mitad de los casos se confirmó el diagnóstico de H-SIL por histología, y en la cohorte de WLWH la proporción de mujeres con estos factores de riesgo que presentaron H-SIL anal citológico fue menor (25%). En la cohorte de WLWH, la mayor proporción de mujeres con H-SIL anal citológico se observó en las mujeres con antecedentes de patología vulvar (50%), lo que encaja con que sea el antecedente que confiere un riesgo mayor de cáncer anal de entre todos los factores de riesgo incluidos (93).

El tamaño muestral limitado ha dificultado la adecuada representación de todos los subgrupos de mujeres, y el bajo número de casos de cáncer anal diagnosticados no ha permitido comparar la incidencia de cáncer anal en función de los factores de riesgo.

6.1.9. Análisis multivariado de factores de riesgo para H-SIL y cáncer anal

Los factores de riesgo para H-SIL+ anal que se hallaron en ambas cohortes fueron la infección anal por VPH 16 y el antecedente de H-SIL o cáncer de vulva, ambos reconocidos en la literatura como factores de riesgo para cáncer anal. La infección anal por VPH 16 se ha visto implicada en aproximadamente el 70% de las lesiones H-SIL anales y en el 66,7-87,3% de los casos de cáncer anal a nivel mundial (51,68,96). Además, la mayor incidencia de cáncer anal en mujeres la encontramos en aquellas con historia de H-SIL o cáncer de vulva (61,93).

En la cohorte de WLWH, también se encontró una asociación con la infección anal por genotipos de VPH-AR no 16 ni 18, así como por genotipos de BR. La fracción de cáncer anal atribuible a genotipos de VPH-AR diferentes al 16 es aproximadamente del 12%, inferior a la de otras neoplasias (51,53). La asociación observada con la infección anal por genotipos de VPH-BR probablemente se deba a que suele coexistir con la infección por genotipos de AR, aunque algunos estudios han sugerido que, ocasionalmente, los genotipos de VPH-BR podrían estar relacionados con el cáncer anal (182,183).

El antecedente de H-SIL o cáncer de cérvix, que ha sido identificado en otros estudios como un factor de riesgo para cáncer anal (35,37,184), quedó cerca de la significación estadística ($p=0,057$) en la

cohorte de WLWHIV. En cambio, en la cohorte de mujeres VIH negativas no se encontró asociación con este factor, probablemente porque las mujeres de esta cohorte fueron incluidas en el estudio en el momento del diagnóstico de la patología cervical, mientras que en las WLWH con este antecedente existió un lapso de tiempo de unos 11 años entre su diagnóstico y el reclutamiento.

En la cohorte de mujeres VIH negativas, el antecedente de verrugas anogenitales y el tratamiento inmunosupresor se asociaron con el desarrollo de H-SIL+ anal. Las verrugas anogenitales, además de ser un factor de riesgo para la infección por VPH y las anomalías citológicas anales, se han descrito como un factor de riesgo de progresión de AIN 3 a cáncer (37,165). Asimismo, la inmunosupresión se ha relacionado con un mayor riesgo de persistencia de la infección por VPH y de neoplasias asociadas a esta infección (60). De hecho, el metaanálisis de Clifford et al. describe una mayor incidencia de cáncer anal en individuos receptores de TOS y en aquellos con enfermedades autoinmunes que requieren tratamiento inmunosupresor (93).

6.1.10. Valoración global de los datos obtenidos

Las cifras de prevalencia de infección anal por VPH y de anomalías citológicas e histológicas varían considerablemente entre los diferentes estudios publicados. Esta variabilidad se puede atribuir a que la mayoría de los estudios cuentan con un tamaño muestral pequeño y también a las diferentes metodologías de muestreo, los sesgos selección y los factores demográficos y ambientales de la población incluida. En nuestro estudio, hemos empleado dos medidas de frecuencia de enfermedad. Por un lado, se ha descrito la prevalencia de infección anal por VPH y de lesiones anales al inicio y al final del seguimiento, observando una buena concordancia entre nuestros resultados y los descritos por otros autores. Por otro lado, se ha evaluado la prevalencia de período de infección anal por VPH y lesiones anales, datos que no hemos podido comparar al no existir en la bibliografía otros estudios que reporten esta información.

Nuestro proyecto de investigación constituye el estudio prospectivo de cohortes más extenso para el estudio de la patología anal en mujeres españolas. Presentamos, por primera vez, datos de genotipado del VPH anal en relación con diferentes factores de riesgo. Además, nuestro estudio es el único reciente que compara WLWH con mujeres VIH negativas, dado que el último disponible en la literatura fue publicado por Hessol et al. en el año 2009 (56). En dicho estudio, se incluyeron 470 WLWH y 185 mujeres VIH negativas, que fueron evaluadas mediante un protocolo de estudio similar al nuestro. Hessol et al. (56) reportaron prevalencias más bajas tanto de L-SIL anal (12% en WLWH, 5% en mujeres VIH-negativas), como de H-SIL anal (9% en WLWH, 1% en mujeres VIH negativas). Asimismo, identificaron la infección anal por VPH-AR, asociada o no a la coinfección por genotipos de BR, como factor de riesgo para H-SIL anal en las mujeres.

Nuestro tamaño muestral resultó insuficiente para garantizar la representatividad de todos los colectivos de mujeres con riesgo de cáncer anal, de modo que se requiere de investigación adicional en este campo. El hecho de que en una muestra de mujeres relativamente pequeña hayamos observado casos incidentes de H-SIL anal histológico y casos de progresión de H-SIL a carcinoma, no solo respalda la idea de que debemos realizar cribado de cáncer anal en las mujeres con factores de riesgo, sino también la necesidad de que este cribado sea mantenido a lo largo del tiempo.

6.2. El cáncer anal como enfermedad prevenible

Como posibles estrategias para luchar contra el cáncer anal, tenemos la prevención de la infección por VPH (prevención primaria), la prevención de la progresión de las lesiones H-SIL a cáncer anal (prevención secundaria) y la identificación del cáncer anal en estadios iniciales (prevención terciaria).

La vacunación poblacional de niños y adolescentes con la vacuna nonavalente contra el VPH emerge como una medida fundamental para reducir la incidencia de cáncer anal en el futuro. Se estima que el 88% de los casos de cáncer anal están relacionados con la infección por VPH, siendo el 95,9% de estos casos atribuibles a genotipos incluidos en la vacuna nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Por lo tanto, se estima que la vacunación será capaz de prevenir la gran mayoría de los casos de cáncer anal y aproximadamente el 88% de todas las neoplasias anogenitales en mujeres (53). Sin embargo, el impacto de esta medida no será evidente hasta aproximadamente el año 2050, cuando las cohortes vacunadas alcancen la edad promedio de aparición del cáncer anal. La vacunación en los adultos no parece ser una estrategia efectiva para reducir la incidencia del cáncer anal, por lo que, hasta que los efectos de la vacunación en niños se materialicen, es crucial enfocarse en la prevención secundaria de esta neoplasia. El tratamiento de las lesiones H-SIL ha demostrado reducir la incidencia de cáncer anal en PLWHIV (96). Se requieren más estudios para confirmar si estos resultados son extrapolables a la población VIH negativa y para validar esta estrategia como parte integral de la prevención secundaria.

6.3. Indicaciones de cribado de cáncer anal basadas en riesgo

En el cribado del cáncer de cérvix, se ha desarrollado un modelo que considera el riesgo de H-SIL+ para determinar las herramientas y los intervalos de cribado más adecuados para cada paciente. Siguiendo este enfoque, y considerando que el cáncer anal tiene una incidencia baja en la población general, es razonable recomendar el cribado únicamente en aquellos colectivos con un mayor riesgo de desarrollar la neoplasia.

El umbral de riesgo a partir del cual se debería indicar el cribado de lesiones precursoras de cáncer anal sigue siendo motivo de controversia. No obstante, la IANS ha publicado recientemente unas guías de consenso que arrojan algo de luz a esta cuestión (185). Para establecer pautas clínicas precisas, es necesario contar con evidencia científica sobre el riesgo absoluto de los distintos colectivos y el rendimiento de las diversas pruebas de detección. Además, se deben considerar los umbrales específicos de intervención clínica, que están influenciados por la tolerancia al riesgo de la sociedad y otros factores contextuales.

En la figura 14, reproducida del artículo de Clifford et al. 2021 (93), se presenta la incidencia de cáncer anal estimada en diferentes colectivos de hombres y mujeres. Esta visualización ayuda a comprender mejor la distribución del riesgo de cáncer anal y puede servir como punto de partida para desarrollar políticas de cribado basadas en el similar manejo de las poblaciones con un riesgo equiparable. En la tabla 22, se ordenan de mayor a menor las incidencias de cáncer anal en los distintos grupos, basadas en el mismo estudio.

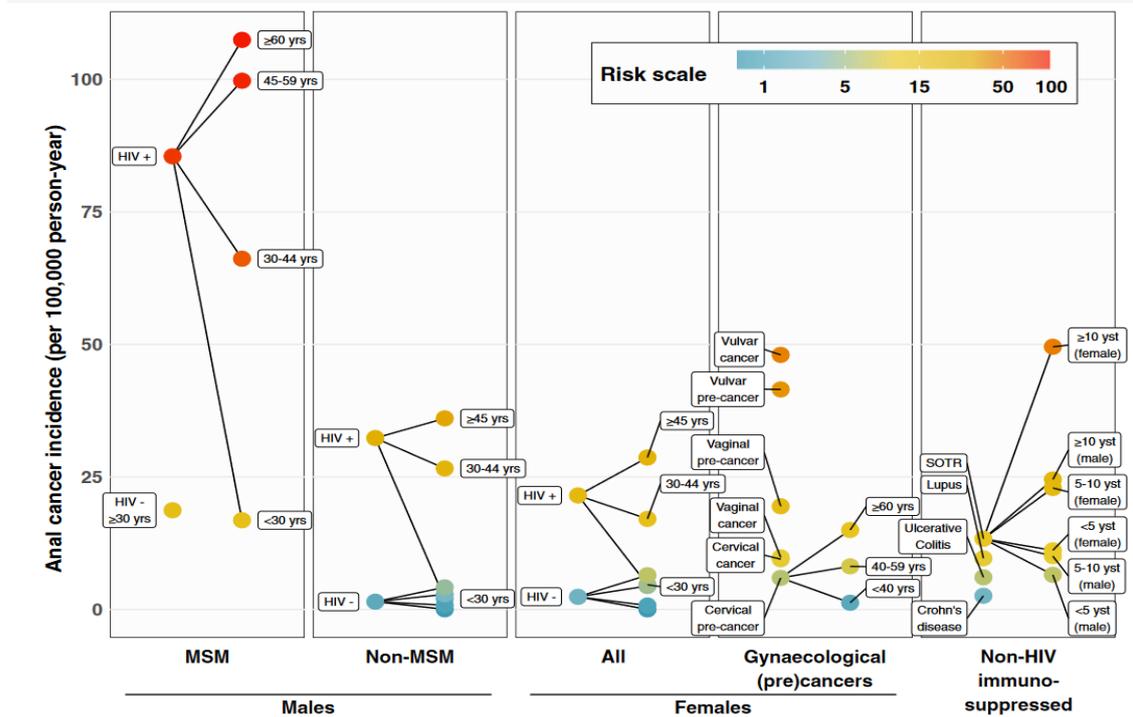


Figura 14. Escala de riesgo de cáncer anal. Fuente: “A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale” de Clifford et al. 2021 (93). Figura reproducida con permiso. Creative Commons CC BY-NC 4.0. *MSM: hombres que tienen sexo con hombres, HIV: virus de la inmunodeficiencia humana, Yrs: años, SOTR: receptores de trasplante de órgano sólido, Yst: años desde el trasplante.*

Grupo	Incidencia de cáncer anal
HSH VIH positivos	85 / 100.000 personas-año
Mujeres con antecedente de cáncer de vulva	48 / 100.000 personas-año
Mujeres con antecedente de H-SIL vulvar	42 / 100.000 personas-año
Hombres VIH positivos que no tienen sexo con hombres	32 / 100.000 personas-año
WLWH	22 / 100.000 personas-año
HSH VIH negativos	19 / 100.000 personas-año
Mujeres con antecedente de VaIN 3	19 / 100.000 personas-año*
Mujeres receptoras de TOS	18,9 / 100.000 personas-año
Mujeres con antecedente de cáncer de vagina	10 / 100.000 personas-año
Personas con Lupus Eritematoso Sistémico	10 / 100.000 personas-año
Mujeres con antecedente de cáncer de cérvix	9 / 100.000 personas-año
Mujeres con antecedente de CIN 2-3	6 / 100.000 personas-año
Personas con Colitis Ulcerosa	6 / 100.000 personas-año
Personas con Enfermedad de Crohn	3 / 100.000 personas-año

Tabla 22. Incidencia de cáncer anal estimada en cada subgrupo de riesgo, según el artículo “A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale” de Clifford et al. 2021 (93). *Basado en sólo un estudio. *HSH: hombres que tienen sexo con hombres, H-SIL: lesión intraepitelial de alto grado, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, WLWH: mujeres que conviven con VIH, VaIN: Neoplasia vaginal intraepitelial, TOS: trasplante de órgano sólido, CIN: neoplasia cervical intraepitelial.*

Para establecer el punto de corte de incidencia de cáncer anal que justifique la indicación de su cribado, podemos considerar diversas estrategias:

En primer lugar, podemos tomar como referencia el modelo de cribado poblacional para el cáncer colorrectal, que se realiza en hombres y mujeres a partir de los 50 años. La incidencia de cáncer colorrectal en Estados Unidos es de 36,6 casos por cada 100.000 personas-año (32). Por tanto, si consideramos este punto de corte deberíamos indicar el cribado de cáncer anal en los colectivos que tengan una incidencia superior a la mencionada: los HSH que conviven con VIH (85/ por 100.000 personas-año) y las mujeres con antecedente de H-SIL o cáncer de vulva (42 y 48 por 100.000 personas-año, respectivamente). Por otro lado, podríamos considerar como punto de corte la incidencia histórica del cáncer de cérvix en Europa antes de la implementación de su programa de cribado, que era de unos 25 casos por 100.000 mujeres-año. Usando este punto de corte, se debería indicar el cribado de cáncer anal en colectivos con una incidencia por encima de esta cifra, como los HSH que conviven con VIH (85 casos por 100.000 personas-año), las mujeres con antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva (42 y 48 por 100.000 personas-año, respectivamente), y los hombres VIH positivos que no mantienen sexo con hombres (32 casos por 100.000 personas-año) (93). Otro punto de vista sería que, si en el colectivo PLWH ya existen recomendaciones de cribado de lesiones H-SIL a nivel anal, deberíamos recomendarlo también en colectivos con un riesgo de cáncer similar o superior al de este colectivo. La incidencia más baja dentro de este colectivo es la de las WLWH, en quienes se estima en 22 por 100.000 personas-año. Por tanto, deberíamos cribar a todas las PLWH y, además, a las mujeres con antecedentes de H-SIL o cáncer de vulva, en quienes la incidencia de cáncer anal se estima en 42 y 48 por 100.000 personas-año, respectivamente. Cabe destacar, además, que la edad debería tenerse en cuenta como un factor modulador del riesgo. Y es que, por ejemplo, en los HSH que conviven con VIH, la incidencia pasa de 16,8 por 100.000 personas-año en menores de 30 años, a 107 por 100.000 personas-año en mayores de 60 años. Lo mismo ocurre en las mujeres con antecedentes de H-SIL cervical, en quienes se describe una incidencia de 1,3 por 100.000 personas-año por debajo de los 40 años, y de 15 por 100.000 personas-año por encima de los 60 años. Por otro lado, en el caso de las personas receptoras de TOS, la incidencia de cáncer anal parece estar más influenciada por el tiempo transcurrido desde el trasplante que por la edad de los individuos. Tal como describen Clifford et al. (93), la incidencia global de cáncer anal en receptores de TOS se sitúa en 13 por 100.000 personas-año. Sin embargo, a partir de los 10 años desde el trasplante, la incidencia alcanza los 24,5 por 100.000 personas-año en hombres, y asciende a 49,5 por 100.000 personas-año en mujeres.

Como vemos, el hecho de tener en cuenta estos factores podría modificar las indicaciones de cribado y permitiría adaptar en cada colectivo la edad de inicio del mismo. El artículo recientemente publicado por la IANS (185) ha tomado en consideración estos aspectos y ha establecido dos niveles

de riesgo aumentado de cáncer anal. Por un lado, la categoría de riesgo A, que engloba a los grupos de población con una incidencia al menos 10 veces superior a la de la población general de Estados Unidos (≥ 17 por 100.000 personas-año). Por otro lado, la categoría de riesgo B, que abarca a los colectivos con un riesgo de cáncer anal superior al de la población general, pero que no alcanza la incidencia umbral de la categoría A. Basándose en esta clasificación, la IANS establece recomendaciones de cribado específicas para los grupos de la categoría A, mientras que los grupos de la categoría B quedan sujetos a la toma de decisiones compartida. En la tabla 23, que se expone a continuación, se indican las recomendaciones establecidas en el artículo citado (185):

Grupo de población	Edad de inicio	Incidencia cáncer anal
Categoría de riesgo A		
HSH y MT con VIH	35 años	>70/100.000 p.a. (30-44 años) >100.000 p.a. (≥ 45 años)
WLWH	45 años	>25/100.000 p.a. (≥ 45 años)
HSM con VIH	45 años	>40/100.000 p.a. (≥ 45 años)
HSH o MT sin VIH	45 años	>18/100.000 p.a. (45-59 años) >34/100.000 p.a. (≥ 60 años)
H-SIL o cáncer de vulva	1 año desde el diagnóstico	>40/100.000 p.a.
Receptor de TOS	10 años post-trasplante	>25/100.000 p.a.
Categoría de riesgo B		
Cáncer de cérvix / vagina	Decisión compartida (≥ 45 años) *	9/100.000 p.a.
H-SIL de cérvix / vagina		8/100.000 p.a.
Verrugas perianales		Desconocida
Infección cervical persistente por VPH 16		Desconocida
Enfermedades autoinmunes (AR, LES, EC, CU, tratamiento con corticoides)		6/100.000

Tabla 23. Indicaciones de cribado de cáncer anal según la IANS. Extraídas del artículo “International Anal Neoplasia Society’s consensus guidelines for anal cancer screening” de Stier et al. 2024 (185). *p.a.*: personas-año; *HSH*: hombres que tienen sexo con hombres; *MT*: Mujeres transgénero; *HSM*: hombres que tienen sexo con mujeres; *H-SIL*: lesión intraepitelial de alto grado; *TOS*: trasplante de órgano sólido; *AR*: Artritis reumatoide; *LES*: lupus eritematoso sistémico; *EC*: Enfermedad de Crohn; *CU*: colitis ulcerosa. *La toma de decisiones compartida se define como el proceso en el cual un proveedor de atención médica y un paciente trabajan juntos para tomar una decisión relacionada con la atención médica.

6.4. Herramientas para el cribado del cáncer anal

Las principales características que debemos considerar a la hora de escoger una prueba de cribado son las siguientes:

- **Sensibilidad:** La prueba debe ser capaz de detectar de manera efectiva a las personas que tienen la enfermedad que se está buscando. Una alta sensibilidad significa que la prueba es altamente precisa en la detección de los casos positivos, lo que implica una baja tasa de falsos negativos.
- **Especificidad:** La prueba debe ser específica para la enfermedad que se está buscando, es decir, no debe dar falsos positivos en personas que no tienen la enfermedad. Una alta especificidad significa que la prueba es altamente precisa en la detección de los casos negativos.
- **Precisión:** se refiere a la capacidad de la prueba para dar resultados exactos y reproducibles, evitando los errores y la variabilidad.
- **Disponibilidad y accesibilidad:** La prueba debe ser fácilmente accesible para la población objetivo, de manera que se pueda realizar de manera cómoda y rápida.
- **Coste-efectividad:** La prueba debe ser rentable en términos de coste en relación con los beneficios que aporta en la salud de la población objetivo.
- **Aceptabilidad:** La prueba debe ser aceptada y bien tolerada por la población.
- **Estrategia de seguimiento:** La prueba de cribado debe ir acompañada de una clara estrategia de actuación en los individuos que obtienen un cribado positivo, que incluya pruebas diagnósticas y un tratamiento adecuado.

Teniendo en cuenta todas estas características, evaluaremos las distintas herramientas disponibles para el cribado de lesiones precursoras del cáncer anal. Para ello, nos basaremos en el metaanálisis publicado por Clarke et al. en 2022 (186) que evaluó el rendimiento de varios test de cribado en diferentes colectivos.

Examen digital anorrectal

El tacto rectal consiste en la palpación de la mucosa del canal anal en búsqueda de signos de patología, y se realiza mediante la introducción de un dedo a través del ano. Esta exploración no permite el diagnóstico de lesiones H-SIL anales, ni tampoco de carcinomas muy superficiales, por lo que no sería una herramienta útil de forma aislada en el marco de la prevención secundaria. No obstante, es una técnica accesible y económica que nos permite valorar el canal anal y detectar el cáncer en estadios precoces. Por tanto, debe realizarse siempre que se presente sintomatología anal,

y probablemente seguirá siendo una herramienta complementaria en la evaluación incluso cuando ya se hayan establecido estrategias de cribado.

Citología anal

La citología anal es una prueba relativamente sencilla y cómoda de realizar, que podría tener una buena aceptabilidad en la población. El informe anatomopatológico debe incluir tanto la adecuación de la muestra como la presencia de células de la zona de transformación, y sus resultados deben informarse de acuerdo con la terminología de Bethesda. Establecer la categoría H-SIL como umbral para indicar una prueba diagnóstica proporcionaría una alta especificidad, pero una sensibilidad demasiado baja para una prueba de cribado. Entre los individuos con una citología negativa para H-SIL tendríamos un riesgo residual del 15-20% de presentar una lesión AIN 2+. Por esta razón, y porque la citología tiende a subestimar la severidad de la enfermedad histológica, el umbral para indicar una prueba diagnóstica debería ser la categoría ASC-US. El metaanálisis de Clarke et al. (186) describe que, usando este umbral, la citología anal tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 62,4% para la detección del H-SIL. En HSH VIH positivos, la sensibilidad aumenta (85,2%) y la especificidad disminuye (52,8%), mientras que, en mujeres con factores de riesgo, la sensibilidad disminuye (65,7%) y la especificidad aumenta (82,2%). Por lo tanto, la citología se vuelve más sensible y menos específica cuando se aplica a grupos con una alta prevalencia de infección anal por VPH y lesiones H-SIL (187).

La evidencia actual respalda que un resultado H-SIL en la citología anal tiene un alto valor predictivo positivo para H-SIL confirmado por histología (179). La IANS sugiere que debería confirmarse el diagnóstico de H-SIL histológico en al menos el 90% de los casos de citología con resultado H-SIL. No obstante, en la mayoría de los estudios se describe una concordancia cito-histológica inferior al 75%. Esto se asemeja a lo observado en los estudios de cribado de cáncer de cérvix, donde el valor predictivo positivo del resultado H-SIL citológico para las lesiones CIN 2+ varía significativamente entre diferentes estudios y poblaciones (186). A pesar de que una citología anal normal no excluye totalmente la existencia de una lesión H-SIL, se considera aceptable su uso como herramienta de cribado, porque la progresión de H-SIL a cáncer anal probablemente se dé lentamente y el valor predictivo negativo aumentaría con la repetición periódica de la prueba. La citología anal ya se utiliza en muchos entornos como herramienta de cribado para el cáncer anal, y refleja a día de hoy el estándar de atención (186).

Test de detección de ADN de VPH

Los test de ADN de VPH detectan la presencia de material genético del VPH en una muestra biológica, mediante su amplificación y detección posterior de secuencias virales específicas. En el siguiente párrafo nos centraremos en la detección de los genotipos de AR del VPH.

El metaanálisis de Clarke et al. describe para el test de VPH-AR una sensibilidad y especificidad del 91,9% y el 41,8%, respectivamente. Aplicando el test al colectivo HSH VIH positivos, su sensibilidad aumenta a un 96,1%, y su especificidad disminuye a un 29,9%. Del mismo modo, aplicado a las mujeres, el test de ADN de VPH tiene una sensibilidad del 91,1% y una especificidad del 47,1% (186). La alta prevalencia de infección anal por VPH en HSH VIH positivos, que se ha estimado superior al 90%, hace que la especificidad del test de VPH-AR aplicado a esta población sea muy baja. Por ello, la detección del ADN de VPH no es útil de forma aislada en este colectivo, ni tampoco añade a la citología anal ningún poder discriminatorio (186). Por el contrario, en las mujeres esta prueba obtiene un buen rendimiento, dado que tiene una sensibilidad superior a la de la citología y una especificidad aceptable.

Genotipado parcial de VPH

Clarke et al. (186) describen para el genotipado del VPH 16 una sensibilidad del 45,5% y una especificidad del 83,4% en la detección del H-SIL anal. El genotipado de VPH 16 y 18 de forma conjunta obtiene una sensibilidad equivalente (44,1%), pero una menor especificidad (77,4%), por lo que la adicción de este segundo genotipo parece no aportar ningún valor (186). Así pues, debido a su baja sensibilidad, el genotipado parcial de VPH no parece una estrategia útil de forma aislada para el cribado del cáncer anal.

Co-test anal

El metaanálisis de Clarke et al. incluye 12 estudios que evaluaron el rendimiento de la prueba combinada de citología anal + test de ADN de VPH. Para esta estrategia, se describe una sensibilidad del 93% y una especificidad del 33,4% en la detección del H-SIL anal (186), aunque no se especifica qué genotipos de VPH incluyeron los test de detección. Por lo tanto, el co-test es más sensible pero menos específico que cualquiera de las dos pruebas (citología y test de VPH) realizadas de forma aislada, en concordancia con lo descrito por otros autores (188,189). En el estudio de Ramos-Cartagena et al. (46) se describe una sensibilidad del 100% para la detección de H-SIL anal mediante co-test, igualando el rendimiento de la AAR. Esto significa que el co-test podría identificar correctamente a todas las pacientes sin patología y obviar en ellas la realización de la AAR. Sin

embargo, la baja especificidad de esta prueba implicaría la indicación de una AAR en un porcentaje elevado de los pacientes cribados, lo cual podría ser insostenible para el sistema sanitario.

Marcadores subrogados

Test de detección de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de VPH

El proceso de carcinogénesis asociada al VPH se basa en la expresión de los oncogenes E6 y E7. La detección del ARNm de E6 y E7 en las células examinadas indica la transcripción de estos genes y la actividad de las proteínas que codifican, lo que sugiere una infección transformante en las células analizadas. El estudio llevado a cabo por Castle et al. en 2015 (190) describe que la prueba de detección de ARNm de E6/E7 es más específica pero menos sensible que el test de ADN del VPH para detectar el H-SIL anal, cuando se aplica en HSH VIH positivos. En el metaanálisis de Clarke et al. (186) se describe para esta prueba una sensibilidad de 74,2% y una especificidad de 64,3% en la detección del H-SIL anal, lo que concuerda con las conclusiones del estudio anterior.

Tinción dual p16/Ki-67

La tinción dual p16/Ki-67 es una técnica utilizada para evaluar la actividad celular en los tejidos, que combina dos marcadores inmunohistoquímicos: p16 y Ki-67. La sobreexpresión de la proteína 16 inhibidora del ciclo celular (p16) es un marcador que indica la presencia de la infección por VPH y una actividad celular anormal asociada a dicha infección. El antígeno nuclear de proliferación Ki-67 se expresa en las células en fase activa del ciclo celular, por lo que su expresión se correlaciona con la tasa de proliferación celular en el tejido analizado. La tinción dual p16/Ki-67 evalúa la expresión de estos dos marcadores en las células, permitiendo identificar una alta tasa de proliferación celular asociada a la infección por VPH, lo que resulta de utilidad para diferenciar las lesiones H-SIL de las L-SIL. En el metaanálisis de Clarke et al. (186) se incluyeron siete estudios que evaluaron el rendimiento de la tinción dual en la detección del H-SIL anal. La sensibilidad y la especificidad descritas para esta prueba fueron del 65,8% y el 70,3%, respectivamente, en concordancia con lo descrito por otros autores (191).

Anoscopia de alta resolución

La AAR podría definirse como la aplicación de la técnica de colposcopia al canal anal y la región perianal. Tal como hemos visto en la introducción del proyecto, durante la AAR se realiza una tinción y observación del área perianal y el canal anal bajo magnificación, lo que permite detectar lesiones

precursoras del cáncer en los epitelios examinados. Actualmente, esta exploración se considera la técnica “gold standard” para la detección del H-SIL anal y, además, permite guiar la aplicación de tratamientos ablativos sobre el epitelio afectado (192). Aunque existen pocos estudios que evalúen su rendimiento diagnóstico, algunos trabajos comparan los resultados de la valoración anoscópica con los obtenidos en muestras histológicas de las áreas examinadas. El más reciente, publicado por Li et al. en 2021 (193), incluyó 142 pacientes. En este estudio se describe para la AAR una sensibilidad del 97,8% y una especificidad de 74,7% en la evaluación de lesiones perianales, mientras que aplicada a lesiones de canal anal estas cifras fueron de 90,9% y 66,7%, respectivamente.

Otros métodos

Recientemente se ha publicado un estudio realizado en PLWH que propone la cobalamina y la succinil coenzima A como biomarcadores de lesiones H-SIL anales. En dicho estudio se reporta que la medición de estos biomarcadores en una muestra citológica, supera a la citología anal en cuanto a sensibilidad y especificidad (194). Como vemos, nuevas estrategias están en vías de investigación, pero en el momento actual no existe suficiente evidencia que respalde el uso de estos nuevos biomarcadores en el cribado del cáncer anal.

Comparativa de los diferentes métodos de screening

En 2021, Gaisa et al. (195) publicaron un análisis retrospectivo que comparaba el rendimiento de cuatro estrategias diferentes para el cribado del H-SIL anal en WLWH y HSH con y sin infección por VIH. Las estrategias fueron las siguientes: citología anal indicando AAR con un resultado ASC-US+, test de ADN de VPH-AR indicando AAR ante cualquier genotipo de VPH-AR, co-test anal indicando AAR ante VPH 16/18 o citología ASC-US+ asociada a cualquier VPH-AR, o co-test anal indicando AAR ante cualquier resultado citológico asociado a VPH-AR. Los resultados mostraron que el test de VPH-AR y los dos algoritmos de co-test tuvieron una mayor sensibilidad y una menor especificidad en la detección del H-SIL anal que la citología, tanto en la muestra global como en los 3 subgrupos por separado.

En la tabla 24 hemos resumido los valores de sensibilidad y especificidad de las distintas pruebas evaluadas en el metaanálisis de Clarke et al. 2022 (186):

Prueba de cribado	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Citología anal (ASC-US+)	81 (65,7*)	62,4 (82,2*)
Test de ADN de VPH	91,9 (91,1*)	41,8 (47,1*)
Co-test	93	33,4
Genotipado parcial VPH 16	45,5	83,4
Genotipado parcial VPH 16/18	44,1	77,4
Detección ARNm E6/E7	74,2	64,3
Tinción dual	65,8	70,3
Anoscopia de alta resolución	90,9-97,8 †	66,7-74,7 †

Tabla 24. Rendimiento de las diferentes pruebas de cribado en la detección del H-SIL anal. Basada en el artículo “A Systematic Review and Meta-Analysis of Cytology and HPV-related Biomarkers for Anal Cancer Screening Among Different Risk Groups” de Clarke et al. 2022 (186). *Test aplicado en mujeres. † Datos extraídos del artículo “Value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal precancerous lesions” de Li et al. (193). ASC-US: atipia de células escamosas de significado incierto, ADN: ácido desoxirribonucleico, VPH: virus del papiloma humano, ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

Como podemos observar en la tabla anterior, la prueba que tendría un mejor rendimiento en la detección del H-SIL anal sería la AAR, ya que cuenta con una muy buena sensibilidad y una especificidad aceptable. No obstante, no sería adecuado usar la AAR como técnica de cribado debido a su limitada accesibilidad y su coste. Además, se requiere cierto tiempo para su realización y los profesionales ejecutores necesitan una curva de aprendizaje. Por los motivos expuestos y porque existen alternativas menos costosas, menos invasivas y más fáciles de realizar, mantendríamos a la AAR en el papel de prueba diagnóstica, a realizar en las personas con un test de cribado positivo. Entre el resto de pruebas disponibles, la citología anal es una de las más estudiadas en el cribado del cáncer anal. Y aunque su rendimiento es aceptable en los colectivos de riesgo en general, disminuye considerablemente cuando se aplica a las mujeres, en quienes tiene una sensibilidad menor (65,7%). Los test de genotipado parcial de VPH no son suficientemente sensibles para ser considerados como pruebas de cribado de cáncer, mientras que el co-test presenta una excelente sensibilidad, pero es muy poco específico. Los marcadores subrogados tienen una buena especificidad, pero son menos sensibles que la citología anal. Por ello y porque son pruebas relativamente poco estudiadas a nivel anal, actualmente no serían adecuadas para el cribado del cáncer de ano. La alta prevalencia de infección anal por VPH en HSH VIH positivos hace que el test de ADN de VPH presente una baja especificidad en la detección del H-SIL+ anal en este colectivo (29,9%). No obstante, podría ser una herramienta viable para el cribado de cáncer anal, ya que presenta una alta sensibilidad en cualquier grupo poblacional y un elevado valor predictivo negativo (VPN 95%). Además, esta prueba obtiene un rendimiento especialmente bueno en las mujeres y es una prueba automatizada, lo que la hace más objetiva que la citología.

Por otro lado, se conoce que no todas las lesiones H-SIL progresan a carcinoma anal. Un estudio prospectivo realizado en HSH VIH positivos mostró que, en ausencia de tratamiento, las lesiones H-SIL asociadas a genotipos de VPH diferentes al 16 tenían más probabilidades de regresión que aquellas asociadas a la infección por VPH 16 (162). En esta misma línea, el metaanálisis de Lin et al. describe que a medida que aumenta la gravedad de la patología anal, se observa una mayor prevalencia de infección anal por VPH 16 y, aunque la positividad para otros genotipos de VPH-AR es alta en las lesiones AIN 1 o AIN 2-3, es baja en los casos de cáncer anal (170). Estos datos sugieren que el genotipado de VPH 16 podría identificar las lesiones H-SIL con un mayor riesgo de progresión a cáncer anal, incorporando así información sobre el riesgo de cáncer en el cribado. Por lo tanto, hasta que dispongamos de marcadores moleculares más eficaces para estratificar el riesgo de cáncer anal, la genotipificación del VPH 16 anal debería ser considerada una herramienta de gran potencial, tal y como señalan otros autores (151,196).

6.5. Propuesta para realizar cribado de cáncer anal en mujeres

De acuerdo con las recomendaciones recientemente publicadas por la IANS para el cribado del cáncer anal (185), se recomienda el cribado en aquellos grupos con un riesgo de cáncer anal 10 veces superior al de la población general (ver [tabla 23](#)). En el caso de las mujeres, estos grupos incluyen a las WLWH, a las mujeres con historia de H-SIL o cáncer de vulva, y a las receptoras de un trasplante de órgano sólido. El artículo mencionado (185) recomienda iniciar el cribado a los 45 años en las WLWH y a los 10 años del trasplante en las mujeres receptoras de TOS. En las mujeres con historia de H-SIL o cáncer de vulva, se recomienda iniciar el cribado dentro del año siguiente al diagnóstico de la patología vulvar, puesto que ambas enfermedades tienen una edad media de presentación similar. Por otro lado, estarían los grupos de población con un riesgo aumentado, pero inferior al umbral de 10 veces el riesgo de la población general. En el caso de las mujeres, estos grupos serían las mujeres con historia de verrugas perianales, H-SIL o cáncer de cérvix o de vagina, las mujeres con una infección cervical persistente por VPH 16 y aquellas con enfermedades autoinmunes. En estos casos, la indicación de cribado se basaría en una toma de decisiones compartida entre la paciente y el profesional sanitario.

Actualmente, la citología anal, el test de ADN de VPH y el co-test se consideran pruebas aceptables para el cribado del cáncer anal (185). La mayoría de los estudios proponen la citología anal como herramienta inicial para el cribado, ya que es la que ha sido más estudiada. No obstante, el test de ADN de VPH podría obtener un mejor rendimiento en las mujeres. La toma de la muestra podría integrarse en el programa de cribado de cáncer de cérvix o, quizás en un futuro, realizarse mediante campañas de auto-toma de hisopos anales, un modelo que se ha demostrado viable para el muestreo cervical y anal (197,198).

La prueba diagnóstica a realizar en el caso de un cribado positivo sería la AAR, dado que es la que obtiene un mejor rendimiento en el diagnóstico de las lesiones H-SIL anales y perianales. Las mujeres que tras la AAR obtuvieran confirmación histológica de una lesión H-SIL serían candidatas a recibir tratamiento de la lesión, mientras que las mujeres con un cribado patológico en las que no se confirmara una lesión precursora del cáncer deberían ser reevaluadas en un intervalo de 6 a 12 meses.

Para poder establecer los intervalos ideales de cribado debemos conocer durante cuánto tiempo las pruebas negativas pueden brindar tranquilidad y, para ello, son necesarios estudios longitudinales de larga duración. El equilibrio entre la detección de la enfermedad y el uso de recursos debe ser considerada de forma diferente para cada población objetivo y podrá variar en función de la prueba de cribado utilizada y de la población donde se aplique (186). Quizás, más que generar una estrategia de cribado universal, deberíamos plantear algoritmos de actuación distintos en cada grupo de riesgo, lo que permitiría una atención más precisa y adaptada al perfil de riesgo de cada paciente. La

investigación y las nuevas tecnologías jugarán un papel crucial en la evolución de las recomendaciones de cribado de cáncer anal en el futuro, proporcionando oportunidades para mejorar la eficacia y la accesibilidad de las estrategias de prevención.

6.6. Limitaciones

Nuestro proyecto presenta algunas limitaciones importantes a considerar. A pesar de ser el estudio español con un mayor tamaño muestral hasta la fecha, el número de pacientes reclutadas fue insuficiente para garantizar la representatividad de todos los colectivos de mujeres con riesgo de cáncer anal. La inclusión de las mujeres con antecedentes de H-SIL cervical en el momento de su diagnóstico en la cohorte de mujeres VIH negativas probablemente limitó la capacidad de encontrar una asociación estadística entre este antecedente y el desarrollo de H-SIL+ anal en esta cohorte. La falta de confirmación histológica de algunos diagnósticos L-SIL y H-SIL puede haber introducido en nuestro estudio un sesgo de verificación. Además, la heterogeneidad de la cohorte de mujeres VIH negativas dificulta la generalización de los resultados obtenidos en esta cohorte. Debido a que el reclutamiento de mujeres se inició poco después de que se empezara a hacer AAR en nuestra unidad, el proyecto se desarrolló mientras nuestros profesionales estaban en plena curva de aprendizaje. Esto, sumado a que la tecnología de hace 10 años ofrecía una resolución de imagen limitada, puede haber conducido al infradiagnóstico de algunas lesiones durante la exploración anoscópica, lo que explicaría que no se confirmaran por histología una proporción considerable de resultados H-SIL. Además, el hecho de que no se realizara AAR a todas las mujeres, puede haber infraestimado la prevalencia de H-SIL anal histológico en nuestras pacientes.

Capítulo 7. Conclusiones

Conclusiones

1. La historia de H-SIL o cáncer de vulva y la infección anal por VPH 16 son importantes factores de riesgo para cáncer anal tanto en WLWH como en mujeres VIH negativas.
2. Hemos observado una alta prevalencia de lesiones anales y de infección anal por VPH-AR en las mujeres evaluadas, que concuerda con la bibliografía existente.
3. Aproximadamente un tercio de las lesiones anales L-SIL progresaron a H-SIL. Sin embargo, esta cifra podría estar sobreestimada debido a la falta de confirmación histológica en todos los casos.
4. Un 3,3% de las lesiones H-SIL histológicas progresaron a carcinoma anal tras su tratamiento, y la incidencia de cáncer anal fue de 15 casos por 1000 personas-año en la cohorte de WLWH. Ambos datos fueron superiores a los descritos en la literatura, probablemente debido a un limitado tamaño muestral.
5. Hemos reportado por primera vez el genotipado de la infección anal por VPH en relación con los factores de riesgo para cáncer anal, y nuestro estudio constituye el más reciente comparando WLWH con mujeres VIH negativas.
6. Las WLWH y las mujeres con infección anal por VPH 16 podrían tener un mayor riesgo de progresión de H-SIL a cáncer anal. El genotipado de VPH 16 podría ser una herramienta valiosa para la estratificación del riesgo de cáncer anal en las mujeres.

Capítulo 8. Futuras líneas de investigación

Futuras líneas de investigación

En primer lugar, es necesario validar la estrategia de prevención secundaria del cáncer anal basada en el tratamiento de las lesiones H-SIL en personas VIH negativas. Considerando los resultados del ensayo ANCHOR, probablemente no sería ético realizar un ensayo clínico que aleatorice entre la observación y el tratamiento de las lesiones H-SIL anales en esta población. No obstante, estudios prospectivos que evalúen la evolución de las lesiones H-SIL tratadas en personas VIH negativas podrían igualmente validar esta estrategia.

Se requiere más investigación para determinar qué prueba de cribado obtiene un mejor rendimiento en cada colectivo, así como estudios longitudinales que nos ayuden a definir intervalos de cribado seguros. El concepto de cribado basado en la estratificación del riesgo podría ser aplicable a la prevención del cáncer anal, permitiendo la implementación de diferentes estrategias según los factores moduladores del riesgo que presente cada paciente. Estos factores, en el caso del cáncer anal, aún no son del todo conocidos. Pero uno de ellos podría ser el genotipado de VPH 16 a nivel anal, tal y como sugieren nuestros resultados. La validación de un sistema de auto-recogida de muestras de hisopos anales podría ser otra línea de investigación adicional. Sin embargo, en última instancia, serán los estudios de coste-efectividad los que determinarán la viabilidad del cribado de cáncer anal en diferentes contextos.

Capítulo 9. Bibliografía

Bibliografía

1. Sano D, Oridate N. The molecular mechanism of human papillomavirus-induced carcinogenesis in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Clin Oncol.* octubre de 2016;21(5):819-26.
2. Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol.* mayo de 2010;117(2):S5-10.
3. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Mutat Res.* abril de 2017;772:3-12.
4. Alemany L, Bayas JM, Borruel N, Campins M, Castellsagué X, Curran A, et al. AEPCC-Guías: Vacunación selectiva frente al Virus del Papiloma Humano en poblaciones de riesgo elevado. Publicaciones AEPCC. ISBN 978-84-617-6553-9; 2016.
5. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Ghissassi FE, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* abril de 2009;10(4):321-2.
6. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* noviembre de 2010;11(11):1048-56.
7. López N, Torné A, Franco A, San-Martin M, Viayna E, Barrull C, et al. Epidemiologic and economic burden of HPV diseases in Spain: implication of additional 5 types from the 9-valent vaccine. *Infect Agent Cancer.* diciembre de 2018;13(1):15.
8. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K, Hausen HZ, De Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* mayo de 2010;401(1):70-9.
9. 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.* diciembre de 2012;12(1):30.
10. Gamboa-Hoil SI. Human papillomavirus in men. *Rev Int Andrología.* enero de 2023;21(1):100325.
11. Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, Razzaghi H, Backes DM, Pimenta JM, et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: A literature review and meta-analysis: Meta-Analysis of HPV Persistence. *Int J Cancer.* 15 de septiembre de 2013;133(6):1271-85.

12. Basukala O, Banks L. The Not-So-Good, the Bad and the Ugly: HPV E5, E6 and E7 Oncoproteins in the Orchestration of Carcinogenesis. *Viruses*. 22 de septiembre de 2021;13(10):1892.
13. Long K, Menon R, Bastawrous A, Billingham R. Screening, Surveillance, and Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia. *Clin Colon Rectal Surg*. 16 de febrero de 2016;29(01):057-64.
14. Tian R, Huang Z, Li L, Yuan J, Zhang Q, Meng L, et al. HPV integration generates a cellular super-enhancer which functions as ecDNA to regulate genome-wide transcription. *Nucleic Acids Res*. 22 de mayo de 2023;51(9):4237-51.
15. Zhou L, Qiu Q, Zhou Q, Li J, Yu M, Li K, et al. Long-read sequencing unveils high-resolution HPV integration and its oncogenic progression in cervical cancer. *Nat Commun*. 10 de mayo de 2022;13(1):2563.
16. Wang CCJ, Palefsky JM. HPV-Associated Anal Cancer in the HIV/AIDS Patient. En: Meyers C, editor. *HIV/AIDS-Associated Viral Oncogenesis* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [citado 29 de noviembre de 2021]. p. 183-209. (Cancer Treatment and Research; vol. 177). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-03502-0_7
17. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 16 de julio de 2015;7(7):3863-90.
18. Bowden SJ, Doulgeraki T, Bouras E, Markozannes G, Athanasiou A, Grout-Smith H, et al. Risk factors for human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer: an umbrella review and follow-up Mendelian randomisation studies. *BMC Med*. 27 de julio de 2023;21(1):274.
19. Burd EM, Dean CL. Human Papillomavirus. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang YW, editores. *Microbiol Spectr*. 12 de agosto de 2016;4(4):4.4.18.
20. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *The Lancet*. noviembre de 2004;364(9446):1678-83.
21. Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. The Cigarette Smoke Carcinogen Benzo[*a*]pyrene Enhances Human Papillomavirus Synthesis. *J Virol*. 15 de enero de 2008;82(2):1053-8.
- 22.: Bosch J.M., Serrano J.R., González, J.V., Lobo P., López-Arregui E., Quesada M., Ramón y Cajal J.M., Vanrell C. AEPCC Guías. Métodos anticonceptivos, infección VPH, y lesiones premalignas de cuello uterino. Publicaciones AEPCC; 2018. pp: 1-47.

23. Zhao R, Sekar P, Bennis SL, Kulasingam S. A systematic review of the association between smoking exposure and HPV-related cervical cell abnormality among women living with HIV: Implications for prevention strategies. *Prev Med.* mayo de 2023;170:107494.
24. Vinodhini K, Shanmughapriya S, Das BC, Natarajaseenivasan K. Prevalence and risk factors of HPV infection among women from various provinces of the world. *Arch Gynecol Obstet.* marzo de 2012;285(3):771-7.
25. A D, Bi H, Zhang D, Xiao B. Association between human papillomavirus infection and common sexually transmitted infections, and the clinical significance of different Mycoplasma subtypes. *Front Cell Infect Microbiol.* 16 de marzo de 2023;13:1145215.
26. Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw K, Kim E, Tadesse A, et al. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer.* 15 de junio de 2011;128(12):2962-70.
27. Roura E, Travier N, Waterboer T, De Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. Burk RD, editor. *PLOS ONE.* 25 de enero de 2016;11(1):e0147029.
28. Ramachandran B. Functional association of oestrogen receptors with HPV infection in cervical carcinogenesis. *Endocr Relat Cancer.* abril de 2017;24(4):R99-108.
29. Anastasiou E, McCarthy KJ, Gollub EL, Ralph L, Van De Wijgert JHHM, Jones HE. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. *Contraception.* marzo de 2022;107:1-9.
30. Peng Y, Wang X, Feng H, Yan G. Is oral contraceptive use associated with an increased risk of cervical cancer? An evidence-based meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* mayo de 2017;43(5):913-22.
31. Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* enero de 2020;127(2):171-80.
32. SEER [Internet]. [citado 10 de junio de 2024]. Cancer of the Anus, Anal Canal, and Anorectum - Cancer Stat Facts. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>
33. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality

- worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* noviembre de 2018;68(6):394-424.
34. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer.* enero de 2021;148(1):38-47.
 35. Lupi M, Brogden D, Howell AM, Tekkis P, Mills S, Kontovounisios C. Anal Cancer in High-Risk Women: The Lost Tribe. *Cancers.* 22 de diciembre de 2022;15(1):60.
 36. Grulich AE, Poynten IM, Machalek DA, Jin F, Templeton DJ, Hillman RJ. The epidemiology of anal cancer. *Sex Health.* 2012;9(6):504.
 37. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE, Ba FS, Trimble DD, Chiao EY. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* septiembre de 2015;213(3):278-309.
 38. 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.* mayo de 2012;13(5):487-500.
 39. Koppe DC, Bandeira CB, Rosa MRD, Cambuzzi E, Meurer L, Fagundes RB. Prevalence of Anal Intraepithelial Neoplasia in Women With Genital Neoplasia. *Dis Colon Rectum.* abril de 2011;54(4):442-5.
 40. Young AN, Jacob E, Willauer P, Smucker L, Monzon R, Ocegüera L. Anal Cancer. *Surg Clin North Am.* junio de 2020;100(3):629-34.
 41. Samuel RJ, Gilbert DC. Understanding the molecular biology of anal squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* febrero de 2024;154(3):410-1.
 42. Herfs M, Roncarati P, Koopmansch B, Peulen O, Bruyere D, Lebeau A, et al. A dualistic model of primary anal canal adenocarcinoma with distinct cellular origins, etiologies, inflammatory microenvironments and mutational signatures: implications for personalised medicine. *Br J Cancer.* mayo de 2018;118(10):1302-12.
 43. WHO Classification of Tumours online. Digestive System Tumors (5th ed.) / Tumours of the anal canal / Epithelial tumours / Malignant epithelial tumours / Anal squamous cell carcinoma. [Internet]. 2024 [citado 10 de junio de 2024]. BlueBooksOnline. Disponible en: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chaptercontent/31/72>
 44. Fenger C, Frisch M, Jass JJ, Williams GT, Hilden J. Anal cancer subtype reproducibility study. *Virchows Arch.* 10 de marzo de 2000;436(3):229-33.

45. EA Stier. Anal HPV infection: risk groups and natural history. *HPVWorld*. octubre de 2021;166:5-7.
46. Ramos-Cartagena JM, Pérez CM, Guiot HM, Amaya-Ardilla CP, Tirado-Gómez M, Ortiz AP. Assessment of Anal Cancer Screening Tools in Detecting High-Grade Anal Squamous Intraepithelial Lesions in Women. *J Low Genit Tract Dis*. enero de 2020;24(1):75-81.
47. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: Key differences. *Cancer Cytopathol*. 25 de febrero de 2011;119(1):5-19.
48. Wang C ching J, Sparano J, Palefsky JM. Human Immunodeficiency Virus/AIDS, Human Papillomavirus, and Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. enero de 2017;26(1):17-31.
49. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 1 de octubre de 2012;136(10):1266-97.
50. Armstrong SA, Malley R, Wang H, Lenz HJ, Arguello D, El-Deiry WS, et al. Molecular characterization of squamous cell carcinoma of the anal canal. *J Gastrointest Oncol*. octubre de 2021;12(5):2423-37.
51. De Sanjosé S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quirós B, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr*. 1 de octubre de 2018;2(4):pky045.
52. De Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. febrero de 2020;8(2):e180-90.
53. Serrano B, de Sanjosé S, Tous S, Quiros B, Muñoz N, Bosch X, et al. Human papillomavirus genotype attribution for HPVs 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 in female anogenital lesions. *Eur J Cancer*. septiembre de 2015;51(13):1732-41.
54. Slama J, Sehnal B, Dusek L, Zima T, Cibula D. Impact of risk factors on prevalence of anal HPV infection in women with simultaneous cervical lesion. *Neoplasma*. 2015;62(02):308-14.
55. Albuquerque A, Godfrey MAL, Cappello C, Pesola F, Bowring J, Cuming T, et al. Multizonal anogenital neoplasia in women: a cohort analysis. *BMC Cancer*. diciembre de 2021;21(1):232.

56. Hessol NA, Holly EA, Efird JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS*. 2 de enero de 2009;23(1):59-70.
57. Kojic EM, Cu-Uvin S, Conley L, Bush T, Onyekwuluje J, Swan DC, et al. Human Papillomavirus Infection and Cytologic Abnormalities of the Anus and Cervix Among HIV-Infected Women in the Study to Understand the Natural History of HIV/AIDS in the Era of Effective Therapy (The SUN Study). *Sex Transm Dis*. abril de 2011;38(4):253-9.
58. Deshmukh AA, Damgacioglu H, Georges D, Sonawane K, Ferlay J, Bray F, et al. Global burden of HPV -attributable squamous cell carcinoma of the anus in 2020, according to sex and HIV status: A worldwide analysis. *Int J Cancer*. febrero de 2023;152(3):417-28.
59. Kusters JM, Heijne JC, Van Benthem BH, King AJ, Schim Van Der Loeff MF. Type-specific concurrent anogenital HPV detection among young women and MSM attending Dutch sexual health clinics. *Sex Transm Infect*. 16 de julio de 2022;sextrans-2022-055484.
60. Hewavisenti RV, Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. *Front Immunol*. 7 de marzo de 2023;14:1112513.
61. ElNaggar AC, Santoso JT. Risk Factors for Anal Intraepithelial Neoplasia in Women With Genital Dysplasia. *Obstet Gynecol*. agosto de 2013;122(2):218-23.
62. Lin C, Slama J, Gonzalez P, Goodman MT, Xia N, Kreimer AR, et al. Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. *Lancet Infect Dis*. agosto de 2019;19(8):880-91.
63. Moscicki AB, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM, Roberts JM, Khan MJ, Boardman LA, et al. Screening for Anal Cancer in Women. *J Low Genit Tract Dis*. julio de 2015;19(3):S27-42.
64. JM Berry-Lawhorn. Groups at High Risk of Anal Cancer. octubre de 2021;165:8-12.
65. Scholefield JH, Hickson WGE, Rogers K, Sharp F, Smith JHF. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *The Lancet*. noviembre de 1992;340(8830):1271-3.
66. Moscicki AB, Ma Y, Farhat S, Jay J, Hanson E, Benningfield S, et al. Natural History of Anal Human Papillomavirus Infection in Heterosexual Women and

- Risks Associated With Persistence. *Clin Infect Dis*. 15 de marzo de 2014;58(6):804-11.
67. Liu Y, Sigel K, Gaisa MM. Human Papillomavirus Genotypes Predict Progression of Anal Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *J Infect Dis*. 20 de octubre de 2018;218(11):1746-52.
68. Lum C, Prenen H, Body A, Lam M, Segelov E. A 2020 update of anal cancer: the increasing problem in women and expanding treatment landscape. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2 de agosto de 2020;14(8):665-80.
69. Chittleborough T, Tapper R, Eglinton T, Frizelle F. Anal squamous intraepithelial lesions: an update and proposed management algorithm. *Tech Coloproctology*. febrero de 2020;24(2):95-103.
70. Lee GC, Kunitake H, Milch H, Savitt LR, Stafford CE, Bordeianou LG, et al. What Is the Risk of Anal Carcinoma in Patients With Anal Intraepithelial Neoplasia III? *Dis Colon Rectum*. diciembre de 2018;61(12):1350-6.
71. Janczewski LM, Faski J, Nelson H, Gollub MJ, Eng C, Brierley JD, et al. Survival outcomes used to generate version 9 American Joint Committee on Cancer staging system for anal cancer. *CA Cancer J Clin*. septiembre de 2023;73(5):516-23.
72. National Cancer Institute. NIH National Cancer Institute. [citado 7 de mayo de 2024]. *Cancer Stat Facts: Anal Cancer*. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>
73. Prigge ES, Von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Clinical relevance and implications of HPV-induced neoplasia in different anatomical locations. *Mutat Res Mutat Res*. abril de 2017;772:51-66.
74. TM Darragh. Pathology of anal squamous intraepithelial lesions and cancer: similarities and differences from cervical pathology. octubre de 2021;167:18-22.
75. Fanales-Belasio E, Raimondo M, Suligoj B, Buttò S. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Ann Ist Super Sanità*. 2010;46(1):5-14.
76. ONUSIDA / UNAIDS [Internet]. [citado 10 de junio de 2024]. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA / UNAIDS). Disponible en: <https://www.unaids.org/es/Homepage>
77. By-Nc-Sa C. Unidad de vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2022: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III/ División de control

- de VIH, ITS, Hepatitis virales y tuberculosis. Ministerio de Sanidad. Madrid; noviembre 2023. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/docs/Informe_VIH_SIDA_2023.pdf
78. Boza Cordero, Ricardo. Patogénesis del VIH/SIDA. 2017. 27 de octubre de 2017;5(1):28-46.
 79. Organización Mundial de la Salud - VIH y SIDA [Internet]. 2024 [citado 10 de junio de 2024]. VIH y sida. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
 80. Yunquera-Romero L, Asensi-Díez R, Gajardo-Álvarez M, Muñoz-Castillo I. [Dual therapy as an alternative treatment in HIV pretreated patients: experience in a tertiary hospital]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. febrero de 2016;29(1):25-31.
 81. Shu Y, Qiu C, Tu X, Deng Z, Deng Y, Wang H, et al. Efficacy and Safety of Triple versus Dolutegravir-based Dual Therapy in Patients with HIV-1 Infection: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Aids Rev*. 14 de octubre de 2021;23(3):6467.
 82. Gandhi M, Hickey M, Imbert E, Grochowski J, Mayorga-Munoz F, Szumowski JD, et al. Demonstration Project of Long-Acting Antiretroviral Therapy in a Diverse Population of People With HIV. *Ann Intern Med*. julio de 2023;176(7):969-74.
 83. Lifson AR, Grund B, Gardner EM, Kaplan R, Denning E, Engen N, et al. Improved quality of life with immediate versus deferred initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *AIDS*. 24 de abril de 2017;31(7):953-63.
 84. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 27 de agosto de 2015;373(9):795-807.
 85. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet*. junio de 2019;393(10189):2428-38.
 86. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 12 de julio de 2016;316(2):171.

87. Feinberg J, Keeshin S. Prevention and Initial Management of HIV Infection. *Ann Intern Med.* junio de 2022;175(6):ITC81-96.
88. HIV and Cancer: An Overview of AIDS-Defining and Non–AIDS-Defining Cancers in Patients With HIV. *Clin J Oncol Nurs* [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 17 de mayo de 2024]; Disponible en: <http://https://cjon.ons.org/cjon/23/3/hiv-and-cancer-overview-aids-defining-and-non-aids-defining-cancers-patients-hiv>
89. Lurain K, Yarchoan R, Ramaswami R. The Changing Face of HIV-Associated Malignancies: Advances, Opportunities, and Future Directions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* mayo de 2019;(39):36-40.
90. Hessol NA, Whittemore H, Vittinghoff E, Hsu LC, Ma D, Scheer S, et al. Incidence of first and second primary cancers diagnosed among people with HIV, 1985–2013: a population-based, registry linkage study. *Lancet HIV.* noviembre de 2018;5(11):e647-55.
91. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature Age-Related Comorbidities Among HIV-Infected Persons Compared With the General Population. *Clin Infect Dis.* 1 de diciembre de 2011;53(11):1120-6.
92. Guaraldi G, Arends JE, Buhk T, Cascio M, Curran A, Teofilo E, et al. «Moving Fourth»: A Vision Toward Achieving Healthy Living with HIV Beyond Viral Suppression. *Aids Rev.* 16 de septiembre de 2019;21(3):3029.
93. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer.* enero de 2021;148(1):38-47.
94. Burgos J, Curran A, Tallada N, Guelar A, Navarro J, Landolfi S, et al. Risk of progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected MSM. *AIDS.* 27 de marzo de 2015;29(6):695-702.
95. Siddharthan R. Anal intraepithelial neoplasia: diagnosis, screening, and treatment. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado 20 de enero de 2022]; Disponible en: <http://www.annalsgastro.gr/files/journals/1/earlyview/2019/ev-02-2019-06-AG4428-0364.pdf>
96. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med.* 16 de junio de 2022;386(24):2273-82.
97. Ye Y, Burkholder GA, Wiener HW, Aslibekyan S, Khan A, Shrestha S. CD4 Trajectory Models and Onset of Non–AIDS-Defining Anal Genital Warts,

- Precancer, and Cancer in People Living With HIV Infection-1. *Sex Transm Dis.* septiembre de 2020;47(9):628-33.
98. Sendagorta Cudós E, Sotomayor C, Masia Canuto M, Cabello A, Curran A, Ocampo A, et al. Incidence of Anal Cancer and Related Risk Factors in HIV-Infected Patients Enrolled in the National Prospective Spanish Cohort CoRIS. *Dis Colon Rectum.* diciembre de 2023;66(12):e1186-94.
99. Falcaro M, Castañón A, Ndlela B, Checchi M, Soldan K, Lopez-Bernal J, et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence: a register-based observational study. *The Lancet.* diciembre de 2021;398(10316):2084-92.
100. Wei F, Alberts CJ, Albuquerque A, Clifford GM. Impact of Human Papillomavirus Vaccine Against Anal Human Papillomavirus Infection, Anal Intraepithelial Neoplasia, and Recurrence of Anal Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis.* 28 de noviembre de 2023;228(11):1496-504.
101. Ministerio de Sanidad E. Coberturas de Vacunación. Datos Estadísticos [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/coberturas/home.htm>
102. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med.* marzo de 2021;144:106399.
103. Lopez-Cavanillas B, G. Benitez C, Serrano M, Sendagorta E, Hernandez A, Bartha JL. Analysis of the prevalence of human papillomavirus and abnormal anal cytology in women at risk. *J Obstet Gynaecol.* 3 de octubre de 2021;41(7):1139-44.
104. Stier EA, Lensing SY, Darragh TM, Deshmukh AA, Einstein MH, Palefsky JM, et al. Prevalence of and Risk Factors for Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Women Living with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis.* 10 de abril de 2020;70(8):1701-7.
105. Curran A. Current guidelines & recommendations for anal HPV-related disease screening. *HPV Anal Cancer.* octubre de 2021;(154):45-9.
106. Patel J, Salit IE, Berry MJ, Pokomandy A, Nathan M, Fishman F, et al. Environmental scan of anal cancer screening practices: worldwide survey results. *Cancer Med.* agosto de 2014;3(4):1052-61.

107. Hillman RJ, Berry-Lawhorn JM, Ong JJ, Cuming T, Nathan M, Goldstone S, et al. International Anal Neoplasia Society Guidelines for the Practice of Digital Anal Rectal Examination. *J Low Genit Tract Dis.* abril de 2019;23(2):138-46.
108. Albuquerque A. Cytology in Anal Cancer Screening: Practical Review for Clinicians. *Acta Cytol.* 2020;64(4):281-7.
109. Bean SM, Chhieng DC. Anal–rectal cytology: A review. *Diagn Cytopathol.* julio de 2010;38(7):538-46.
110. N Jay. Practicing and training for High Resolution Anoscopy. octubre de 2021;162:26-8.
111. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline DM, Meckler GD. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8th edition. 8th ed. McGraw Hill / Medical; 2016.
112. Sumita Mehta, Poonam Sachdeva. Colposcopy of Female Genital Tract. Singapur: Springer; 2017. 240 p.
113. Brown SR, Skinner P, Tidy J, Smith JH, Sharp F, Hosie KB. Outcome after surgical resection for high-grade anal intraepithelial neoplasia (Bowen's disease). *Br J Surg.* 10 de diciembre de 2002;86(8):1063-6.
114. Scholefield JH, Ogunbiyi OA, Smith JHF, Rogers K, Sharp F. Treatment of anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg.* 8 de diciembre de 2005;81(8):1238-40.
115. Chang GJ, Berry MJ, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. Surgical Treatment of High-Grade Anal Squamous Intraepithelial Lesions: A Prospective Study. *Dis Colon Rectum.* abril de 2002;45(4):453-8.
116. Megill C, Wilkin T. Topical therapies for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Semin Colon Rectal Surg.* junio de 2017;28(2):86-90.
117. Richel O, Wieland U, De Vries HJC, Brockmeyer NH, Van Noesel C, Potthoff A, et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men: 5-Fluorouracil treatment in anal dysplasia. *Br J Dermatol.* diciembre de 2010;163(6):1301-7.
118. Fuertes I, Bastida C, Lopez-Cabezas C, Rodríguez-Carunchio L, Ordi J, Mallolas J, et al. The effectiveness and tolerability of imiquimod suppositories to treat extensive intra-anal high-grade squamous intraepithelial lesions/warts in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS.* octubre de 2019;30(12):1194-200.

119. Wieland U. Imiquimod Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Positive Men. *Arch Dermatol*. 1 de noviembre de 2006;142(11):1438.
120. Gkegkes ID, Iavazzo C, Stamatiadis AP. Intra-anal use of imiquimod: what is the clinical evidence? *Int J STD AIDS*. septiembre de 2019;30(10):1018-24.
121. Mahto M, Nathan M, O'Mahony C. More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS*. enero de 2010;21(1):8-16.
122. Sendagorta E, Bernardino JI, Álvarez-Gallego M, Feíto M, Feltes R, Beato MJ, et al. Topical cidofovir to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected patients: a pilot clinical trial. *AIDS*. 2 de enero de 2016;30(1):75-82.
123. Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de diciembre de 2009;52(4):474-9.
124. Burgos J, Curran A, Garcia J, Landolfi S, Hernández-Losa J, Suanzes P, et al. Effectiveness of trichloroacetic acid versus electrocautery for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions in persons with HIV. *Infect Dis*. 13 de enero de 2024;1-9.
125. Helmerhorst ThJM, van der Vaart CH, Dijkhuizen GH, Calame JJ, Kenemans P, Stolk JG. CO₂-laser therapy in patients with vulvar intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. enero de 1990;34(1-2):149-55.
126. Penna C, Fallani MG, Fambrini M, Zipoli E, Marchionni M. CO₂ laser surgery for vulvar intraepithelial neoplasia. Excisional, destructive and combined techniques. *J Reprod Med*. noviembre de 2002;47(11):913-8.
127. Cox SV, Dobry AS, Zachary CB, Cohen JL. Laser Plume From Human Papillomavirus-Infected Tissue: A Systematic Review. *Dermatol Surg*. diciembre de 2020;46(12):1676-82.
128. Kahramansoy N. Surgical smoke: a matter of hygiene, toxicology, and occupational health. *GMS Hyg Infect Control* [Internet]. 2024 [citado 19 de mayo de 2024];19. Disponible en: <https://www.egms.de/en/journals/dgkh/2024-19/dgkh000469.shtml>
129. Fuertes I, Chivite I, Cranston RD, Sánchez E, Cerdón E, Rodríguez-Carunchio L, et al. Short-term effectiveness and tolerability of carbon dioxide laser for anal high-grade squamous intraepithelial lesions in individuals living with HIV. *Int J STD AIDS*. junio de 2022;33(7):709-17.

130. Stier EA, Goldstone SE, Berry JM, Panther LA, Jay N, Krown SE, et al. Infrared Coagulator Treatment of High-Grade Anal Dysplasia in HIV-Infected Individuals: An AIDS Malignancy Consortium Pilot Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de enero de 2008;47(1):56-61.
131. Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared Coagulator™: A Useful Tool for Treating Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Dis Colon Rectum.* mayo de 2005;48(5):1042-54.
132. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, Darragh T, Lee JY, van Zante A, et al. A Randomized Clinical Trial of Infrared Coagulation Ablation Versus Active Monitoring of Intra-anal High-grade Dysplasia in Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection: An AIDS Malignancy Consortium Trial. *Clin Infect Dis.* 19 de marzo de 2019;68(7):1204-12.
133. Marks DK, Goldstone SE. Electrocautery Ablation of High-Grade Anal Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 1 de marzo de 2012;59(3):259-65.
134. Gaisa MM, Liu Y, Deshmukh AA, Stone KL, Sigel KM. Electrocautery ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: Effectiveness and key factors associated with outcomes. *Cancer.* abril de 2020;126(7):1470-9.
135. Fuertes I, Cranston R, De Lazzari E, Rodriguez-Carunchio L, Blanco JL. Response factors associated with electrocautery treatment of intra-anal high-grade squamous intraepithelial lesions in a population of HIV-positive men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* octubre de 2021;32(11):1052-9.
136. Vergara-Fernandez O, Solórzano-Vicuña D, Coss-Adame E, Trejo-Avila M. Outcomes of radiofrequency ablation for anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Tech Coloproctology.* junio de 2021;25(6):701-7.
137. Goldstone SE, Terlizzi J, Levine R, Moshier E, Pereira Vera B. A Prospective, Dual-Center Trial Of Circumferential Radiofrequency Ablation of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Demonstrate Improved Long-term Efficacy Over Historical Controls of Targeted Ablation. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 4 de mayo de 2022 [citado 30 de enero de 2023]; Publish Ahead of Print. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/DCR.0000000000002365>
138. Goldstone RN, Hasan SR, Drury S, Darragh TM, Van Zante A, Goldstone SE. A trial of radiofrequency ablation for anal intraepithelial neoplasia. *Int J Colorectal Dis.* marzo de 2017;32(3):357-65.
139. Van Der Snoek EM, Den Hollander JC, Aans JB, Sterenberg HJCM, Van Der Ende ME, Robinson DJ. Photodynamic therapy with systemic meta-

- tetrahydroxyphenylchlorin in the treatment of anal intraepithelial neoplasia, grade 3. *Lasers Surg Med.* octubre de 2012;44(8):637-44.
140. Abbasakoor F, Woodhams J, Farooqui N, Novelli M, Bown S, MacRobert A, et al. Safe ablation of the anal mucosa and perianal skin in rats using Photodynamic Therapy—A promising approach for treating Anal Intraepithelial Neoplasia. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* diciembre de 2013;10(4):566-74.
141. Welbourn H, Duthie G, Powell J, Moghissi K. Can photodynamic therapy be the preferred treatment option for anal intraepithelial neoplasia? Initial results of a pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* marzo de 2014;11(1):20-1.
142. Siegenbeek van Heukelom ML, Gosens KCM, Prins JM, de Vries HJC. Cryotherapy for Intra- and Perianal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Positive Men who have Sex with Men. *Am J Clin Dermatol.* febrero de 2018;19(1):127-32.
143. Richel O, De Vries HJ, Van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* abril de 2013;14(4):346-53.
144. Goldstone SE, Johnstone AA, Moshier EL. Long-term Outcome of Ablation of Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions: Recurrence and Incidence of Cancer. *Dis Colon Rectum.* marzo de 2014;57(3):316-23.
145. Burgos J, Curran A, Landolfi S, Navarro J, Tallada N, Guelar A, et al. The effectiveness of electrocautery ablation for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med.* agosto de 2016;17(7):524-31.
146. Assoumou SA, Panther LA, Mayer KH. Treatment of high-grade anal dysplasia in high-risk patients: outcome at an urban community health centre. *Int J STD AIDS.* febrero de 2013;24(2):134-8.
147. Carlsson-Laloo E, Berg M, Mellgren Å, Rusner M. Sexuality and childbearing as it is experienced by women living with HIV in Sweden: a lifeworld phenomenological study. *Int J Qual Stud Health Well-Being.* 1 de enero de 2018;13(1):1487760.
148. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS.* 26 de junio de 2006;20(10):1447-50.

149. Colfax GN, Buchbinder SP, Cornelisse PGA, Vittinghoff E, Mayer K, Celum C. Sexual risk behaviors and implications for secondary HIV transmission during and after HIV seroconversion: *AIDS*. julio de 2002;16(11):1529-35.
150. Manual de vacunacions de Catalunya: Vacuna anti-virus del papil·loma humà (vacuna VPH). Disponible en:
https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/vacunacions/00manual_de_vacunacions/capitols_i_annexos_manual/apartat_4_vacunacions_disponibles/Manual-Vacunacions-apartat-4_12.pdf
151. Liu Y, Weiss K, Zamudio AR, Hayes MP, Saleh M, Gaisa MM, et al. Primary Anal Cancer Screening Results From 381 Women With Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis*. 18 de abril de 2023;227(8):932-8.
152. Heard I, Etienney I, Potard V, Poizot-Martin I, Moore C, Lesage AC, et al. High prevalence of Anal Human Papillomavirus-associated cancer precursors in a contemporary cohort of asymptomatic HIV-infected women. *Clin Infect Dis*. 2 de febrero de 2015;civ049.
153. Fracella M, Oliveto G, Roberto P, Cinti L, Gentile M, Coratti E, et al. The Epidemiology of Anal Human Papillomavirus (HPV) in HIV-Positive and HIV-Negative Women and Men: A Ten-Year Retrospective Observational Study in Rome (Italy). *Pathogens*. 11 de febrero de 2024;13(2):163.
154. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*. 15 de agosto de 2017;141(4):664-70.
155. Zhang L, Xiao YP, Tao X, Cao YK, Sui L, Cong K. Detection rate and clinical characteristics of vulvar squamous intraepithelial lesion. *Revista China de Obstetricia y Ginecología*. 25 de agosto de 2023;58(8):603-10.
156. Pino MD, Matas I, Carrillo P, Martí C, Glickman A, Carreras-Dieguez N, et al. Natural History of Anal HPV Infection in Women Treated for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancers*. 10 de febrero de 2023;15(4):1147.
157. Nasioutziki M, Chatzistamatiou K, Loufopoulos PD, Vavoulidis E, Tsampazis N, Pratilas GC, et al. Cervical, anal and oral HPV detection and HPV type concordance among women referred for colposcopy. *Infect Agent Cancer*. diciembre de 2020;15(1):22.
158. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. octubre de 2016;20(4):283-91.

159. Goeieman BJ, Firnhaber CS, Jong E, Michelow P, Kegorilwe P, Swarts A, et al. Prevalence of Anal HPV and Anal Dysplasia in HIV-Infected Women From Johannesburg, South Africa. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 1 de julio de 2017;75(3):e59-64.
160. Gaisa M, Ita-Nagy F, Sigel K, Arens Y, Hennessy MA, Rodriguez-Caprio G, et al. High Rates of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Infected Women Who Do Not Meet Screening Guidelines. *Clin Infect Dis*. 1 de febrero de 2017;64(3):289-94.
161. Tong WWY, Jin F, McHugh LC, Maher T, Sinclair B, Grulich AE, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS*. 10 de septiembre de 2013;27(14):2233-43.
162. Poynten IM, Jin F, Roberts JM, Templeton DJ, Law C, Cornall AM, et al. The Natural History of Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Gay and Bisexual Men. *Clin Infect Dis*. 1 de marzo de 2021;72(5):853-61.
163. Watson AJM, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. MALIGNANT PROGRESSION OF ANAL INTRA-EPITHELIAL NEOPLASIA. *ANZ J Surg*. agosto de 2006;76(8):715-7.
164. Scholefield JH, Castle MT, Watson NFS. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*. 17 de agosto de 2005;92(9):1133-6.
165. Faber MT, Frederiksen K, Palefsky JM, Kjaer SK. A nationwide longitudinal study on risk factors for progression of anal intraepithelial neoplasia grade 3 to anal cancer. *Int J Cancer*. 15 de octubre de 2022;151(8):1240-7.
166. Faber MT, Frederiksen K, Palefsky JM, Kjaer SK. Risk of Anal Cancer Following Benign Anal Disease and Anal Cancer Precursor Lesions: A Danish Nationwide Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 de enero de 2020;29(1):185-92.
167. Denslow SA, Rositch AF, Firnhaber C, Ting J, Smith JS. Incidence and progression of cervical lesions in women with HIV: a systematic global review. *Int J STD AIDS*. marzo de 2014;25(3):163-77.
168. De Martel C, Shiels MS, Franceschi S, Simard EP, Vignat J, Hall HI, et al. Cancers attributable to infections among adults with HIV in the United States. *AIDS*. 23 de octubre de 2015;29(16):2173-81.
169. Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP, Klatt NR, Hunt PW. Residual Immune Dysregulation Syndrome in Treated HIV infection. En: *Advances in Immunology* [Internet]. Elsevier; 2013 [citado 8 de mayo de 2024]. p. 51-83.

Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780124077072000023>

170. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* febrero de 2018;18(2):198-206.
171. Guerendiain D, Mühr LSA, Grigorescu R, Holden MTG, Cuschieri K. Mapping HPV 16 Sub-Lineages in Anal Cancer and Implications for Disease Outcomes. *Diagnostics.* 19 de diciembre de 2022;12(12):3222.
172. Batman S, Messick CA, Milbourne A, Guo M, Munsell MF, Fokom-Domgue J, et al. A Cross-Sectional Study of the Prevalence of Anal Dysplasia among Women with High-Grade Cervical, Vaginal, and Vulvar Dysplasia or Cancer: The PANDA Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 5 de diciembre de 2022;31(12):2185-91.
173. Proctor L, Grennan T, Albert A, Miller D, Sadownik L, Lee M. Screening for Anal Cancer in Women With a History of Vulvar High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *J Low Genit Tract Dis.* octubre de 2019;23(4):265-71.
174. Wohlmuth C, Ghorab Z, Shier M, Tinmouth J, Salit IE, Covens A, et al. Cytology-based screening for anal intraepithelial neoplasia in women with a history of cervical intraepithelial neoplasia or cancer. *Cancer Cytopathol.* febrero de 2021;129(2):140-7.
175. Lisboa C, Santo I, Azevedo J, Azevedo L, Pista A, Dias C, et al. High Prevalence of Human Papillomavirus on Anal and Oral Samples from Men and Women with External Anogenital Warts: The HERCOLES Study. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(6):557-63.
176. Larsen HK, Kjaer SK, Haedersdal M, Kjaer AK, Bonde JH, Sørensen SS, et al. Anal Human Papillomavirus Infection in Kidney Transplant Recipients Compared With Immunocompetent Controls. *Clin Infect Dis.* 30 de noviembre de 2022;75(11):1993-9.
177. Goddard SL, Templeton DJ, Petoumenos K, Jin F, Hillman RJ, Law C, et al. Prevalence and Association of Perianal and Intra-Anal Warts with Composite High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Among Gay and Bisexual Men: Baseline Data from the Study of the Prevention of Anal Cancer. *AIDS Patient Care STDs.* 1 de octubre de 2020;34(10):436-43.
178. Sendagorta E, Herranz P, Guadalajara H, Zamora FX. Detección precoz de la neoplasia intraepitelial anal en pacientes de alto riesgo. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* diciembre de 2011;102(10):757-65.

179. C Brickman. Cytology and HPV testing for anal HSIL screening. octubre de 2021;150:23-5.
180. Leber K, Van Beurden M, Zijlmans HJ, Dewit L, Richel O, Vrouwenraets SME. Screening for intra-anal squamous intra-epithelial lesions in women with a history of human papillomavirus-related vulvar or perianal disease: results of a screening protocol. *Colorectal Dis.* diciembre de 2020;22(12):1991-8.
181. Cerejeira A, Cunha S, Coelho R, Macedo G, Barkoudah E, Azevedo F, et al. Perianal warts as a risk marker for anal high-risk-human papillomavirus (HPV) detection and HPV-associated diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* noviembre de 2020;34(11):2613-9.
182. Guimerà N, Lloveras B, Lindeman J, Alemany L, Van De Sandt M, Alejo M, et al. The Occasional Role of Low-risk Human Papillomaviruses 6, 11, 42, 44, and 70 in Anogenital Carcinoma Defined by Laser Capture Microdissection/PCR Methodology: Results From a Global Study. *Am J Surg Pathol.* septiembre de 2013;37(9):1299-310.
183. Cornall AM, Roberts JM, Garland SM, Hillman RJ, Grulich AE, Tabrizi SN. Anal and perianal squamous carcinomas and high-grade intraepithelial lesions exclusively associated with “low-risk” HPV genotypes 6 and 11. *Int J Cancer.* noviembre de 2013;133(9):2253-8.
184. Stier EA, Chiao EY. Anal cancer and anal cancer precursors in women with a history of HPV-related dysplasia and cancer. *Semin Colon Rectal Surg.* junio de 2017;28(2):97-101.
185. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society’s consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer.* 31 de enero de 2024;ijc.34850.
186. Clarke MA, Deshmukh AA, Suk R, Roberts J, Gilson R, Jay N, et al. A systematic review and meta-analysis of cytology and HPV-related biomarkers for anal cancer screening among different risk groups. *Int J Cancer.* diciembre de 2022;151(11):1889-901.
187. Albuquerque A, Sheaff M, Stirrup O, Cappello C, Bowring J, Cuming T, et al. Performance of Anal Cytology Compared With High-Resolution Anoscopy and Histology in Women With Lower Anogenital Tract Neoplasia. *Clin Infect Dis.* 28 de septiembre de 2018;67(8):1262-8.
188. Brown, Gina. Clinical guidelines program. New York State Department of Health AIDS Institute [Internet]. 2021. Disponible en: www.hivguidelines.org
189. Kimura CMS, Nahas CSR, Silva-Filho EV, Ribeiro VL, Segurado AC, Alcântara FFP, et al. High-risk human papillomavirus test in anal smears: can

- it optimize the screening for anal cancer? *AIDS*. 1 de abril de 2021;35(5):737-45.
190. Castle PE, Follansbee S, Borgonovo S, Tokugawa D, Schwartz LM, Lorey TS, et al. A Comparison of Human Papillomavirus Genotype-Specific DNA and E6/E7 mRNA Detection to Identify Anal Precancer among HIV-Infected Men Who Have Sex with Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 de enero de 2013;22(1):42-9.
191. Chen CC, Hsueh KC, Shen CH, Bai CH, Wu CC, Wang YH. The Diagnostic Value of p16/Ki67 Dual Immunostaining for Anal Intraepithelial Neoplasia: A Meta-Analysis. *Am J Mens Health*. noviembre de 2020;14(6):155798832097763.
192. Cho S, Groves E, Lao V. History of High-Resolution Anoscopy. *Clin Colon Rectal Surg*. noviembre de 2018;31(06):336-46.
193. Li YY, Zhang HW, Wang XJ, Gu JS, Zhang FF, Guo QS, et al. [Value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal precancerous lesions]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 25 de enero de 2021;56(1):34-42.
194. Serrano-Villar S, Tincati C, Raju SC, Sáenz JS, Moreno E, Bargiela R, et al. Microbiome-derived cobalamin and succinyl-CoA as biomarkers for improved screening of anal cancer. *Nat Med*. julio de 2023;29(7):1738-49.
195. Gaisa MM, Sigel KM, Deshmukh AA, Lenskaya V, Chan CA, Silvera R, et al. Comparing Anal Cancer Screening Algorithms Using Cytology and Human Papillomavirus DNA Testing in 3 High-Risk Populations. *J Infect Dis*. 1 de septiembre de 2021;224(5):881-8.
196. Clifford GM, Wei F. Prevention of Human Papillomavirus-Related Anal Cancer in Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis*. 18 de abril de 2023;227(8):929-31.
197. Nitkowski J, Giuliano A, Ridolfi T, Chiao E, Fernandez ME, Schick V, et al. Effect of the environment on home-based self-sampling kits for anal cancer screening. *J Virol Methods*. diciembre de 2022;310:114616.
198. Higashi RT, Rodriguez SA, Betts AC, Tiro JA, Luque AE, Rivera R, et al. Anal cancer screening among women with HIV: provider experiences and system-level challenges. *AIDS Care*. 1 de febrero de 2022;34(2):220-6.

