

Importancia del screening para la detección de la displasia anal grave en población de riesgo

Trabajo de fin de grado

Departamento de Cirugía General y Digestiva
Grado en Medicina
Curso 2019/2020

Autora:
Sara Soria Medina

Tutora:
Nieves Doria Lorenzo Rocha

ÍNDICE

Resumen	3
Palabras claves	3
Abstract	4
Keywords	4
1. Contextualización y antecedentes del tema	5
1.1. Importancia del tema	5
1.2. Virus del Papiloma humano	6
1.3. Virus de la Inmunodeficiencia humana	7
1.4. Cáncer anal y método de cribado	8
2. Objetivos	13
3. Materiales y métodos	14
3.1. Diseño de estudio	14
3.2. Sujetos del estudio	14
3.3. Criterios de inclusión	14
3.4. Criterios de exclusión	15
3.5. Criterios previstos para la retirada de sujetos del estudio	15
3.6. Variables de estudio	15
3.7. Recogida de datos	16
3.8. Plan de trabajo e hipótesis	16
4. Análisis de resultados y discusión	17
5. Conclusiones	28
6. ¿Qué he aprendido con el TFG?	30
7. Bibliografía	31
Anexos	34

Resumen

La incidencia del cáncer anal está aumentando, sobre todo en grupos de riesgo como: pacientes con Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), pacientes con Virus del Papiloma Humano (VPH), prácticas homosexuales y trasplantados entre otros. Además, los pacientes que presentan coinfección VPH/VIH tienen un mayor riesgo de sufrir cáncer anal. Esto es debido a la aparición de cambios en las células de la mucosa anal, conocido como displasia anal, donde el grado medio y alto de displasia se correlaciona con la progresión a cáncer, es por ello que también son llamadas lesiones precancerosas. En este estudio se pretende analizar la cantidad de displasia anal grave o carcinoma anal escamoso detectada en un grupo de pacientes VIH+VPH integrados en un programa de detección precoz y compararla con el número de estas patologías diagnosticadas en un grupo similar de pacientes no sometidos a screening . Para ello se ha querido diseñar un estudio de casos y controles retrospectivo. Asimismo, se analizará la rentabilidad clínica de tener un programa de screening con el fin de disminuir la incidencia de cáncer anal en pacientes de riesgo. Debido a que el cáncer es una enfermedad multifactorial, existen por tanto, otros factores de riesgo que debemos de tener en cuenta, pues también aumentarán el riesgo de cáncer, por lo que se incluiría: la edad, el consumo de tabaco, adherencia al tratamiento antirretroviral, carga viral, grado de inmunosupresión, la realización de prácticas de riesgo, número de citologías y biopsias y resultados de las biopsias realizadas en todos los pacientes seleccionados para el estudio. Se espera observar un incremento del número de displasias anales en los pacientes de screening y del cáncer anal en aquellos pacientes que no han sido seguidos por medio de un programa de screening, e igualmente demostrar la efectividad clínica de un programa de screening en los grupos de riesgo.

Palabras claves: VPH, VIH, coinfección, cáncer anal, prevalencia, screening.

Abstract

The incidence of anal cancer is increasing, especially in risk groups such as: HIV patients, patients with HPV, homosexual practices and transplants among others. In addition, patients with HPV / HIV coinfection have an increased risk of anal cancer. This is due to changes that appear in the cells of the epithelial mucosa, known as anal dysplasia or precursor lesions of cancer, where intermediate grade and high grade are correlationated with progression to cancer anal. This study aims to analyze the amount of high anal dysplasia or anal carcinoma detected in a group of HIV + HPV patients integrated into an early detection program and to compare it with the number of these pathologies diagnosed in a similar group of patients not screened for this purpose. We wanted to design a retrospective case-control study. Likewise, the profitability of having a screening program will be analyzed in order to reduce the incidence of anal cancer in patients at risk. Because cancer is a multifactorial disease, there are therefore other risk factors that we must analyze too, cause they will also increase the risk of cancer, which would include: age, tobacco, adherence with antiretroviral treatment, viral charge, degree of immunosuppression, the performance of risk practices, number of cytology and biopsies and also the results of biopsies performed in all selected patients. It is expected to observe an increase in high anal dysplasia in those patients who have been followed through a screening program and an increase in anal carcinoma in those patients who have not been followed through it, and also demonstrate the clinical effectiveness of a screening program in risk groups.

Keywords: VPH, VIH, coinfection, anal cancer, prevalence, screening.

1. Contextualización y antecedentes del tema

1.1. Importancia del tema

La relación entre el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el cáncer anal y otros, como el cáncer de cuello de útero, es bien conocida desde hace varios años. Sin embargo, es bajo el porcentaje de personas que siendo positivas para el VPH, finalmente desarrollan una neoplasia; por tanto, se deduce que el VPH es un factor necesario pero insuficiente para la carcinogénesis. Para ello, se ha visto que se encuentran involucrados gran diversidad de cofactores como el estado inmune previo del paciente, la coinfección con otros virus (como el VIH), tabaco, cambios hormonales, hábitos alimenticios etc.¹ Asimismo, también se ha constatado que la persistencia del virus en el organismo es debido a alteraciones inmunológicas y características intrínsecas del virus que conducen a la formación de la neoplasia¹. El VPH ataca al organismo por medio de la inducción de cambios en las células del epitelio anal (comenzando por la zona de transición, límite entre el epitelio columnar y el escamoso), que en caso de que el sistema inmune del paciente no sea capaz de eliminarlo, progresa de manera silenciosa pero incesante hasta la aparición de un cáncer anal (Roberts et al, 2007). Al no dar síntomas, las lesiones que aparecen inicialmente pueden ir poco a poco evolucionando hacia lesiones de mayor gravedad hasta que se instaura el cáncer, lo que apoya la necesidad de un programa de screening en pacientes de riesgo que permita detectar estas lesiones en una etapa muy inicial, para así evitar el desenlace fatal de las mismas.

A parte del screening, existe una vacuna contra el VPH y un calendario de vacunación. La Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)² recomienda la vacunación en:

- Niños y niñas entre 11-12 años, incluso empezando a los 9 años
- Adultos entre 13-21 años que no hubiesen sido vacunados antes
- Hombres que mantienen relaciones sexuales con otros hombres y hasta los 26 en caso de no haber sido vacunados antes
- Pacientes inmunodeprimidos (incluyendo VIH)

En España, sólo se cubre la vacunación al grupo de niñas. Recientemente en Galicia, Madrid, Navarra, Canarias y Asturias, se ha incluido en el calendario vacunal a los hombres, pero sólo aquellos considerados como grupo de riesgo (pacientes con VIH, hombres que mantienen relaciones con otros hombres, hombres que ejercen la prostitución...)³.

1.2. Virus del Papiloma Humano (VPH)

El Virus del Papiloma Humano o también conocido por sus siglas VPH, es un virus DNA bicatenario, del que se han encontrado más de 170 serotipos⁷ que se pueden dividir en: serotipos de alto riesgo (serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58) y serotipos de bajo riesgo (serotipos 6, 11, 34, 40, 42, 43, 44 y 54)⁴. Estos serotipos son capaces de producir lesiones que se engloban bajo el término de Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN) entre otras, AIN se divide a su vez en: AIN de bajo grado (LGAIN), AIN de grado intermedio (IGAIN) y AIN de alto grado (HGAIN)⁸. La AIN de bajo grado implica una replicación activa del VPH, por lo que no se considera precanceroso e incluye lesiones como los condilomas⁸. Dentro de los factores de riesgo para la aparición de displasias, se encuentran los siguientes: promiscuidad, antecedentes de verrugas anogenitales, displasia o carcinoma de tracto genital inferior, tabaquismo, trastornos que asocian estados de inmunosupresión (VIH, trasplantados, trastornos inmunes...)⁸.

El condiloma acuminado se refiere a las verrugas anogenitales causadas por el virus del papiloma humano (VPH). Los serotipos más frecuentes que causan verrugas anogenitales son aquellos de bajo grado, en concreto, el 6 y el 11. La edad, el estilo de vida y las prácticas sexuales intervienen en la susceptibilidad de una persona a desarrollar un condiloma acuminado⁴. El VPH infecta la célula del epitelio escamoso diferenciado anal y a medida que aumenta el número de células huésped infectadas por virus, las capas basales, espinosas y granulares de la epidermis se vuelven más gruesas, ello genera acantosis y la aparición macroscópica de la verruga anal o condiloma acuminado⁴. Este proceso generalmente tarda entre tres y cuatro meses para que la verruga aparezca. En individuos sanos, una respuesta inmune adecuada puede detener la replicación viral y resolver la infección⁴. Existen varias opciones de tratamientos tópicos

disponibles, sin embargo, existe la posibilidad de que el condiloma acuminado recidive después de los tratamientos tópicos. La escisión quirúrgica es el único tratamiento disponible con tasas de aclaramiento cercanas al cien por cien⁴.

El VPH también está relacionado con la aparición de cáncer anal, cáncer orofaríngeo, cáncer de cuello de útero¹... sin embargo, no todos los pacientes infectados por VPH desarrollan cáncer, uno de los factores predisponentes para la carcinogénesis es la infección crónica por un serotipo de alto riesgo (Bosch et al. 2002)¹. Se ha visto que la coinfección entre el VPH y otros virus como el Virus de Epstein Barr (VEB), Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Herpes Virus Simple (HVS), Citomegalovirus (CMV), John Cunningham Virus (JCV) y otros predispone a desarrollar con mayor probabilidad una neoplasia. En cuanto al mecanismo de infección del VPH, éste se inicia cuando el VPH infecta a las células basales del epitelio escamoso a través de microlesiones o heridas en el epitelio (Roberts et al., 2007)¹. Estas microlesiones proporcionan el contacto idóneo entre los receptores presentes en la células basales y los viriones, entrando estos por endocitosis⁵. Cuando el VPH se asocia a lesiones benignas como condilomas, la replicación del genoma viral es extracromosomal, mientras que para que se produzca una lesión maligna el DNA viral se debe integrar en el cromosoma del huésped. Una vez las células infectadas se integran y se diferencian, ello provoca la activación de la expresión génica tardía, amplificación del genoma y el ensamblaje viral dando lugar a cambios patogénicos e inestabilidad cromosómica que con el tiempo generarán cáncer por inactivación de genes supresores de tumores (gen APC, P53...)⁶.

1.3. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana o también conocido como VIH, pertenece a la familia de los retrovirus. Es el agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirido (SIDA) y su infección conlleva a una supresión del sistema inmune, ello es debido a que los linfocitos CD4⁺ son la célula diana del virus, provocando un descenso en estos linfocitos y comprometiendo la eficacia del sistema inmune. La aparición de fármacos antirretrovirales, ha

permitido una mayor esperanza de vida y salud en estos pacientes. Sin embargo, siguen presentando mayor riesgo de padecer neoplasias malignas definitivas de SIDA (como el linfoma de no Hodgkin, sarcoma de Kaposi...) y no definitivas como el caso del VPH- cáncer anal¹.

La relación entre el VPH y VIH es importante ya que predispone en los pacientes coinfectados a un aumento de la incidencia de cáncer anal. El hecho de que la coinfección aumente la probabilidad de carcinogénesis está asociado a que por medio de distintos mecanismos se consigue una persistencia mayor del VPH así como un mayor riesgo para adquirirlo. Este aumento de riesgo de adquirirlo se ha relacionado experimentalmente con el hecho de que determinadas glucoproteínas del VIH, aumenta la susceptibilidad de las células basales en el epitelio anal a ser infectados por el VPH (Tugizov et al., 2013)¹. El estado de inmunosupresión impide el correcto aclaramiento del virus por parte del sistema inmune, lo que a su vez provoca su persistencia y cronicidad (Palefsky, 2009) y asimismo, la infección por VIH se asocia a una mayor infección por serotipos de alto riesgo carcinógeno del VPH (Lacey, 2005). Sin embargo, el grado de displasia citológico no se pudo correlacionar con la infección por VIH, ello podría sugerir que la infección por VPH induce una respuesta inflamatoria local y un reclutamiento de células inmunes susceptibles a la infección por VIH (Denny et al., 2012). Se ha observado que el VPH duplica el riesgo de contraer la infección por VIH. El VIH también ocasiona una mayor susceptibilidad en el individuo de ser infectado por el VPH, al provocar disrupciones a nivel de la mucosa del epitelio facilitando una vía de entrada para el patógeno¹ (Reusser et al., 2015). En resumen, tanto el VPH predispone a la infección por VIH como el VIH aumenta el riesgo de infección por VPH al producir laceraciones que actúan como vía de entrada¹. Por ello, los programas de vacunación deberían de extender su cobertura, dado que con ellos no sólo se prevendrán cánceres asociados al VPH sino que también se reducirá el riesgo de infección por VIH¹.

1.4. Cáncer anal y programa de cribado

La incidencia del cáncer anal está aumentando, representa en España en torno al 1,9% de los tumores digestivos⁷. La mayoría de este incremento está producido por la aparición del cáncer en

determinados grupos de riesgo como: pacientes con VIH, pacientes con VPH, prácticas sexuales anales, trasplantados etc. Estudios epidemiológicos han constatado que hasta el 85% de los cánceres anales son producidos por la infección por VPH 16 y 18 fundamentalmente, que además son los más frecuentes en Europa⁸.

Con respecto al cáncer anal, éste se precede de la aparición de una Neoplasia Intraepitelial Anal (AIN), es decir, de cambios displásicos que tienen lugar en las células de la mucosa anal (sobre todo a nivel de la zona de transición)¹⁶. La AIN es una lesión precancerosa que puede evolucionar hacia un cáncer escamoso de margen y/o canal anal. Se subdivide según los resultados de la citología anal en: células escamosas de significado indeterminado (ASCUS), lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) y de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) según la profundidad de epitelio afectado y según las características citológicas que presenten las células (criterios de Bethesda)¹⁶. Estos resultados de la citología se correlacionan con la histología, donde LSIL se corresponde con la displasia de bajo grado (AIN I) y HSIL se corresponde con la displasia de intermedio y alto grado (AIN II y AIN III respectivamente). La importancia de esta clasificación radica en la capacidad de seleccionar a pacientes que se pueden beneficiar de un programa de screening, diagnosticando con precocidad dichas lesiones y evitando su evolución a una neoplasia anal⁹. La Guía de la European AIDS Clinical Society de 2009 recomendó el cribado anal mediante citología anal en pacientes infectados por VIH y la realización de anoscopia de alta resolución (AAR) en pacientes con citología anal alterada, con el objetivo de identificar posibles lesiones histológicas¹⁰. Sin embargo, su implementación varía según las recomendaciones nacionales de cribado y los recursos económicos. Así, a finales de 2015 eran pocos los programas de cribado del cáncer anal (CA) en nuestro país, la mayor parte de ellos implantados en grandes ciudades⁹. En España, la autonomía de los sistemas de asistencia sanitaria y la distancia geográfica pueden añadir barreras logísticas que desincentivan el acceso de los pacientes de riesgo a un programa de cribado de lesiones anales⁹.

El screening que adoptan las CCAA en España se basa en el cribado recomendado por la Guía de la European AIDS Clinical Society de 2009, que como bien se mencionó anteriormente, se fundamenta en la toma de muestras citológicas de la región anal y posteriormente, si el resultado es positivo, la realización de una Anuscopya de Alta Resolución (AAR) para establecer el grado de displasia⁹. Previo a la realización de la citología se realiza una inspección y tacto anal¹⁶. La citología anal se obtiene introduciendo un hisopo en el canal anal mientras se realizan movimientos rotacionales durante un minuto con el fin de obtener células de dicho epitelio. A continuación, se coloca el cepillo en un medio de conservación líquido hasta su posterior análisis cualitativo¹⁶. Se considera positivo si entre los hallazgos histológicos se encuentran: células escamosas de significado indeterminado (ASCUS), lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL), de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) o células de carcinoma escamoso (SCC)⁹. Una vez se obtiene un resultado positivo en la citología es preciso realizar una AAR, prueba que se considera gold-estándar para el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado¹². Por medio de esta prueba se permite visualizar lesiones potencialmente cancerosas. El procedimiento consiste primero en colocar al paciente en posición lateral o posición fetal y visualizar el ano observando el canal anal, la zona de unión del epitelio escamo-columnar y la piel perianal; a continuación se aplica ácido acético al 3% durante dos minutos y a continuación aplicar lugol. La mayoría de las AAR se realizan con un aumento de 16x, las áreas de especial interés suelen ser examinadas con aumentos de 25x y el borde anal generalmente con aumento de 10x¹³. Cuando las lesiones precancerosas entran en contacto con el ácido acético adquieren una coloración blanquecina y en esa zona se realiza la toma de biopsias. Del mismo modo, estas zonas blanquecinas no van a captar lugol mientras sí lo harán aquellas que estén indemnes. Sin embargo, este tipo de prueba es operador-dependiente, por lo que la eficacia de la misma dependerá en gran parte de la pericia y experiencia del operador. La dificultad de las AAR radica en interpretar correctamente la línea pectínea como normal o patológica, así como la complejidad de hacer biopsias en la zona anal obteniendo muestras óptimas para su posterior análisis microbiológico⁹.

Asimismo, la AAR se trata de una prueba de gran importancia en el diagnóstico de la displasia anal, Devaraj et al, publicaron un estudio de 98 pacientes VIH+, con 40 pacientes con un seguimiento de más de un año, con manejo expectante de la displasia escamosa anal. En este estudio, 28 de los 40 pacientes tenían HSIL anal y tres de estos pacientes (11%) desarrollaron carcinoma invasivo mientras estaban bajo vigilancia (manejo expectante)¹⁴. En un estudio realizado por Sobhani et al, que incluyó a 199 pacientes que fueron tratados con éxito por verrugas anales (incluidos los pacientes VIH positivos y VIH negativos), 38 pacientes (19%) desarrollaron HSIL anal posteriormente, y de estos, siete (18%) ASCC desarrollado, 13 a 108 meses después de la entrada en el estudio¹⁵.

Según la guía de práctica clínica sobre tumores no defintorios de sida e infección por VIH, se precisa que ante el diagnóstico de una lesión anal de alto grado está indicado tratamiento y seguimiento de la lesión para evitar la progresión a carcinoma¹⁶. El tratamiento para tratar las displasias anales es muy variado, los más destacados son: escisión quirúrgica, fulguración con láser de argón, terapia con láser o tratamientos tópicos como el ácido tricloroacético (ATC), el imiquimod o el 5-fluorouracilo (5-FU).

- **Fulguración con láser de infrarrojos:** También se le conoce como fotocoagulación. Se realiza en la misma sala que la AAR, de forma ambulatoria. Consiste en la ablación de la mucosa displásica mediante calor. Está indicado para el tratamiento de condilomas de canal anal y áreas de HSIL sean únicas o multifocales. El principal efecto adverso es el dolor local y sangrado posterior, que puede durar hasta 2 semanas. Posteriormente se repite la exploración después de 3-6 meses, para valorar recurrencias y necesidad de retratamiento¹⁶.
- **Fulguración con láser de argón:** es una técnica ambulatoria indicada en pacientes con HSIL y alto riesgo quirúrgico. Se realiza sobre todo en pacientes con lesiones extensas y con serología positiva frente al VIH. Produce humo y puede aerosolizar el VPH. El coste suele ser mayor que con otras técnicas ablativas¹⁶.

- **Exéresis quirúrgica:** está indicada ante una sospecha no confirmada de CA o en casos de lesiones muy extensas, que ocupen toda la circunferencia del canal anal y que se sospeche que los métodos ablativos no sean suficientes. El tratamiento sólo quirúrgico de las HGAIN es controvertido debido a sus frecuentes recidivas, eficacia incompleta y complicaciones asociadas a la escisión¹⁶.
- **Tramamiento tópico con ácido tricloroacético:** Ejerce un efecto directo citotóxico mediante coagulación química de proteínas. Indicado sobre todo en los condilomas acuminados¹⁶. Sin embargo, se sabe poco sobre su eficacia y las tasas de aclaramiento a largo plazo cuando se usa para tratar AIN intraanal de diferentes grados de gravedad. El ATC representa un enfoque de tratamiento potencialmente atractivo ya que es económico, generalmente es bien tolerado por los pacientes, no tiene efectos secundarios sistémicos y es seguro de usar en el embarazo¹⁷.

2. Objetivos

El presente estudio tiene como objetivo principal el determinar si la implantación del programa de screening frente al cáncer anal, impide la aparición de cáncer anal gracias a las detección de displasias de alto grado en dicho grupo. Dentro de los objetivos secundarios, se incluirían:

- Correlación citología-biopsia en el screening.
- Descripción características y factores de riesgo en la población VIH/VPH.
- Obtener datos de prevalencia de la displasia anal grave en población canaria de riesgo.
- Explorar opciones terapéuticas en caso de displasias anales graves.

3. Material y métodos

3.1. Diseño de estudio

Se realizará un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo de casos y controles. Los casos serán aquellos pacientes que han sido seguidos por medio de un programa de screening para la detección precoz del cáncer anal, el grupo de controles los que no han seguido dicho programa. Los individuos que participen se incluirán mediante alistamiento continuo hasta obtener los 150 pacientes para cada uno de los brazos del estudio.

3.2. Sujetos de estudio

La base de datos para el estudio de casos y controles se tomarán de los pacientes seguidos en el Servicio de Infeccioso con el diagnóstico de VIH/VPH. Dado que el inicio del programa de screening se inició hace 3 años, se utilizará esta línea temporal como línea de corte para establecer aquellos pacientes que pertenezcan a los casos y los controles. A todos ellos se les pasará una hoja de consentimiento informado para poder tener acceso a su historia clínica y poder hacer la descripción de la muestra. Se incluirán aquellos pacientes que cumplan con todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión que se enumeran a continuación.

Incluiremos aquellos pacientes independiente de su edad y género con diagnóstico confirmado de VIH/VPH con adherencia al tratamiento y a la revisiones periódicas.

3.3. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de edad
- Pacientes con diagnóstico VIH/VPH
- Pacientes con tratamiento antirretroviral o no si éste ha sido suspendido por desaparición de la carga viral.

- Pacientes con seguimiento en consulta
- Pacientes que presten su consentimiento

3.4. Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan los criterios anteriores
- Pacientes que se pierdan en el seguimiento
- Pacientes con barreras idiomáticas o de comprensión del estudio
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de ano que no ha recibido tratamiento curativo

A los pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se les solicitará el consentimiento informado por escrito.

3.5. Criterios previstos para la retirada de los sujetos de estudio

- Aquellos pacientes que se pierdan por incomparecencia o fallecimiento en el seguimiento
- Aquellos que se le haya tenido que retirar la medicación antirretroviral por efectos secundarios.

3.6. Variables de estudios

- *Variable principal:* Displasia anales graves/ cáncer de ano diagnosticado
- *Variables secundarias:* número de displasia anal leve, número de ASCUS, la edad, el sexo, el consumo de tabaco, adherencia del tratamiento antiretroviral, carga viral, tratamiento inmunosupresor y la práctica de relaciones sexuales anales. También se analizarán: los resultados de las citologías anales y el número y resultado de biopsias realizadas.

3.7. Recogida de datos

Los datos serán obtenidos a partir de una base de datos encriptada donde se incluirán a los pacientes objeto de estudio, para así obtener de sus respectivas historias clínicas las variables necesarias para el estudio.

3.8. Plan de trabajo e hipótesis de trabajo

El estudio tiene una duración prevista de seis meses. El reclutamiento de pacientes se realizó en la consulta de cirugía de las dependencias del Hospital Universitario de Canarias. La recogida de datos se realizó por medio de una base encriptada, desde la que se recogieron las variables especificadas en el **apartado 3.6**, pero debido a la situación producida por el COVID-19, no fue posible la recogida de los datos de todos los pacientes incluidos en el estudio inicialmente. Los datos obtenidos, sólo de 30 pacientes, tras la revisión de las historias clínicas se introdujeron en el programa estadístico SPSS para su análisis.

La hipótesis de trabajo sería que el número de displasias anales graves en el grupo de pacientes VIH/VPH seguidos por medio de un programa screening (grupo de casos), será mayor que en el grupo de pacientes VIH/VPH que no se siguieron por medio del programa de screening (grupo de controles), debido a que en este último no existía ningún tipo de control para detectar lesiones premalignas. El screening es, por tanto, una herramienta que nos permite detectar lesiones previas a la aparición del cáncer, produciendo así una disminución de muertes por cáncer anal.

4. Análisis de resultados y discusión

Inicialmente el estudio constaba de un total de 300 pacientes sobre los que se recogerían los datos de las distintas variables y se realizaría un análisis por SPSS de los mismos, que finalmente debido al estado de confinamiento por la crisis del COVID-19, se tuvo que realizar únicamente con 30 pacientes, cuyos datos ya se habían recogido previamente. Un total de 30 pacientes, donde 15 estaban incluidos dentro de un programa de screening y los otros 15 no, fueron incluidos en nuestro estudio a través de datos de distintas variables aportados por el Servicio de Cirugía General y Digestiva del CHUC. Los pacientes que seguían un programa de screening constituían un total de 15 pacientes conformando el grupo de casos, mientras que el grupo control formado por 15 pacientes no seguían un programa de screening.

Las edades de los pacientes que fueron incluidos en el estudio oscilaban entre 40 y 60 años, resultando de 49,87 años de media, con valor máximo de 71 años y valor mínimo de 30 años. La desviación típica fue de 9,944 y una varianza de 98,878.

Con respecto al número de biopsias con resultado de células escamosas atípicas de significado indeterminado ASCUS, displasia de bajo y alto grado, se obtuvieron los siguientes porcentajes:

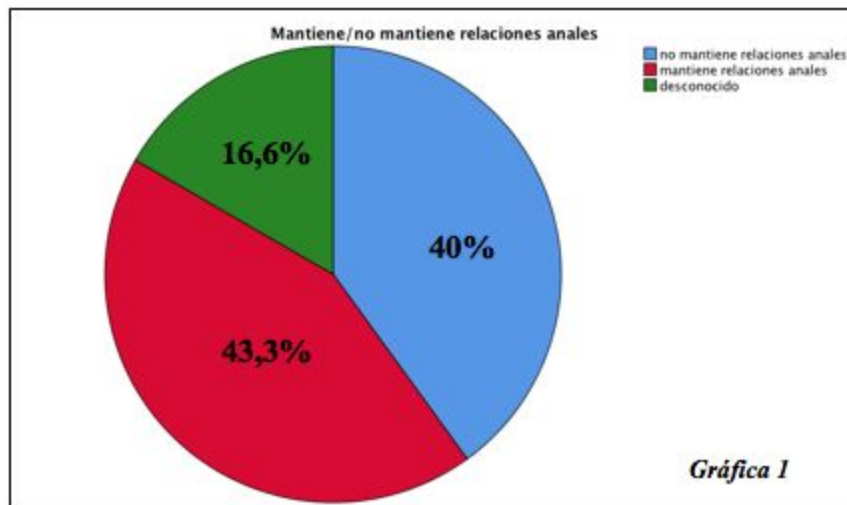
- El número de displasias con resultado HSIL fue de 8 pacientes con respecto al total de casos y controles, lo que supuso un 27% de pacientes con HSIL y un 73% sin HSIL. El número de displasias HSIL en el grupo de pacientes seguidos por screening (casos) fue de 7 pacientes del total (15 pacientes), siendo un 47%. El número de displasias HSIL en el grupo de los pacientes sin screening (grupo de controles) fue de 1 paciente del total (15 pacientes), lo que supuso un 7%.
- El número de displasias con resultado LSIL fue de 16 pacientes del total de casos y controles, lo que en porcentajes ascendería al 53% de pacientes con LSIL y un 47% sin LSIL. En el grupo de los casos, el número de displasias LSIL fue de 12 pacientes frente

al total, es decir, un 80% de los casos. El número de displasias LSIL en el grupo de controles fue de 4 pacientes con respecto al total, lo que supone un 27%.

- Finalmente, en cuanto al número de biopsias con resultado de células atípicas de significado indeterminado (ASCUS), éste fue de 9 pacientes del total de casos y controles, que en porcentaje equivaldría a un 30%. En el grupo de los casos, el número de ASCUS fue de 7 respecto al total de casos, que equivale en porcentaje a un 47%. Por el contrario, en el grupo de controles el número de ASCUS fue de 2 pacientes respecto al total de controles, siendo ello un 13%.

En la muestra de estudio se incluyeron a 30 pacientes, de los que 22 eran hombres y 8 eran mujeres, lo que supone un 73,3% de hombres respecto a un 26,7% de mujeres.

Otra variable que supone un factor de riesgo para la aparición de displasia anal y cáncer anal es el mantenimiento de relaciones sexuales anales.



Tal y como se puede observar en el **gráfico 1** un 43,3% (13 pacientes - color rojo) mantuvo relaciones sexuales anales, un 40% (12 pacientes - color azul) no mantuvo relaciones anales y un 16,6% (5 pacientes - color verde) es desconocido. Del 43,3% de los que mantienen relaciones sexuales anales corresponde a un total de 13 pacientes, donde 10 pacientes (77%) eran hombres y

3 pacientes (23%) eran mujeres. Si calculamos el número de hombres que mantienen relaciones sexuales anales respecto al total y lo mismo con las mujeres, obtenemos que el 45% de los hombres respecto al total de hombres mantenían relaciones sexuales anales, y dentro del total de mujeres un 38% también las mantenían. De los datos obtenidos y a pesar de que el tamaño muestral no es el adecuado (lo que puede alterar los resultados y no ser extrapolables a la población de estudio) se puede observar un aumento de pacientes de sexo masculino que mantienen relaciones sexuales anales con respecto a las mujeres, de lo que se podría derivar el hecho de que los hombres se vean más afectados por lesiones precancerosas y cáncer debido a la mayor realización de prácticas de riesgo. Sin embargo, los resultados no se pueden extrapolar a la población debido a que la muestra de estudio es insuficiente.

Se analizaron además otras variables que según estudios previos consultados, son factores de riesgo tanto para la displasia anal como para el cáncer anal. Dentro de estas se encontrarían: el hábito tabáquico, la toma de tratamiento inmunosupresor y la carga viral del paciente. El análisis descriptivo se muestra a continuación:

Fumador/no fumador					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no fumador	12	40,0	40,0	40,0
	fumador	18	60,0	60,0	100,0
Total		30	100,0	100,0	

Tabla 1

El número de casos y controles expuestos al tabaco (**tabla 1**) fue de 18 pacientes (60%) frente a 12 pacientes (40%) que no estuvieron expuestos. De los 18 pacientes fumadores, 13 pacientes fueron hombres y 5 mujeres, siendo de los 12 pacientes no fumadores 9 hombres y 3 mujeres. Habiendo un 41% de fumadores en el total de hombres y un 38% de fumadores en el total de mujeres. Las cifras parecen indicar que hay un predominio de hombres fumadores respecto a las mujeres pero dado que también hay un predominio de hombres en la muestra y ésta es

insuficiente (no hay suficiente variabilidad ni pacientes), no se puede concluir que los hombres fumen más que las mujeres.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no toma tto IS	24	80,0	80,0	80,0
	Tto IS	6	20,0	20,0	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Tabla 2

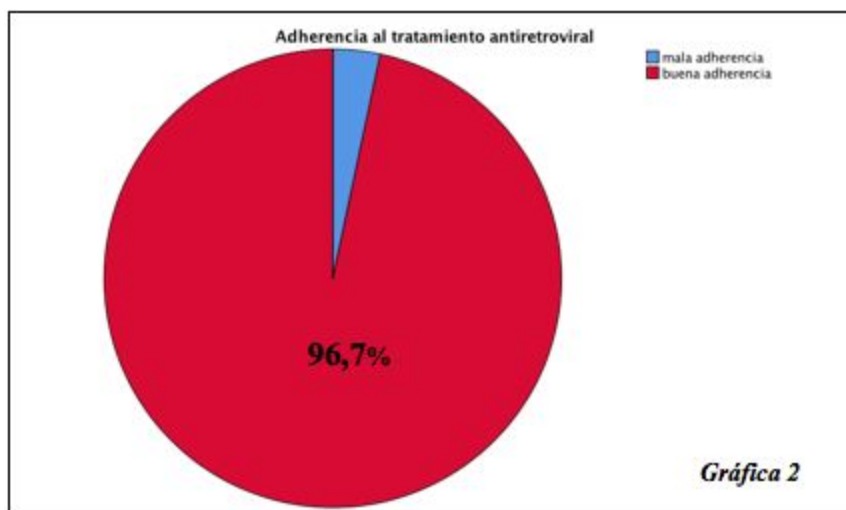
Con respecto al número de pacientes que tenían un tratamiento inmunosupresor (**tabla 2**), sólo se encontraron 6 pacientes (4 hombres y 2 mujeres) del total de casos y controles, lo que supone un 20%. Si calculamos los porcentajes de pacientes con tratamiento inmunosupresor según el sexo, en el grupo total de hombres incluidos en el estudio, habría un 18% de hombres respecto al total y en el grupo total de mujeres, un 25% respecto al total de mujeres. Se muestra un aumento de enfermedades que precisan tratamiento inmunosupresor (entre otras las enfermedades autoinmunes, que son por lo general más prevalentes en las mujeres) en el sexo femenino. No obstante, los resultados no son concluyentes ni extrapolables a la población de estudio debido a la insuficiente muestra de pacientes.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	indetectable	20	66,7	66,7	66,7
	<20	9	30,0	30,0	96,7
	>20	1	3,3	3,3	100,0
	Total	30	100,0	100,0	

Tabla 3

En cuanto a la carga viral de los pacientes (**tabla 3**), se puede observar como la mayoría (96,7%) de los pacientes tenían carga indetectable o <20, siendo solo 1 paciente el que presentaba una

carga viral de >20 . Se obtiene que un 66,7% tuvo una carga viral indetectable, un 30% presentaba una carga viral de menos de 20 y finalmente un 3,3% con una carga viral de más de 20. Lo analizado en la tabla anterior, concuerda con los resultados obtenidos al analizar la variable de adherencia al tratamiento antirretroviral (**gráfica 2**), donde se observa que el 96,7% (29 pacientes) presentaba buena adherencia al tratamiento antirretroviral y un 3,3% (1 paciente) con mala adherencia al tratamiento antirretroviral.



Además, también se recogieron las variables de número de biopsias y número de citología tanto para los casos como para los controles, obteniéndose los siguientes resultados:

- Se obtuvo que 18 pacientes de los 30 pacientes (un 60% de la muestra) se realizaron al menos una citología. Si diferenciamos según casos y controles, 14 pacientes de los casos se realizaron al menos una citología, lo que supone un 93,3%; por otro lado, del grupo de los controles solamente hubo 3 pacientes a los que se le realizó al menos una citología.
- Un total de 17 pacientes se realizaron al menos una biopsia anal, donde 13 de ellos correspondían al grupo de los casos (86,7%) y los 4 restantes al grupo de controles (26,6%). De los 13 casos o del 86,7% a los que se le realizaron biopsias: un 6,7% (1 paciente) fue sometido a 7 biopsias, otro 6,7% fue sometido a 4 biopsias, un 33,3% (5 pacientes) fue sometido a 3 biopsias, y un 26,7% a 2 biopsias, siendo finalmente el 13,3%

restante (2 pacientes) sometido a una única biopsia. En el grupo de los controles, los 4 pacientes a los que se les practicó una biopsia, ésta fue única en el 100% de los casos.

Asimismo, se analizaron los resultados obtenidos de la citología y se compararon con los obtenidos de la histología, resultando en una correlación citología-histología de 0,53 (53%). Este resultado coincide con los de la bibliografía consultada, donde la correlación citología-histología era bajo, alrededor del 20-40%²⁰. En nuestro estudio, el 50% del resultado citológico de ASCUS se correspondía con HSIL en la histología, el 33,3% de ASCUS se correspondía en la histología con LSIL y tan sólo en un 16,6% los resultados de ASCUS coincidían en citología e histología. Esta baja correlación entre citología e histología puede deberse a la baja especificidad de la citología y a la poca capacidad para determinar el grado de la lesión, que también puede ser por el tipo de epitelio del ano que tiende a oscurecer las lesiones de la mucosa anal ²⁰.

Por otra parte, dado que en la bibliografía y fuentes consultadas para la realización de este estudio se encontraron como factores de riesgo importantes, entre otros, la práctica de relaciones sexuales anales para la displasia anal y para el cáncer anal, quisimos analizar si en nuestra muestra existía dicha relación.

		No HSIL	HSIL	Total
Mantiene/no mantiene relaciones anales	no mantiene relaciones anales	11	1	12
	mantiene relaciones anales	6	7	13
Total		17	8	25

Tabla 4

En la **tabla 4** se recogen las frecuencias para los pacientes afectados por la displasia anal grave (HSIL) y para aquellos no afectados por HSIL, en función del número de pacientes que practicaban relaciones sexuales anales y quiénes no las practicaban. Con ello observamos que el 87,5% (7 pacientes) de los afectados por displasia anal grave realizaban dichas prácticas, así como que el 91,6% (11 pacientes) de los que no mantenían relaciones de riesgo no presentaron displasia de alto grado. Sin embargo, también podemos ver que el 46,15% (6 pacientes) de los

pacientes que si mantenían relaciones sexuales no presentaron displasia anal grave. Para concluir si las relaciones anales sexuales son factor de riesgo para la aparición de displasia en nuestra muestra, hemos calculado el odds ratio, el OR es de 12,83 lo que implica que la práctica de relaciones sexuales anales es factor de riesgo para la aparición de displasia anal grave, de modo que aquellas personas que realizan dichas prácticas van a tener 12,83 veces más probabilidad de presentar displasias de alto grado que una persona que no las realice.

Finalmente, para realizar el contraste de la hipótesis de partida, que recordemos que era que en el grupo de los casos habría mayor número de displasias de alto grado que en el de los controles, debido a que en estos últimos no se han seguido por medio de un programa de screening y por tanto, no se han podido detectar las lesiones precancerosas, realizamos el análisis de riesgo (odds ratio) y la prueba T para comparación de muestras independientes para confirmar si las diferencias observadas eran significativas o no.

Se realizó en primer lugar el análisis de riesgo por medio del cálculo de Odds Ratio (*tabla 5*), para determinar si el screening era un factor protector frente al cáncer anal.

Estimación de riesgo			
	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para HSIL/ no HSIL (no HSIL / HSIL)	12,250	1,268	118,362
Para cohorte Screening/no screening = no screening	,197	,792	32,715
Para cohorte Screening/no screening = screening	2,403	,225	,766
N de casos válidos	30		

Tabla 5

Se puede observar (*tabla 5*) que el Odds Ratio es mayor de 1 (12,250) con un I.C. 95% (1,268-118,362), lo que implicaría que el screening es un factor de riesgo para la aparición de displasias anales graves (HSIL), ello es debido a que el grupo de los casos, como se comentó con

anterioridad, fueron seguidos por un programa de cribado, y ello permitió detectar lesiones precancerosas que en el grupo de controles aun pudiéndose presentar (no lo sabemos) no se podrían haber detectado simplemente por no haber sido seguidos por el screening.

Además, también se analizó si las diferencias observadas con respecto a la aparición de displasias de alto grado entre los grupos eran significativas o no.

Prueba de muestras independientes										
		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig.	t	gl.	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Número de HSL:	Se asumen varianzas iguales	20,389	,000	-2,594	28	,015	-,667	,257	-1,193	-,140
	No se asumen varianzas iguales			-2,594	16,010	,020	-,667	,257	-1,211	-,122

Tabla 6

Si analizamos la **tabla 6**, observamos que para la prueba de Levene de igualdad de varianzas, la p-valor o significación es $< 0,05$, con lo que asumimos que las varianzas no son iguales. Por ello, nos debemos fijar en la segunda fila de la tabla donde se calcula la prueba T- student para varianzas no iguales, obteniendo una significación o p-valor de $< 0,05$ (0,020), lo que implica que sí existen diferencias significativas entre los casos y controles en cuanto a la aparición de displasias anales graves.

El programa de screening para el despistaje de cáncer anal en pacientes inmunocomprometidos, como el caso de los pacientes incluidos en este estudio, que presentan coinfección VPH/VIH, permite detectar lesiones precancerosas por medio del cribado por citología anal y anuscopias de alta resolución, anticipándose a la posible progresión de dichas lesiones displásicas hacia un carcinoma anal. La asociación de la infección por serotipos de alto riesgo junto a ciertos factores de riesgo o estilos de vida (habito tabáquico, relaciones sexuales sin protección y de riesgo) destacan la necesidad de implantar medidas preventivas así como promover educación sexual al alcance de la población general y sobre todo de la población de riesgo de infección por VPH. El efecto del tabaco se ha estudiado en numerosos cánceres, tanto es así que se le reconoce como el

factor de riesgo más importante. Parece ser que el tabaco también guarda relación con la incidencia de cáncer anal, aunque no se conoce exactamente su mecanismo oncogénico específico, es decir, cómo interacciona con las células anales para aumentar de ese modo la probabilidad de padecer un cáncer anal.

En la actualidad, se ha relacionado el hábito tabáquico con una mayor incidencia de infección por VPH y de cáncer en esa localización ⁹.

Con respecto al método de cribado o screening, existen varias discrepancias y diferencias de unos países a otros, incluso dentro de los propios países. El Grupo Español para el Estudio del SIDA (guía GESIDA) recomienda un examen visual y manual en centros no especializados y en aquellos especializados la realización de una citología anal y en caso de estar alterada la realización de la anoscopia (AAR)²⁰. La Sociedad Europea (EACS) aconseja que el cribado se realice en población de riesgo por medio de la citología anual. Por otro lado, la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas recomienda inspección junto con un examen rectal y en el caso de pacientes homosexuales y VIH+ con antecedentes de condilomas, la realización de la citología anal²⁰. De todas formas, el cribado por medio de citología anal anual y la realización de AAR es el método de cribado más extendido en España. La citología anal es una prueba barata y fácil de realizar, que no precisa de acudir a un centro especializado, sin embargo, en ocasiones la correlación entre la citología y la histología no es buena, haciéndose necesario incluir alguna prueba que permita disminuir este problema²⁰.

En un estudio realizado en Granada, en el Hospital Universitario de la Virgen de las Nieves, estudiaron la posibilidad de usar la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de los serotipos de alto riesgo de VPH como cribado de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL=AIN II/ AIN III) sobre todo en la población de pacientes VIH que mantienen relaciones sexuales anales²⁰. Este estudio se realizó a 201 pacientes entre los años 2010-2014, a quienes se les tomó muestras anales para la realización tanto de PCR como de citologías anales y comparar los resultados posteriormente con la histología aportada por la obtención de biopsias por medio de AAR²⁰. Los pacientes eran HSH (hombres que tienen sexo con otros hombres) y VIH

positivos. Fueron estudiados para displasia de alto grado, obteniendo una mayor sensibilidad para PCR que para citología (en torno a 88.8% frente a 75,7%) con bajos valores de especificidad en ambos casos. No obstante, se observó que cuando se combinaban las dos pruebas, la sensibilidad del cribado y el valor predictivo positivo eran del 100% ²⁰. Ello plantea la posibilidad de usar la PCR como parte del screening permitiendo así la detección de la totalidad de pacientes afectados de displasias anales graves, no precisando de la realización de una AAR para pacientes con citologías normales y PCR negativa. También se ha planteado la posibilidad de usarla en aquellos pacientes cuyos resultados citológicos son inciertos como el caso de la ASCUS. Estos resultados que se obtuvieron fueron similares a otros estudios previos²⁰.

Sin embargo, la población de estudio era 100% VIH positiva y mantenía relaciones anales sexuales, por lo que quizás sería necesario la realización de dicho estudio con una población de estudio más variada.

Por otro lado, el cáncer anal es uno de los pocos cánceres donde existe la posibilidad de prevención primaria, es decir, de evitar la aparición de la enfermedad. Ello se consigue gracias a la vacuna que hay disponible frente a cepas de VPH, sobre todo para aquellos serotipos de alto riesgo que a menudo son causantes de lesiones precancerosas o cancerosas. El gran problema radica en la cobertura de la vacuna, puesto que ésta no abarca a toda la población sino que va dirigida a una parte muy concreta de la misma. Ello supone que la aparición del VPH y otros serotipos que no cubra la vacuna persista en la población, pudiendo infectar a personas incluso que hayan sido vacunadas previamente. Un aumento de la cobertura de la vacuna a un porcentaje elevado de la población produciría un efecto rebaño, de modo que, debido a que la mayoría de personas estarían vacunadas, habría muy poca prevalencia del VPH, lo que a su vez protegería a las personas no vacunadas, incrementándose el impacto de la vacunación sobre la población.

Al mismo tiempo, al ser considerado el VPH una enfermedad de transmisión sexual (ETS), prevenir la infección del VPH es uno de los objetivos de la educación sexual y de los programas de promoción de salud sexual. El uso de preservativo y otros métodos barrera permiten evitar

múltiples ETS, aunque en el caso del VPH al ser un virus de elevada contagiosidad, el preservativo sólo protege la zona cubierta por el mismo, por lo que podría haber contagio por medio del contacto de otras zonas. No es estrictamente necesario que exista penetración para que una persona se pueda contagiar de VPH.

5. Conclusiones

En la muestra de estudio se observaron diferencias significativas ($p= 0,02$) con respecto a la aparición de HSIL entre los casos (47% HSIL) y los controles (7%). En el grupo de los casos el programa de detección precoz de cáncer de ano fue capaz de detectar lesiones precancerosas en población de alto riesgo en un 80% de la misma. En nuestra muestra la correlación citología/histología fue de 0,53 (53%). Se analizaron diversos factores de riesgo como el mantenimiento de relaciones sexuales anales que en nuestra muestra actuó como factor de riesgo con un OR de 12,83, con un aumento de frecuencia de estas prácticas en el sexo masculino. También se analizó el hábito tabáquico, donde se encontró que el 60% de los pacientes del estudio fumaban, y respecto a las terapias inmunosupresoras solo las tenían un 20% de la muestra, no pudiéndose demostrar en ambos casos que estos fuesen factores de riesgo para el cáncer anal en nuestro estudio. En el análisis descriptivo de la muestra se pudo concluir que la mayoría (96,7%) de los pacientes tenían una carga viral indetectable o <20 , así como que la mayoría (96,7%) presentaba buena adherencia al tratamiento antirretroviral. Por otro lado, un gran porcentaje de pacientes se sometió a varias biopsias, lo que nos hace pensar que a pesar del tratamiento inicial, el virus puede persistir... y que se deberían valorar otras opciones terapéuticas más económicas como la vacunación o los programas de educación sexual.

Aplicabilidad del estudio

Este estudio trata de resaltar la importancia del programa de detección precoz o screening, mostrando su necesidad a la hora de detectar lesiones precancerosas y de este modo evitar la progresión de dichas lesiones a cáncer anal. Dado que el virus en ciertos colectivos de riesgo como los incluidos en este estudio (pacientes coinfectados por VIH y VPH) puede permanecer, ello hace necesario el mantenimiento del screening hasta la erradicación del VPH con lo que esto supone económicamente. Es lógico pensar en alternativas terapéuticas más económicas como es la prevención primaria con vacunas y la educación sexual. A causa del estado de confinamiento por el COVID-19 no se pudo completar nuestro estudio, por lo que carece de suficiente validez

externa como para poder extrapolar los datos a la población. Sin embargo, los datos muestran los beneficios que aporta el programa de detección precoz en cuanto a su capacidad de detección de lesiones precancerosas. En resumidas cuentas, es necesario recalcar la gran importancia de la prevención primaria, la necesidad de establecer un programa de screening similar en todas las CCAA españolas, la posibilidad de añadir una nueva prueba como puede ser la PCR en el screening y resaltar la relevancia del método de cribado para la detección de lesiones precancerosas, sobre todo en los grupos de riesgo.

6. ¿Qué he aprendido con el TFG?

La realización de este trabajo me ha permitido adquirir capacidad crítica de artículos científicos, siendo capaz de seleccionar y resumir la información importante y concretar las ideas principales. Gracias a que la mayoría de los estudios están escritos en inglés, ello me ha permitido ganar agilidad con el idioma y adquirir términos médicos en inglés. Asimismo he podido aprender y profundizar más acerca del cáncer anal, el impacto del VPH, los factores de riesgo... ganando conocimiento que me será útil en el futuro. Además, he aprendido a utilizar programas de análisis estadísticos como el SPSS, pudiendo realizar proporciones, gráficas, análisis descriptivo, test de comparación de medias, cálculo del odds ratio etc. Por último, agradecer que se me haya brindado la oportunidad de realizar un estudio científico siguiendo los pasos del método científico y siendo capaz de conocer un poco mejor el arduo y duro trabajo de la investigación, que con alta probabilidad ocupará parte de nuestro día a día como médicos en el futuro.

7. Bibliografía

1. J. T. Guidry and R. S. Scott. The Interaction Between Human Papillomavirus and Other Viruses. Shreveport, LA 71103. PMC 2017 March 02.
2. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination — Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. EEUU. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Vol. 65: pages 1405–1408 2016 December 16.
3. Nacho Cortés. Vacuna del VPH en hombres: Madrid, Galicia y Canarias la incluyen en su calendario vacunal. España. Consalud. 6 de Septiembre 2019. Disponible en: https://www.consalud.es/politica/consejerias/madrid-galicia-y-canarias-autonomias-que-a-banderan-la-vacunacion-del-vph-en-hombres_67979_102.html
4. Keith B. Pennycook; Tess A. McCready. Condyloma Acuminata. Treasure Island, Florida. Statpearls Publishing LLC. 2019 October 9 .
5. Evander M, Fraser IH, Payne E, et al. Identification of the alpha 6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. J Virol 1997;71:2449-56.
6. Garazi Elorza, Yolanda Saralegui, Jose María Enríquez-Navascués, Carlos Placer y Leyre Velaz. Neoplasia intraepitelial anal: una revisión de conjunto. Vol.108.Nº1. Donostia, Guipúzcoa. Arán Ediciones, s. l. 2017.
7. AECC. España. 2018. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ano>.
8. Bhavna Gami, Faris Kubba, and Paul Ziprin. Human Papilloma Virus and Squamous Cell Carcinoma of the Anus. Vol. 8.Nº 8. London, UK. PMC. 2014 September 17.
9. Mauricio Iribarren Díaz, Antonio Ocampo Hermida, Joaquín González-Carreró Fojón, Rebeca Longueira Suárez, Alberto Rivera Gallego, Enrique Casal Núñez, Antón Ocampo Álvarez y Edward R. Cachay; Resultados preliminares de un programa de cribado del cáncer anal y sus precursores en hombres VIH que tienen sexo con hombres en Vigo-España; Vol. 109; Nº 4; sepd y © ARÁN EDICIONES, S.L.

10. European AIDS Clinical Society Guidelines: Prevention and Management of Non-Infectious Co-Morbidities in HIV; 2009.
11. Andreia Albuquerque. High-resolution anoscopy: Uncharted territory for gastroenterologists?. Vol. 7. Porto, Portugal. Baishideng Publishing Group Inc.; 2015 September 25.
12. Crawshaw BP, Russ AJ, Stein SL, et al. High resolution anoscopy or expectant management for anal intraepithelial neoplasia for the prevention of anal cancer: Is there really a difference? *Dis Colon Rectum* ;Vol. 58: pages 53-5. 2015.
13. Palefsky JM. Practising high-resolution anoscopy. *Sex Health*; Vol. 9: pages 580-586 2012.
14. Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. *Dis Colon Rectum*; Vol.49: pages 36-40. 2006.
15. Sobhani I, Walker F, Roudot-Thoraval F, Abramowitz L, Johanet H, Hénin D, Delchier JC, Soulé JC. Anal carcinoma: incidence and effect of cumulative infections. *AIDS*. Vol 18: pages 1561-1569. 2004.
16. Jesús Santos González, Eulalia Valencia Ortega, Vicente Estrada Pérez, Carmen Hidalgo Tenorio, Nicolás Merchante, Miriam Torres González et al. Guía de práctica clínica sobre tumores no defintorios de sida e infección por VIH. Vol1. Gesida. Enero 2014.
17. Jasmeet Chadha Singh, M.D., Victoria Kuohung, M.D., and Joel M Palefsky, M.D. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. Vol. 52. Edición 4. University of California San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009 December 1.
18. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. Vol. 145: pages 1431-1438. *Arch Dermatol* 2009.
19. Fox PA, Nathan M, Francis N, Singh N, Weir J, Dixon G et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with

long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. Vol. 24: pages 2331-2335. AIDS 2010.

20. Carmen Hidalgo-Tenorio, Mar Rivero-Rodriguez, Concepción Gil-Anguita, Javier Esquivias, Rodrigo López-Castro, Jessica Ramírez-Taboada et al. The Role of Polymerase Chain Reaction of High-Risk Human Papilloma Virus in the Screening of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in the Anal Mucosa of Human Immunodeficiency Virus-Positive Males Having Sex with Males. Vol. 10(Nº4). Granada, España. PLoS ONE. April 7, 2015.

Anexos

Recogida de datos

Se utilizó la siguiente tabla para recoger los datos de los pacientes:

Código de Paciente	Edad	Sexo	Tabaco	Tratamiento Inmunosupresor	Tratamiento antiretroviral	Relaciones sexuales anales	Número de citologías	Número de biopsias	Número de displasias anales	Carga viral
1										
2										
3										
4										
5										
6										
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										

18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30										

