

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

PROGRAMA DE DOCTORADO de CIRUGÍA GENERAL



**CRIBADO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
ANAL EN DIFERENTES GRUPOS
POBLACIONALES DE RIESGO**

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y
MOLECULAR

TESIS DOCTORAL

Laura Padilla España

Málaga, Junio de 2017



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Laura Padilla España

 <http://orcid.org/0000-0003-3583-8439>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



D. MAXIMINO REDONDO BAUTISTA, Doctor en Medicina, especialista en Análisis Clínicos del Hospital Costa del Sol de Marbella y profesor asociado del departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología de la Universidad de Málaga.

Certifica que :

La Tesis Doctoral titulada “Cribado de neoplasia intraepitelial anal en diferentes grupos poblacionales de riesgo: estudio epidemiológico, clínico y molecular” ha sido realizada por la Licenciada en Medicina Doña Laura Padilla España. El trabajo ha sido realizado bajo mi dirección y demuestra la capacidad técnica e interpretativa de su autora en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedora del título de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal designado para su juicio por la Comisión de Doctorado de la Universidad de Málaga.

Málaga, Junio de 2017.



Fdo. Maximino Redondo Bautista.

D. MAXIMINO REDONDO BAUTISTA, Profesor Asociado del Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología de la Facultad de Medicina de Málaga.

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que se presenta a juicio del Tribunal por la aspirante al grado de Doctor, Dña. LAURA PADILLA ESPAÑA bajo el título “CRIBADO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL EN DIFERENTES GRUPOS POBLACIONALES DE RIESGO: ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO, CLÍNICO Y MOLECULAR” ha sido realizada bajo mi dirección y supervisión, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Málaga, Junio de 2017.



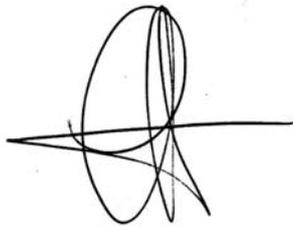
Fdo. Maximino Redondo Bautista.

La doctorando **Laura Padilla España** y el director de tesis **D. Maximino Redondo Bautista** garantizamos, al firmar esta tesis doctoral por compendio de publicaciones, que el trabajo ha sido realizado por la doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Málaga, Junio 2017



Fdo. Maximino Redondo Bautista



Fdo. Laura Padilla España

CRIBADO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL EN DIFERENTES GRUPOS POBLACIONALES DE RIESGO. ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO Y MOLECULAR.

Tesis Doctoral que presenta Laura Padilla España para aspirar al Título de Doctor, enmarcada en la Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Málaga, España.

Director de Tesis

D. Maximino Redondo Bautista



Málaga, Junio 2017

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mi hermano, sin ellos nada tendría sentido.

A Pablo por ser mi fiel compañero de vida en este viaje.

A Bosco, por transmitirme su ilusión en hacer bien las pequeñas cosas, por ser mi mentor, mi compañero y mi amigo.

A Marta por enseñarme a querer ser buena dermatóloga pero mejor persona.

A mis compañeros de dermatología del Hospital Costa del Sol, gracias por enseñarme lo bueno que es trabajar en equipo y nunca sentirse sola.

A mis compañeros de Anatomía Patológica y Microbiología del Hospital Costa del Sol, gracias por su ayuda sin esperar nada a cambio.

A mis compañeros de la Unidad de Investigación, en especial a Paco Rivas, gracias por responder siempre que te he necesitado.

A mis compañeros de residencia, que me han endulzado una de las etapas más importantes de mi vida.

A mis amigos de toda la vida, que siempre han tenido una palabra de ánimo en el momento oportuno.

**PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DESARROLLADA EN EL MARCO DE LA
PRESENTE TESIS DOCTORAL**

1. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS
2. PONENCIAS EN CURSOS Y REUNIONES CIENTIFICAS
3. COMUNICACIONES ORALES Y POSTERES PRESENTADOS
4. BECAS Y PREMIOS DE INVESTIGACIÓN
5. ESTANCIAS EN EL EXTRANJERO

1. PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

Como 1º autor:

1. **Padilla-España L**, Repiso-Jiménez JB, Frieyro-EliceGUI M, Rivas-Ruiz F, Robles L, de Troya M. Screening of anal intraepithelial neoplasia in risk groups: descriptive study of sexual habits and other sexual transmitted infections. Med Clin (Barc). 2014;142(4):145-9. DOI: [10.1016/j.medcli.2013.05.047](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.047)

2. **Padilla-España L**, Repiso-Jiménez B, Fernández-Sánchez F, Frieyro-EliceGUI M, Fernández- Morano T, Pereda T, Rivas-Ruiz F, Redondo M, de Troya Martín M. Usefulness of human papillomavirus testing in anal intraepithelial neoplasia screening in a risk behaviour population. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(9):560-4. DOI: [10.1016/j.eimc.2014.03.008](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.03.008)

3. **Padilla-España L**, Millán Cayetano JF, García Montero P. Detection of Oncogenic Human Papillomavirus Genotypes: A Useful Screening Tool for High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia. Actas Dermosifiliogr. 2015;106(10): 835-6. DOI: [10.1016/j.ad.2014.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ad.2014.12.014)

4. **Padilla-España L**, Repiso-Jiménez JB. Despistaje de neoplasia intrapitelial anal. Piel. 2014;29:511. DOI: [10.1016/j.piel.2014.04.010](https://doi.org/10.1016/j.piel.2014.04.010)

5. **Padilla-España L** Repiso-Jiménez JB, Fernández-Sánchez F, Pereda T, Rivas-RuizF, Fernández-Morano T, de la Torre-Lima J, Palma F, Redondo M, de Troya-Martín M. Effectiveness of human papillomavirus genotyping for detection of high-grade anal intraepithelial neoplasia compared to anal cytology. Enferm Infecc Microbiol Clin 2016; 34(7):400-5. DOI: [10.1016/j.eimc.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.003)

Como 2º autor:

6. Repiso Jiménez JB, **Padilla España L**, Fernández Morano T, de Troya Martín M. Screening for Anal Intraepithelial Neoplasia: High-Resolution Anoscopy-Guided Biopsy of the Anal Canal. Actas Dermosifiliogr.2017;108(1): 65-6. DOI: [10.1016/j.ad.2016.07.014](https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.07.014)

Como 3º autor:

7. Repiso Jiménez JB, Frieyro-Elicegui M, **Padilla- España L**, Palma-Carazo F, de la Torre Lima J, Rivas-Ruiz F. Anal intraepithelial neoplasia in a sexually transmitted diseases outpatient clinic: correlation with cytological screening. J Eur Acad Dermatol Venereol.2014;28(5):658-61. DOI: [10.1111/jdv.12109](https://doi.org/10.1111/jdv.12109)

Autor colaborador en proyecto en curso:

Meta-analysis of anal HPV prevalence : by anal disease grade and HIV status.

Estudio preliminar llevado cabo por Lin C et al.

Postdoc fellow, Infections and Cancer Epidemiology (ICE) Group

International Agency for Research on Cancer. World Health Organization

2. PONENCIAS EN CURSOS Y REUNIONES CIENTIFICAS

- **Ponencia: *Infección por VPH en la región anogenital. Toma de muestra uretral, cervical y anal.*** Curso de enfermedades de transmisión sexual. Hospital Costa del Sol. Marbella. 21 de Noviembre 2012.
- **Ponencia: *Infección anogenital por VPH.*** Reunión Nacional de Residentes de Dermatología. Granada. 26 de Septiembre 2014.
- **Ponencia: *Infección anogenital por genotipos oncogénicos de alto riesgo de VPH.*** Reunión de la sección andaluza. Marbella. 11 de Marzo 2016.
- **Ponencia: *Patología por VPH benigna y maligna anal.*** Curso de enfermedades de transmisión sexual. Hospital Costa del Sol. Marbella. 21 de Noviembre 2016.

3. COMUNICACIONES ORALES Y POSTERES PRESENTADOS

- **Comunicación oral: *Despistaje de Neoplasia Intraepitelial Anal en grupos de riesgo.*** Reunión Anual de la Sección Territorial Andaluza. Córdoba. 23-24 de Marzo 2012. Laura Padilla España, Juan Bosco Repiso Jiménez, Marta Frieyro Elicegui, Teresa Fernández Morano, Carlos Hernández Morano, Javier del Boz, Magdalena de Troya.

- **Póster: *Despistaje de neoplasia intraepitelial anal en grupos de riesgo y su asociación con otras infecciones de transmisión sexual.*** Nacional. 40 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Oviedo. 6-9 de Junio 2012. Laura Padilla España, JB Repiso Jiménez, Marta Frieyro Elicegui, Teresa Fernández-Morano, Carlos Hernández Ibáñez, Javier del Boz González y Magdalena De Troya Martín.

- **Comunicación oral: *Correlación entre citología anal y genotipado del virus del Papiloma Humano en el despistaje de la neoplasia intraepitelial anal.*** Reunión Anual de Residentes de Dermatología. Barcelona. 20-21 de Septiembre 2013 Laura Padilla España, Carlos Hernández- Ibáñez, JF Millán Cayetano, JB Repiso Jiménez, Magdalena de Troya.

- **Comunicación oral Internacional: *Usefulness of human papillomavirus detection in anal intraepithelial neoplasia screening: A retrospective study.*** Congreso Anual de la Academia Europea de Dermatología. EADV. 11-12 Octubre 2014. Padilla-España. JB Repiso-Jiménez, Magdalena de Troya. Amsterdam.

4. BECAS Y PREMIOS DE INVESTIGACIÓN

Premio otorgado a Laura Padilla España, Juan Bosco Repiso Jiménez, Marta Frieyro Elicegui, Teresa Fernández Morano, Carlos Hernández Ibáñez, Javier del Boz, Magdalena de Troya.

Título: *Despistaje de Neoplasia Intraepitelial Anal en grupos de riesgo*

Descripción del tipo de premio: segundo mejor trabajo de investigación presentado en la Reunión Anual de la Sección Territorial Andaluza. Córdoba. Premio ha sido obtenido a partir de convocatoria abierta y pública.

Becas de formación otorgadas:

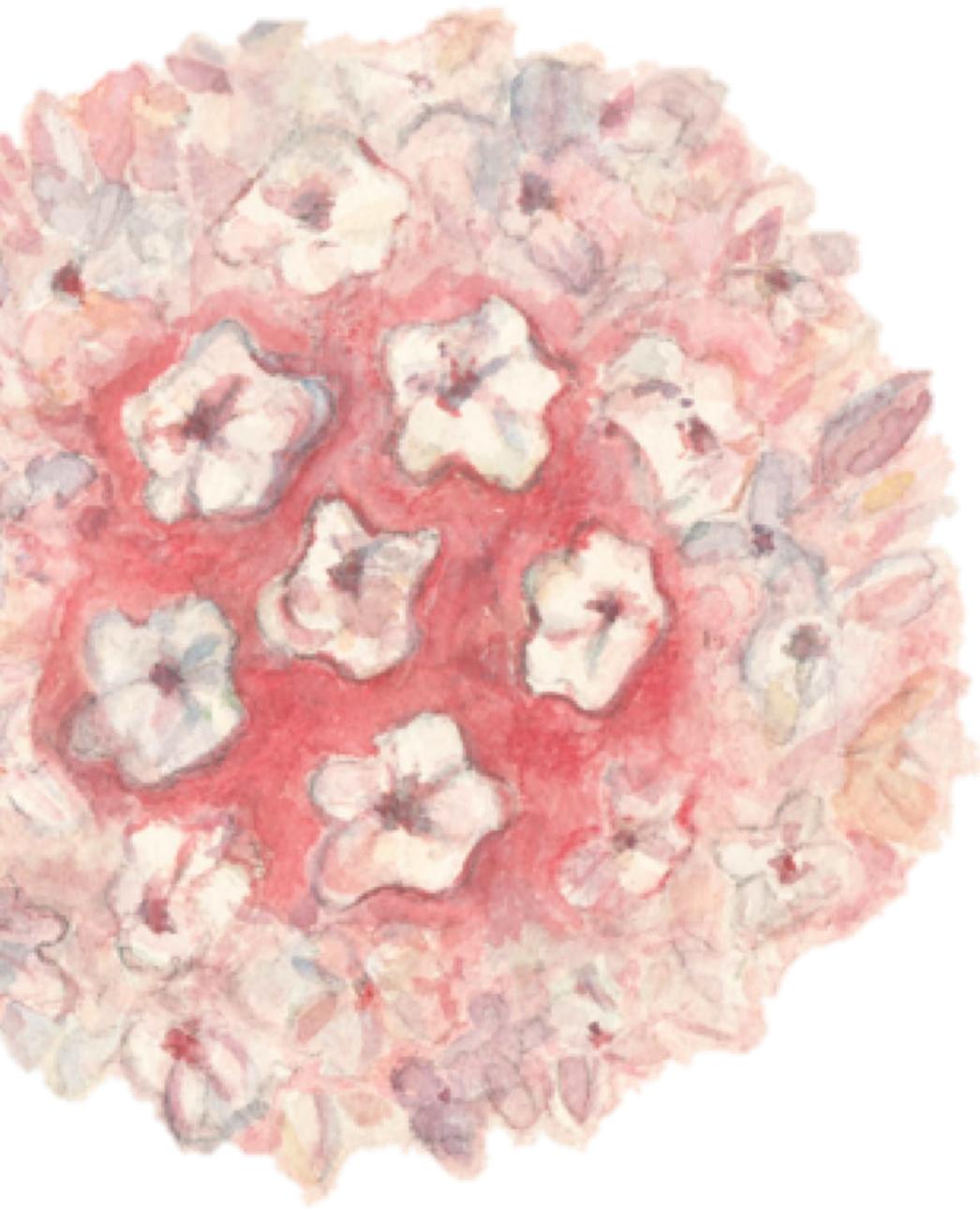
Euroderm Excellence. Roma Noviembre 2013.

Latinaderm Excellence. Cancún Mayo 2014.

5. ESTANCIAS EN EL EXTRANJERO

International Clinical Observer Fellow durante 3 meses, desde el 1 de Marzo al 31 de Mayo de 2013, en UCSF (University of California San Francisco). Centro de referencia en la atención a pacientes con displasia anal de la costa oeste de EEUU.

https://www.ucsfhealth.org/clinics/anal_neoplasia/

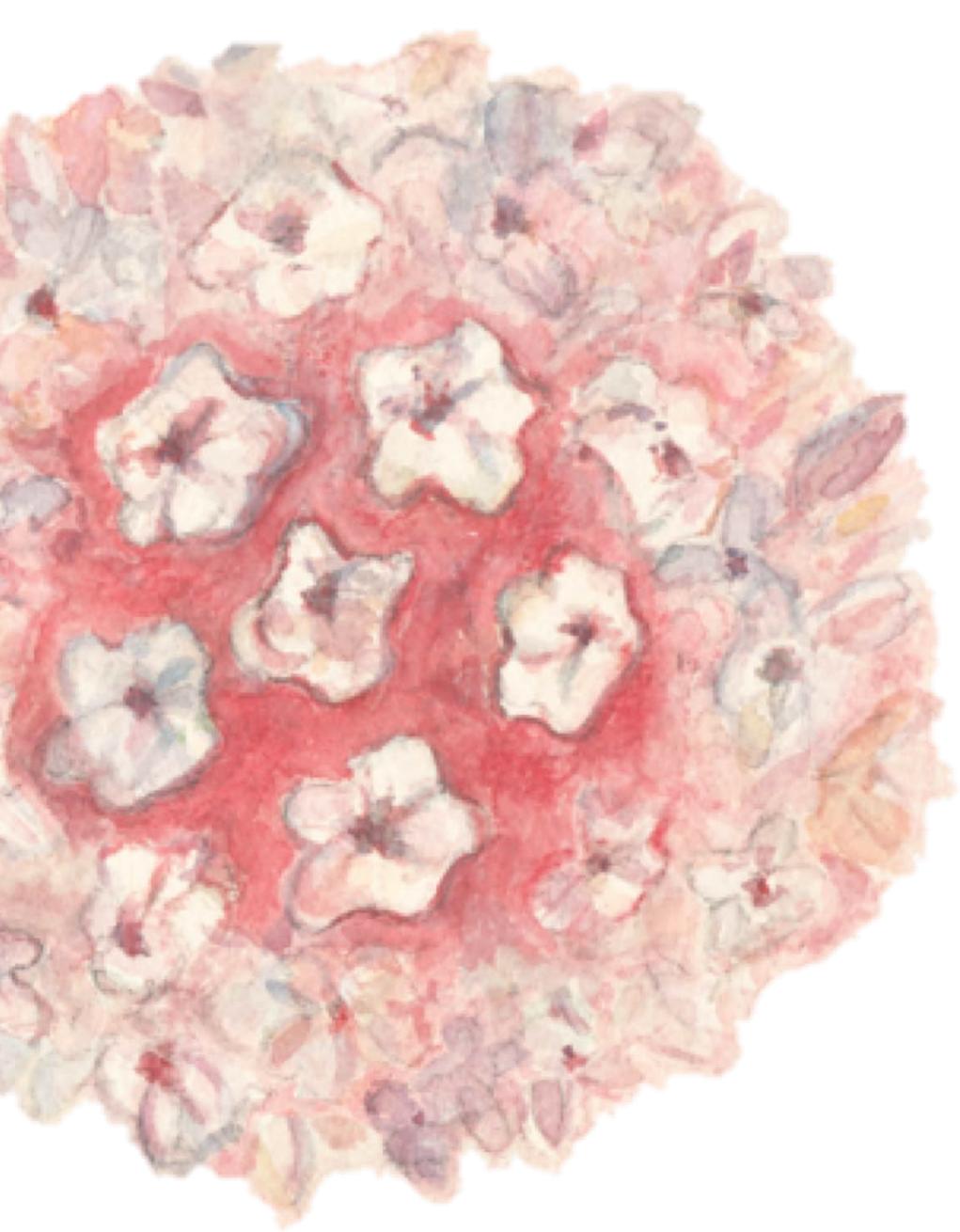


Índice

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	33
1.1 CARCINOMA ANAL. Concepto.	33
1.2 CANAL ANAL. Anatomía e histología.	34
1.3 NEOPLASIAS DEL CANAL ANAL.	36
1.3.1 Carcinoma de células escamosas.	36
1.4 HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER ANAL.	37
1.5 CÁNCER ANAL. Epidemiología y factores de riesgo.	41
1.5.1 Antecedentes epidemiológicos del carcinoma anal.	41
1.5.2. Factores de riesgo.	43
1.5.2.1. INFECCIÓN ANOGENITAL POR VPH.	44
1.5.2.1.1 Ciclo vital y molecular del VPH.	45
1.5.2.1.2 Impacto de la infección por VPH.	46
1.5.2.1.3 Genotipos Oncogénicos VPH.	47
1.5.2.2. HÁBITOS SEXUALES DE RIESGO.	48
1.5.2.3. ESTADOS DE INMUNOSUPRESIÓN CRÓNICA.	49
1.5.2.4. HÁBITO TABÁQUICO Y ENÓLICO.	49
1.5.2.5. VIH.	50
1.5.2.5.1 CARCINOMA ANAL E INFECCIÓN POR VIH.	50
1.5.2.1.5.2. INTERACCIÓN ENTRE VPH Y VIH.	51
1.6 DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA ANAL.	54
1.6.1. ANAMNESIS.	54
1.6.2. EXPLORACIÓN FÍSICA.	55
1.6.2.1. EXAMEN DE LA ZONA PERIANAL.	56
1.6.2.2. EXPLORACIÓN DEL CANAL ANAL.	59
1.7 CRIBADO DEL CARCINOMA ANAL Y SUS PRECURSORES.	60
1.7.1 CITOLOGÍA ANAL.	63
1.7.2 ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCION.	64
1.7.3 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VPH.	66
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.	69
2. 1 CRIBADO DE NIA: PAPEL DE LAS DIFERENTES PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.	69
2. 2 HIPÓTESIS DE TRABAJO.	73
3. OBJETIVOS.	77
4. METODOLOGÍA.	81
4.1 OBJETIVO 1.	82
4.2 OBJETIVO 2.	84
4.3 OBJETIVO 3.	86
4.4. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS.	88
4.4.1. CITOLOGÍA ANAL.	
4.4.1.1. Estudio anatomopatológico.	88
4.4.2. DETERMINACIÓN DE VPH.	89
4.4.3. ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN.	89
4.5. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EMPLEADAS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS.	92
4.5.1. INSPECCIÓN Y TACTO RECTAL.	92
4.5.2. CITOLOGÍA ANAL.	92

4.5.2.1. Estudio citopatológico.	92
4.5.3. DETERMINACIÓN DE VPH.	94
4.5.4. ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN.	94
4.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.	99
5. RESULTADOS.	103
5.1 OBJETIVO 1.	103
5.1.1 Objetivo 1.1.	108
5.2 OBJETIVO 2.	110
5.1 OBJETIVO 3.	113
5.3.1 Objetivo 3.1.	118
6. DISCUSIÓN.	123
6.1 Tema de investigación.	123
6.2 Discusión global de resultados.	125
6.3. Discusión por objetivos específicos.	130
6.3.1. OBJETIVO 1.	130
6.3.2. OBJETIVO 2.	134
6.3.3. OBJETIVO 3.	137
7.1 PERSPECTIVAS.	143
8. CONCLUSIONES.	147
OBJETIVO 1	147
OBJETIVO 2	148
OBJETIVO 3	148
GLOBAL	149
BIBLIOGRAFÍA	153
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	169
ANEXO 1	173
Otras publicaciones que avalan la tesis doctoral.	173
ANEXO 2	175
Certificados de comunicaciones, ponencias y premios otorgados a los diferentes trabajos científicos llevados a cabo en el marco de la presente tesis doctoral.	175



Introducción

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 CARCINOMA ANAL. Concepto.

Hoy por hoy, el carcinoma anal se considera una neoplasia asociada a la infección por el virus del papiloma humano (VPH)¹ que afecta al canal, y se desarrolla fundamentalmente en la zona de transición entre el epitelio escamoso anal y la mucosa rectal. Gracias a los nuevos avances que se han producido en la última década en este campo de investigación, se ha producido un cambio en la comprensión de la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de esta entidad y de sus lesiones precursoras².

Tradicionalmente se había considerado que el cáncer anal se originaba como consecuencia de procesos inflamatorios de la región del canal anal y zona perianal, y se trataba de forma sistemática mediante abordajes quirúrgicos radicales³. Sin embargo en las últimas décadas, se ha equiparado al cáncer de cuello de útero al tratarse de un tumor con un comportamiento biológico similar pero con una evolución presumiblemente más lento⁴. Ambos tumores tienen como factor etiopatogénico fundamental a la infección por el VPH. Hoy por hoy existe una amplia evidencia de que el VPH juega un papel fundamental en el desarrollo de hasta el 93% de los carcinomas anales⁴. Este concepto implica que el carcinoma anal puede beneficiarse de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos de otras neoplasias genitales más estudiadas con una etiopatogenia similar. Dado que la infección por VPH se ha convertido en la infección de transmisión sexual vírica (ITS) más frecuente en nuestro medio, la aproximación al manejo de las pruebas diagnósticas de cribado de la displasia anal debería formar parte de la práctica clínica rutinaria de los centros y unidades de enfermedades de transmisión sexual.

1.2 CANAL ANAL. Anatomía e histología.

El área anatómica anal se caracteriza por presentar dos zonas anatómicas principales. Por ello se distinguen el canal anal del margen anal; ambas zonas con características anatómicas e histológicas variables. El abordaje terapéutico de las neoplasias que se desarrollan en cada una regiones anatómicas es variable y por tanto también difieren en su pronóstico.

El criterio a seguir para definir el canal anal puede ser anatómico o quirúrgico. El canal anal anatómico se extiende desde el borde anal externo (orificio anal) hasta la línea dentada, y mide aproximadamente 2 cm. Resulta clave, en la clasificación anatómica, la línea pectínea o dentada. Se trata de una línea ondulante que queda a aproximadamente 2 cm del anillo anal (punto medio del canal) donde las columnas de Morgagni se unen entre si por repliegues de la mucosa formando las criptas de Morgagni y donde desembocan las glándulas anales. Puede ser de mayor utilidad en la práctica clínica, la definición quirúrgica o funcional del canal anal, describiéndose ésta, como el trayecto de 3 a 5 cm comprendido entre la unión anorrectal y el borde anal. La unión anorrectal se localiza a nivel proximal en la unión de la porción puborrectal del músculo elevador del ano y el esfínter anal externo. El canal anal se extiende distalmente hasta la unión de la mucosa escamosa no queratinizada con la piel perianal, que coincide aproximadamente con el borde anal. La región externa al orificio anal, que ocupa 2,5 cm de forma radial, se conoce como margen anal⁴.

El canal anal se divide de forma macroscópica por la línea dentada (pectínea), que constituye la separación visible y que representa la transición entre el epitelio glandular del recto y la mucosa escamosa (epitelio plano poliestratificado) del ano; en su porción proximal se localiza una zona variable de mucosa transicional o de transformación histológica, y que determina además el punto de diferenciación del drenaje a los diferentes territorios linfáticos (figura 1). Por encima de la línea dentada, el drenaje

linfático se dirige a los ganglios hipogástricos y mesentéricos inferiores, y en menor grado a los ganglios ilíacos internos. A nivel de la línea dentada, el drenaje principal es hacia los ganglios pudiendo interno, hipogástrico y obturador. Finalmente, el área distal del canal anal, drena a los ganglios inguinales superficiales, lo que implica diferencias asimismo en el pronóstico y la capacidad metastásica de los tumores que asientan proximal o distalmente a la línea pectínea ⁵.

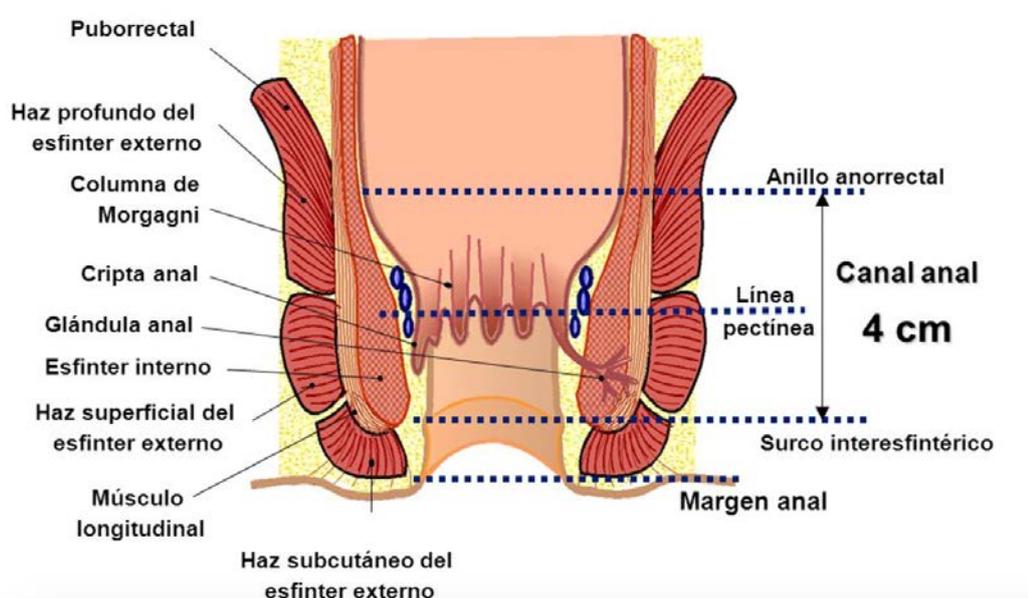


Figura 1. Anatomía del canal anal en un corte transversal. Fuente: Medscape

Histológicamente, se distinguen varios tipos de epitelio en el canal anal: en la porción más proximal se identifican, de proximal a distal, epitelio glandular, transicional y escamoso no queratinizado.

El epitelio escamoso a nivel distal, se prolonga con la piel perianal, tratándose ya de una epidermis completa con sus correspondientes anejos: unidades pilosebáceas y glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas; esta unión mucocutánea, que representa el inicio del margen anal no se distingue clínicamente de forma macroscópica.

1.3 NEOPLASIAS DEL CANAL ANAL.

Las neoplasias del canal anal se dividen en dos categorías, de acuerdo a su localización y variedades histológicas. Las neoplasias que derivan de cualquiera de los tres epitelios mucosos se denominan carcinomas del canal anal, mientras que aquellos originados en la piel, o distales a la unión mucocutánea, son los carcinomas perianales o de margen anal. La localización anatómica del tumor junto con la estirpe histológica representan los factores más importantes al determinar el diagnóstico y tratamiento apropiados. Atendiendo a la naturaleza histológica del tumor, se diferencian varios tipos que incluyen el carcinoma escamocelular o epidermoide (representa la forma más frecuente), el adenocarcinoma, el melanoma y, más raramente, el sarcoma. En la presente tesis, el objetivo fundamental del estudio estará centrado en el cribado del carcinoma escamocelular que asienta en el canal anal⁶.

1.3.1 Carcinoma de células escamosas.

Actualmente el término de “carcinoma anal” se emplea indistintamente para hacer referencia al carcinoma epidermoide de la región anal, que engloba tanto el canal anal como zona perianal. Se trata de carcinomas escamocelulares que se desarrollan a partir de la mucosa escamosa o epitelio transicional y que aunque pueden presentar un comportamiento similar, su apariencia clínica es variable⁶.

Aunque se han diferenciado diversas variantes histológicas de estos carcinomas epidermoides localizados en el epitelio transicional, hoy por hoy se tiende a mantener únicamente la diferenciación entre carcinomas no queratinizados (los que se desarrollan proximalmente a la línea dentada) o carcinomas queratinizados (los que aparecen a nivel del canal anal distal).

1.4 HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER ANAL.

Hoy por hoy no se disponen de datos fidedignos avalados por estudios a largo plazo acerca de todos los aspectos de la historia natural del carcinoma anal⁷.

Se acepta que el cáncer anal tiene como precursor a la neoplasia anal intraepitelial (NIA). Esta entidad fue descrita por primera vez en 1986 por Fenger et al⁸. Con este estudio se propuso un modelo evolutivo que por analogía con el carcinoma de cérvix⁹, incluye una clasificación desde lesiones precursoras intraepiteliales (NIA de bajo y alto grado) hasta el desarrollo de carcinomas anales infiltrantes. Este camino evolutivo ha sido demostrado ampliamente en el caso del carcinoma cervical, y en él es posible tanto la regresión espontánea como la persistencia sin cambios o la progresión a lesiones infiltrativas de carácter más agresivo¹⁰. Se ha establecido de forma consensuada, aplicar el mismo esquema y gradación histológica a las lesiones del canal anal, aunque la evidencia clínica y científica en la que se sustenta esta teoría es más escasa, y parece ser que la evolución en el canal anal es presumiblemente más lenta que en el cérvix^{9,10}.

El canal cervical y el canal anal presentan cualidades embriológicas, histológicas y patológicas similares. Ambas localizaciones se caracterizan por presentar una zona anatómica de transformación. Se trata de una región de metaplasia fisiológica en las que el epitelio glandular se sustituye por epitelio escamoso. Las células metaplásicas por su inmadurez y alta tasa replicativa son las que presentan mayor susceptibilidad para la adquisición de la infección por VPH oncogénico de alto riesgo, probablemente debido a la facilidad con la que el virus alcanza las capas basales del epitelio. Una vez infectada la célula por el VPH, éste puede ocasionar o bien una infección productiva con diferenciación terminal y maduración de las células epiteliales (que clínicamente se traduce en condilomas acuminados), o bien interrumpir de forma anómala el ciclo de recambio celular, ocasionando el desarrollo de

En cualquier caso, las lesiones de bajo grado que no son tratadas adecuadamente pueden progresar a lesiones claramente preneoplásicas (NIA 3), y éstas a su vez son las que pueden degenerar con mayor probabilidad a carcinoma anal, especialmente en los pacientes VIH^{10,12}.

Con el objetivo de conocer la evolución de esta entidad, en 1998 se realizó un estudio longitudinal en una cohorte de varones HSH en San Francisco¹³. En este trabajo se objetivó que el 32% de los pacientes infectados por VIH sin lesiones anales al inicio del seguimiento, desarrollaron NIA 1 a los dos años de seguimiento, en comparación con el 9% de los pacientes no infectados por VIH. En el mismo estudio, el 30% de los casos de NIA 1 al inicio habían regresado a los dos años, pero todos estos casos eran inmunocompetentes¹³. Sin embargo, también se objetivó una progresión de NIA 1 a 2 ó 3 en un importante porcentaje del grupo estudiado. El 62% de los casos que presentaban NIA de bajo grado al inicio del estudio degeneró en lesiones de alto grado al cabo de los dos años de seguimiento, siendo todos ellos pacientes infectados por VIH¹⁴.

Hay datos en estudios de grupos poblacionales que combinan pacientes infectados por VIH y pacientes inmunocompetentes en los que concluyen que en torno a un 9-13% de pacientes con NIA 3 progresan a formas infiltrantes de carcinoma anal a lo largo de 5-10 años, dato comparable al que aportan las series de displasia cervical moderada-severa en un período similar^{15,16}.

Sin embargo, en la última década comienzan a publicarse nuevos estudios que describen que el riesgo de progresión no sería exclusivo de la población inmunodeprimida con infección por VIH. En concreto, en una cohorte de 72 pacientes no inmunocomprometidos (52 mujeres) con NIA, Watson et al¹⁵ confirmaron progresión a carcinoma invasivo en 11% de los casos a pesar de seguimiento clínico en un período de 42 meses.

En el momento actual, al igual que se ha descrito en el cáncer de cérvix, las lesiones displásicas anales asociadas a VPH constituyen un entidad global dinámica que puede encauzar tres posibles vías: la regresión espontánea, la

persistencia sin cambios o la progresión a formas infiltrantes de carácter maligno¹⁶.

Sin embargo, es preciso tener en cuenta que una vez que se desarrolla NIA 2 ó 3 en el epitelio anal, la posibilidad de regresión espontánea es escasa, incluso en individuos no infectados por VIH¹⁶. Por tanto, las lesiones de alto grado (NIAAG) son el objetivo prioritario a identificar, y es preciso tener en cuenta que el riesgo de progresión de NIAAG a carcinoma en pacientes inmunodeprimidos, en los que la infección por VPH es más prevalente y de más difícil control, es aún mayor¹⁷.

Por otro lado, nos encontramos ante una elevada prevalencia de NIA en HSH y pacientes infectados por el VIH que no se corresponde con una incidencia incrementada proporcionalmente de cáncer anal, lo que nos obliga a asumir que la evolución de estas lesiones preneoplásicas es presumiblemente más lenta que en el cáncer de cérvix. Por tanto, es probable que tan solo una minoría de estas lesiones precursoras progresen a formas invasivas de carcinoma anal. Probablemente, dicho proceso requiera un período prolongado, de años a incluso décadas, para completarse y en el influyan factores aún por discernir que varíen entre unos individuos y otros¹⁸.

Dentro de este grupo poblacional de HSH infectados por VIH, la duración de la infección por VIH ha sido identificado como un factor adicional para la aparición de tumores anales¹⁹. Asimismo la demostración en un análisis multivariante de que el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) representaba un factor de riesgo para el desarrollo de NIA y carcinoma anal podría tener un significado similar, es decir, se comportaría como un marcador indirecto de inmunodepresión prolongada en pacientes con infección crónica por VPH oncogénicos de alto riesgo. De estos datos se deduce, que la incidencia de NIA no ha dejado de incrementarse en pacientes infectados por VIH a pesar de la introducción de la TARGA sin que el recuento actual de CD4 ni la carga viral de VIH hayan demostrado la misma importancia²⁰.

1.5 CÁNCER ANAL. Epidemiología y factores de riesgo.

1.5. 1 Antecedentes epidemiológicos del carcinoma anal.

Clásicamente, el carcinoma anal se ha considerado una neoplasia poco frecuente, que afectaba a individuos de edad avanzada (mayores de 60 años) y con predominio de las mujeres (2:1)²¹. Aunque actualmente, sigue considerándose como una neoplasia infrecuente, ya que representa menos del 5% de las neoplasias gastrointestinales, existen diversos estudios epidemiológicos recientes referidos a diversos países de Europa y Estados Unidos que han constatado un incremento significativo en su incidencia. Partiendo de los datos aportados por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), se estima que cada año se diagnostican en Estados Unidos cerca de 3,400 casos nuevos de cáncer anal asociado al VPH en mujeres y unos 1,800 en hombres. Además concretan que las mujeres de raza blanca presentan más casos de cáncer anal asociado al VPH que las de otras razas y que los hombres de raza negra presentan más casos de cáncer anal asociado al VPH que los de otras razas (figura 3). Este último registro concluye que la raza blanca presenta unas tasas de 1.1 casos/100.000 en varones y 2.0/100.000 en mujeres para el desarrollo de cáncer anal,²² estimando que en los últimos diez años su incidencia ha experimentado un incremento del 2%²³.

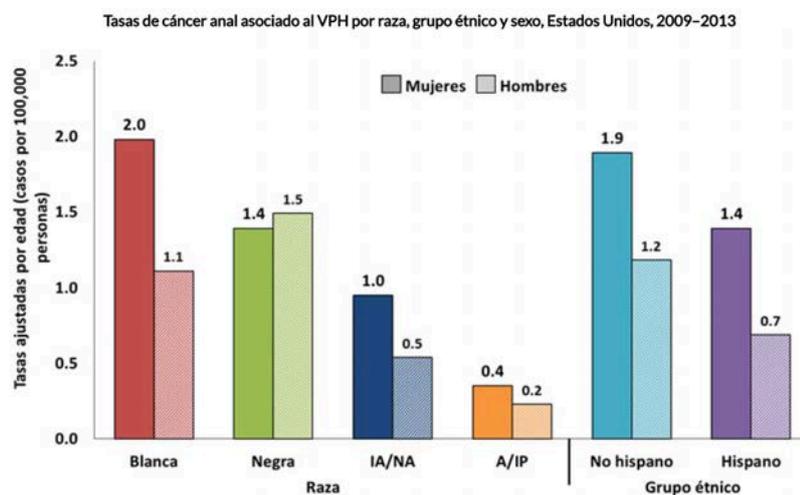


Figura 3: Tasas de incidencia del cáncer anal asociado al VPH ajustadas por edad en Estados Unidos de 2009 al 2013.

Este incremento en la incidencia se debe especialmente a un elevado número de nuevos casos diagnosticados a expensas de las poblaciones de mayor riesgo, especialmente pacientes inmunodeprimidos²⁴. En casi todos los países la incidencia sigue siendo superior en mujeres en el subgrupo de pacientes por encima de 50 años, pero comienza a ser mayor en la franja de edades comprendidas entre los 20 y 49 años. De hecho en Estados Unidos, la incidencia de carcinoma anal en varones homosexuales es en la actualidad superior a la de carcinoma cervical femenino, por lo que se ha convertido en el origen de elevada morbilidad y mortalidad en esta población²⁵.

Pese a identificar a la población infectada por VIH como el principal grupo de riesgo para el desarrollo de neoplasias anales, el incremento en la incidencia de este tumor afecta también a la población general. El seguimiento prolongado de una cohorte de pacientes HSH en San Francisco²⁶ demuestra que el número de casos de carcinoma anal entre todos los varones de entre 40 y 64 años se cuadruplicó en las últimas décadas. Considerando que tan sólo una pequeña proporción de la población diana eran pacientes infectados por VIH, es muy posible que las tasas en los pacientes infectados por VIH alcanzaran los 70-100 casos/100.00 individuos²⁵.

Aunque en la práctica clínica se ha constatado un aumento de la incidencia del carcinoma anal y de sus formas precursoras; debido a la falta de registros oficiales no existen datos exactos en términos de incidencia y prevalencia acerca de la magnitud del problema en España.

En cualquier caso, a diferencia de lo que sucede con la población general, las cifras de incidencia varían según el tipo de subgrupo poblacional del que se trate. De forma que cabría destacar al menos 2 grupos poblacionales clave en los que el riesgo de cáncer anal es superior. Por un lado, los HSH con una incidencia de 35 casos por cada 100.000 y que se duplica en caso de ser pacientes infectados por VIH, incluso ascendiendo a 92-144 casos por cada 100.000 habitantes según algunas series²⁶; por otro lado las mujeres con antecedentes de displasia cervical u otras neoplasias del area anogenital con una incidencia del 12%-14%²¹.

1.5.2. Factores de riesgo.

Existen numerosos estudios que han relacionado el desarrollo del cáncer anal con procesos inflamatorios crónicos como las hemorroides, fisuras y fístulas, por lo que tradicionalmente se ha considerado que el carcinoma anal será consecuencia de esta inflamación crónica^{27,28}. De hecho, el desarrollo de cáncer anal en el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) llevó a incluir “la inflamación crónica en el tiempo” como factor etiopatogénico principal en estos casos, de igual manera que se han constatado casos de neoplasia colorrectal en estos pacientes²⁹.

Sin embargo, este algoritmo etiopatogénico se ha descartado tras los resultados aportados por estudios de casos y controles que comparaban pacientes con y sin EII, que evidenciaron la ausencia de asociación entre los antecedentes de patología benigna y la aparición del carcinoma anal³⁰. Sin embargo, también es preciso tener en cuenta que estas lesiones pueden empañar el diagnóstico clínico de las lesiones precursoras de carcinoma anal, impidiendo su diagnóstico precoz.

Actualmente, la evidencia científica concede el mayor protagonismo a la infección por VPH como principal factor etiopatogénico^{31,32}, responsable del desarrollo del carcinoma anal, al igual que ha sucedido con el cáncer de cérvix. Asimismo existe otros factores etiológicos, que en la mayoría de los casos, son coexistentes y actúan como cocarginógenos. Su interacción junto con la infección por VPH precipita la aparición de lesiones precursoras del carcinoma anal, además de una probable predisposición genética por parte del sujeto que lo presenta³³. Entre estos factores de riesgo, destacan los siguientes:

- . Hábitos y/o actividades ocasionales sexuales de riesgo.
- . Infección por VIH.
- . Status de inmunodepresión crónica.

. Hábito tabáquico.

Por todo ello, hoy por hoy, el esquema etiopatogénico del cáncer anal se posiciona más cercano al de las neoplasias genitales que al de las neoplasias gastrointestinales.

1.5.2.1. INFECCIÓN ANOGENITAL POR VPH.

La infección anogenital por el VPH representa la infección de transmisión sexual vírica más prevalente a nivel mundial, especialmente en la población joven sexualmente activa, lo que justifica la íntima relación existente entre carcinoma anal y actividad sexual.

La prevalencia de infección anal por VPH difiere en función del género, y en el caso de los varones también influye su orientación y hábitos sexuales. Así en mujeres, la prevalencia se estima en un 27%, siendo incluso mayor si hay antecedentes de displasia cervical e infección por VIH. Mientras que en varones heterosexuales, la prevalencia de VPH está en torno a un 12-13%, y en HSH está descrito en un 50-61%. Si se trata de HSH infectados por VIH, la prevalencia se dispara de un 72-93%, siendo infección múltiple hasta en el 73%³³.

El VPH es un virus no encapsulado, con una estructura icosaédrica y una doble cadena de ADN circular de 7.500 a 8.000 pb. Este virus pertenece a la familia de los Papovaviridae, incluida en el género Papillomavirus. Hasta la fecha, se han identificado más de 100 genotipos diferentes de VPH, que se clasifican filogenéticamente dentro uno de los 5 géneros (α -, β - γ -, μ - y η -). Las infecciones por α -VPH afectan prioritariamente a la región anogenital, y se diferencian clásicamente según su potencial oncogénico en VPH de “bajo riesgo” (VPH-BR) (los más frecuentes dentro de este subgrupo son: 6,11,42,43 y 44) y de “alto riesgo” (VPH-AR)(lo más prevalentes son: 16, 18, 31,33, 35, 58 y 59)³⁴.

1.5.2.1.1 Ciclo vital y molecular del VPH.

El ciclo vital del VPH se inicia con la infección de la capa basal de las células epiteliales, donde el virus expresa las proteínas E1 y E2 asociadas a la replicación y transcripción del ADN viral. Las proteínas E5, E6 y E7 son capaces de inducir la proliferación de las células basales y parabasales, provocando la hiperplasia epitelial. En las capas más superficiales de la epidermis se expresan las proteínas L1 y L2 que codifican la cápside y posterior ensamblaje de las partículas virales³⁵. La inmunidad celular y la inmunidad innata son probablemente los factores más importantes en la resistencia del huésped, lo que es sugerido por el infiltrado de células T y la necrosis celular que se observa en el sitio de regresión de las verrugas, así como la participación de las células presentadores de antígenos y la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. El receptor celular para el VPH parece ser una integrina del tipo $\alpha 6\beta 4$, presente en la superficie de los queratinocitos de la capa basal. La respuesta innata está manifestada por la presencia de los receptores Toll (Toll-like receptors), definidos como receptores de reconocimiento de patógenos existentes en las células presentadores de antígenos, activados por distintas proteínas microbianas y partículas virales, permitiendo una rápida respuesta a la infección por medio de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. La inmunidad humoral está descrita con la presencia de anticuerpos anti-cápside del VPH, y la transferencia pasiva de inmunidad ya ha sido demostrada.

Las proteínas virales E6 y E7 participan en el proceso de oncogénesis (figura 4). La proteína E6 de los tipos 16 y 18 de VPH tiene la capacidad de interactuar con proteínas celulares de la regulación del ciclo celular. Dentro de las proteínas que son degradadas, destaca la proteína p53, cuya misión es proteger la integridad del genoma durante el ciclo celular, impidiendo que se propaguen mutaciones a las células hijas que pueden evolucionar hacia una neoplasia. La proteína E7 coopera con la E6 en la inmortalización de los queratinocitos, interactuando con proteínas reguladoras del crecimiento celular como p107 y p130, relacionadas con el gen pRB, ciclina A y los factores

de transcripción de la familia AP1³⁶.

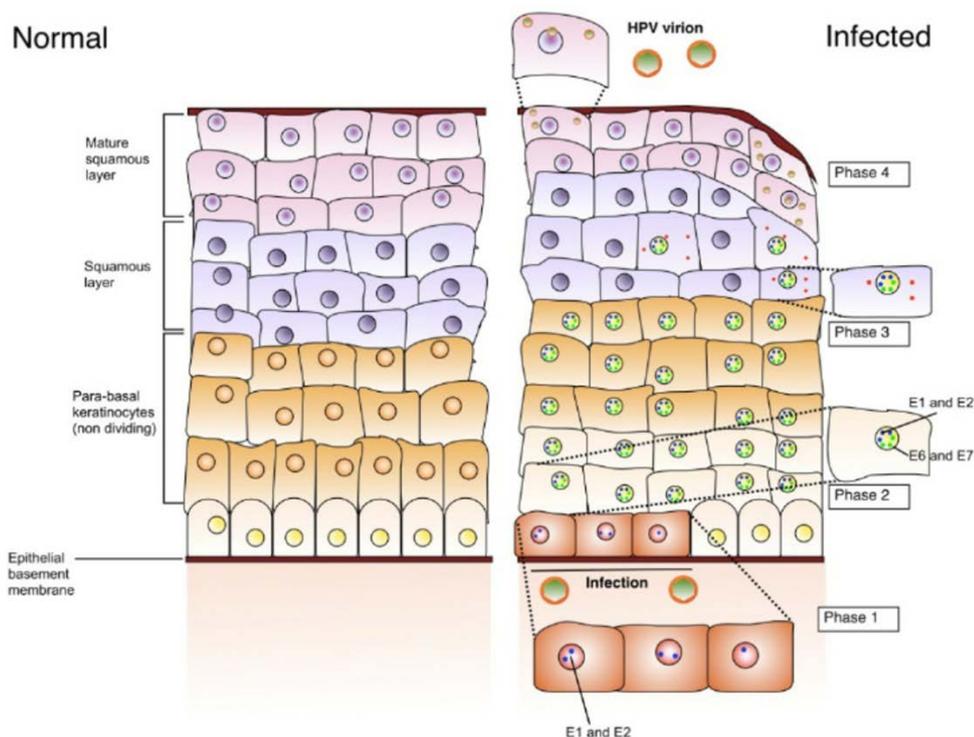


Figura 4. Ciclo molecular de la integración del VPH en la célula del epitelio. Fuente: Molecular events towards Wnt pathway activation in Cervical Cancer: changing the balance on NKD/DVL signals.

1.5.2.1.2 Impacto de la infección por VPH.

La infección anogenital por VPH tiene un impacto sociosanitario notable en la sociedad. Varios estudios han mostrado una prevalencia llamativamente alta de infección anal por el VPH en la población general³⁷. En un estudio reciente en varones heterosexuales inmunocompetentes, la infección genital por VPH se observó en 65% de los individuos, con presencia de infección anal por VPH en el 24% (figura 5)³⁸; se ha demostrado además que la prevalencia de infección anal en mujeres es igual o superior a la de la infección cervical por VPH³⁹.

Normalmente, la mayoría de estas infecciones en pacientes no inmunodeprimidos son transitorias, siendo bajo el porcentaje de infecciones persistentes (10-20%)⁴⁰. Por el contrario, en la población inmunodeprimida (por infección VIH o trasplante de órganos) se aprecian tasas muy elevadas de infección persistente por VPH⁴¹.

Desde el punto de vista clínico, la infección por VPH puede permanecer en el canal anal de forma latente o subclínica, o bien producir lesiones benignas (condilomas acuminados, verrugas genitales) y si la infección por VPH se debe a genotipos de alto riesgo y con la latencia temporal suficiente, ocasionar lesiones displásicas intraepiteliales o carcinomas invasivos⁴².

1.5.2.1.3 Genotipos Oncogénicos VPH.

La infección persistente por genotipos de VPH alto riesgo (VPH-AR) es el factor etiológico fundamental para la aparición de la mayoría de carcinomas genitales⁴³. La infección por VPH-AR es muy prevalente en la población general y especialmente en grupos concretos de riesgo.

Godfrey et al demostraron la presencia de algún genotipo de VPH-AR en más del 99% de carcinomas cervicales y hasta en el 90-96% de cánceres anales⁴⁴, y esta asociación puede explicar la fuerte relación entre el carcinoma cervical y anal en mujeres⁴⁵. Además, tras estudios basados en programas de cribado y vigilancia epidemiológica estadounidenses, se ha cifrado el riesgo relativo para presentar carcinoma anal o vaginal tras el diagnóstico de cáncer invasivo de cérvix fue de 4,6 y 5,6, respectivamente⁴⁶.

La variedad de genotipos oncogénicos de VPH implicados en el carcinoma anal y sus lesiones precursoras es similar al que ya se ha descrito en cérvix. El tipo más frecuentemente aislado en carcinoma anal es VPH-16, presente en el 65-75% de los casos, seguido del tipo 18. De hecho, ya sea de forma combinada o en solitario, ambos tipos se encuentran en el 78% de todos los carcinomas anales⁴⁷.

Por sí sola la detección de ADN de VPH en pacientes en riesgo de desarrollar displasia anal no implica por sí sola la presencia de lesiones histológicas, teniendo en cuenta la infección anal por VPH presenta una elevada prevalencia en estos casos e incluso superior a las tasas de infección cervical. De hecho, se considera que el canal anal infectado por VPH podría actuar como reservorio y podría desempeñar un papel en su transmisión, incluyendo la diseminación a otras localizaciones genitales en un individuo infectado o a su pareja sexual. De ahí la multifocalidad del proceso y la elevada incidencia de neoplasias anogenitales múltiples en pacientes inmunodeprimidos⁴⁸.

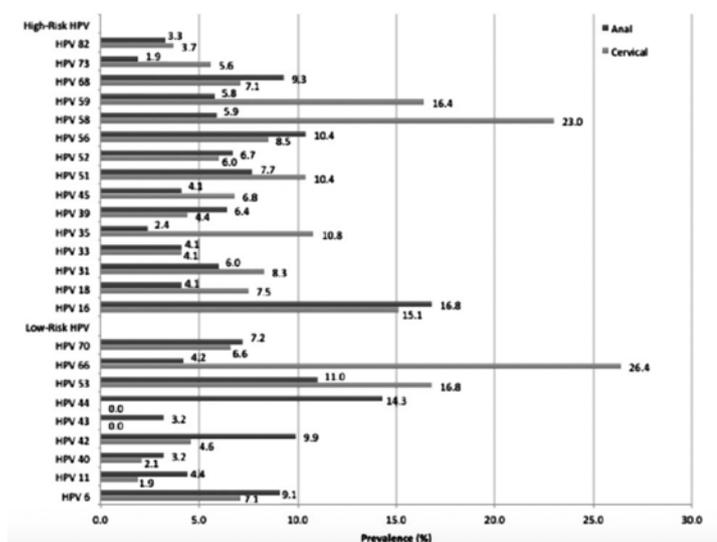


Figura 5: Distribución de los genotipos de VPH en canal anal y cervical de una población de mujeres infectadas por VIH con antecedentes de displasia cervical y anal. Fuente: Cambou et al. AIDS Patient Care STDS.

1.5.2.2. HÁBITOS SEXUALES DE RIESGO.

En las últimas décadas cada vez han surgido múltiples estudios que confirman el riesgo aumentado de carcinoma anal asociado a las relaciones anales, independientemente del género y status serológico frente al VIH, siendo más frecuente en este último grupo poblacional⁴⁹.

Son muchos los estudios que confirman la relación entre displasia anal y los antecedentes actuales y pasados de infecciones de transmisión sexual,

como marcadores de prácticas sexuales de riesgo. En un estudio poblacional de casos y controles, se evidenció un mayor riesgo relativo con respecto a la población general de las mujeres con carcinoma anal para presentar condilomas genitales (RR 32,5), herpes simple (RR 4,1) o chlamydia (RR 2,3). Los factores de riesgo más relevantes publicados en la literatura son: 10 o más parejas sexuales a lo largo de la vida, historia de condilomas anales o genitales, sexo anal receptivo y antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual. Se trata de factores recogidos en la historia sexual del individuo, ya que a presencia de estos antecedentes aumenta el riesgo de carcinoma anal, tanto en varones heterosexuales como en mujeres^{50,51}.

1.5.2.3. ESTADOS DE INMUNOSUPRESIÓN CRÓNICA.

Además de la infección por VIH, existen otros factores, enfermedades y tratamientos médicos que condicionan un estado de inmunosupresión, crónica; especialmente el trasplante de órganos sólidos. Estos estados se asocian también a la aparición de NIA y consecuentemente al carcinoma anal. Cabe destacar que los pacientes trasplantados renales, presentan un riesgo 100 veces mayor que en la población general, y fundamentalmente debido a la infección persistente por VPH⁵².

1.5.2.4. HÁBITO TABÁQUICO Y ENÓLICO.

El tabaquismo es otro de los factores de riesgo a tener en cuenta y que ha sido ampliamente estudiado en el cáncer de cérvix, actuando como cocarcinógeno junto al VPH⁵³. Además, varios estudios de casos y controles señalan un riesgo estadísticamente significativo de carcinoma anal en fumadores, especialmente los activos. En una serie de pacientes que utilizaba como control un grupo de individuos sin carcinoma anal, el consumo de cigarrillos se asoció con mayor riesgo de neoplasia anal (RR 1,9 para 20 paquetes/año, RR 5,2 para 50 paquetes/año)⁵⁴.

En cuanto al alcohol, se ha descrito una asociación entre su consumo y el cáncer anal con un RR 2,2 para HSH infectados por VIH que beben más de 28 vasos de alcohol a la semana. También se ha justificado esta asociación por el efecto desinhibidor del alcohol que favorece hábitos sexuales de mayor riesgo^{54,55}.

1.5.2.5. VIH.

1.5.2.5.1 CARCINOMA ANAL E INFECCIÓN POR VIH.

Los varones infectados por VIH y que mantienen relaciones receptivas anales representan el principal grupo poblacional al que dirigir el cribado de displasia anal. Son múltiples los estudios que argumentan la asociación concomitante de la infección por VIH avanzada con el aumento de la incidencia de infección por genotipos oncogénicos de VPH. De esta infección persistente en un estado de inmunosupresión crónica se deriva consecuentemente, la aparición de lesiones preneoplásicas o tumores invasivos asociados, con independencia del tipo de hábito sexual predominante⁵⁵. Y de forma inversa, también se puede concluir que la prevalencia de dichas lesiones es mayor en los pacientes con infección VIH concomitante, que en los individuos seronegativos⁵⁶. Es más, la infección por VPH puede potenciar la adquisición del VIH. Un estudio realizado en Estados Unidos mostró que la infección anal por VPH estaba asociada a un riesgo aumentado de seroconversión del VIH en HSH, probablemente debido a la presencia de cambios tanto a nivel molecular en la célula del epitelio como a la presencia de lesiones condilomatosas y preneoplásicas que pueden favorecer la adquisición del VIH⁵⁷.

Hoy por hoy, dado el aumento en la incidencia y prevalencia de carcinoma anal en este grupo poblacional, se ha convertido en la principal neoplasia no definitoria de SIDA más frecuente en los países occidentales⁵⁸. Actualmente, la incidencia de carcinoma epidermoide anal en pacientes HSH no infectados por el VIH es similar a la de carcinoma cervical en mujeres antes de la generalización de los programas de cribado mediante citología,

en torno a unos 35 casos/100.000 descrito en EEUU y además se duplica en HSH infectados por el VIH^{59,60}. Existen numerosas series de pacientes publicadas que apoyan esta tendencia epidemiológica, y en las que se recogen incidencias de 42- 137/100.000 personas-año en EEUU⁶¹. De hecho se destaca como diferencia más significativa, aquellos estudios en los que la incidencia de carcinoma anal invasivo fue de 60 casos/100.000 pacientes-año, en comparación con los 52 casos/100.000 personas-año en la población general⁵⁹.

Cabe reseñar que estudios poblacionales que recogieron información acerca de los hábitos sexuales de los pacientes estudiados revelan que las tasas de displasia anal de algo grado (HSIL) entre HSH y el grupo de varones que negaba antecedentes de relaciones anales receptivas fueron similares⁶², lo que sugiere que este hallazgo es independiente de la conducta sexual, o bien que la información acerca de los hábitos sexuales es difícil de recaptar y no es completamente fiable. De hecho, estudios que comparan incidencias en grupos ano-receptivos y no ano-receptivos, el porcentaje de citologías anormales fue similar, y el antecedente de sexo anal no fue predictivo de displasia anal global. Independientemente de su actividad sexual, la elevada prevalencia de algún grado de displasia anal en todas las subpoblaciones de pacientes infectados por VIH, se justifica fundamentalmente por las elevadísima prevalencia de infección genotipos oncogénicos de alto riesgo del VPH.

Asimismo, existen estudios que también han demostrado que el riesgo para NIA y carcinoma anal invasivo no es exclusivo de los varones con VIH, sino que afecta también a la población femenina. Se ha constatado que en mujeres infectadas por VIH, independientemente de su actividad sexual anorreceptiva, la NIA está en aumento⁴⁵, registrándose una incidencia de carcinoma anal entre 7 y 28 veces superior a la población general⁴⁵.

1.5.2.1.5.2. INTERACCIÓN ENTRE VPH Y VIH.

El modelo etiopatogénico que explicaría la interacción entre VPH y VIH no ha sido aclarado completamente, ya que no hay estudios que muestren la

verdadera importancia de la infección VIH por sí misma en el desarrollo del carcinoma anal, independientemente de la influencia de la infección crónica por VPH-AR. Son los estudios epidemiológicos que describen una incidencia muy elevada de NIA en los pacientes HSH infectados por VIH en comparación con individuos HSH seronegativos, los que sirven de sustento para argumentar la relación entre el VIH y el VPH⁶³. Además, la incidencia de VPH y lesiones preneoplásicas anales asociadas está aumentada en los pacientes seropositivos con independencia de sus prácticas sexuales⁶².

De acuerdo con Palefsky et al⁶⁴, la infección por VIH en un estadio avanzado, induce determinadas alteraciones inmunológicas que convierte la el epitelio de transición del canal anal en un escenario favorable para la progresión tumoral. Se trata de un epitelio metaplásico infectado por múltiples genotipos de VPH entre los que predominan los oncogénicos de alto riesgo, y que habrían sido adquiridos con anterioridad, preferentemente a partir de relaciones anales receptivas con múltiples parejas. En las primeras fases de la infección VIH la respuesta inmune se mantiene intacta, lo que explica los bajos niveles de replicación de VPH y relativamente escaso riesgo de NIA. Sin embargo a medida que la inmunidad celular del huésped se va deteriorando, se aprecia una atenuación de la inmunidad específica frente a VPH, con el correspondiente incremento de replicación, al no facilitar la eliminación efectiva de las células infectadas que expresan proteínas del VPH. Como consecuencia de esta expresión sostenida de proteínas virales, se induce la formación de interleuquinas y factores de crecimiento que promueven cierta inestabilidad cromosómica. Además otro mecanismo de interacción más conocido es la inducción de oncogenes E6 y E7 del VPH en la célula huésped, que inactivarían a proteínas superiores como la p53, y con ello acabaría induciendo el desarrollo de NIA 1 y la progresión acelerada a NIA 2 y 3⁶⁵.

En todo caso, los mecanismos que relacionan la inmunodepresión progresiva y el desarrollo de NIA no han sido aclarados. En diversos estudios se ha demostrado que, al contrario que en otras neoplasias asociadas al VIH,

la incidencia del carcinoma anal permanece estable tras cambios en el estadiaje VIH y en pacientes con recuentos de CD4 por debajo de 50 células/mm³⁶⁶. Por ello se ha sugerido que la inmunodepresión por VIH se debería considerar como un factor facilitador, pero que la progresión hacia carcinomas invasivos requiere la aparición de otros factores adicionales, como mutaciones genómicas en el huésped que se acumularían en etapas más avanzadas del proceso. Datos recientes de las investigaciones de Haga et al ⁶⁷ han caracterizado algunas alteraciones genéticas en la NIA, así como que la proporción de estas lesiones que incluyen cambios genéticos se incrementan de forma paralela al grado de displasia histológica. Estos cambios genéticos detectados en casos de NIA fueron caracterizados gracias a hibridación genómica comparativa (HGC), siendo la alteración genética más frecuente la ganancia en el brazo largo del cromosoma 3, presente en el 12% de los casos de NIA 1 y 33% de los casos de NIA 3. Además, este hallazgo resulta ser la alteración genética más común en el cáncer cervical, lo cual reafirma la idea de que dichas neoplasias, íntimamente relacionadas con la infección por VPH comparten una vía etiopatogénica molecular similar.

1.6 DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA ANAL.

Se ha propuesto que el método más apropiado de enfocar el cribado del carcinoma anal y sus lesiones precursoras sería la aplicación secuencial de una serie de pruebas diagnósticas en los diferentes subgrupos poblacionales de riesgo. En el primer escalón de este esquema diagnóstico, se encuentran las técnicas más costo-efectivas y sencillas de implementar. Estas deben ser ofrecidas sistemáticamente al principal grupo poblacional de riesgo de desarrollar NIA. Se trata de los pacientes infectados por VIH y que mantienen relaciones receptivas anales, este cribado forma parte de la sistemática de prevención primaria y secundaria que se ofrece a estos pacientes a lo largo de su seguimiento. Dentro de este primer escalón diagnóstico, se incluye desde una anamnesis dirigida (indagando acerca de otras ITS y hábitos sexuales así como uso de métodos barrera) a la inspección visual de la zona perianal y el tacto rectal.

En un segundo nivel, se encuentran las diferentes pruebas diagnósticas empleadas en el cribado de la NIA. Los protocolos de cribado del carcinoma epidermoide anal diferencian dos etapas consecutivas. Inicialmente lo que se recomienda es la toma de una citología anal a ciegas y posteriormente, en los casos en los que se encuentra cualquier alteración citológica, se procede a la realización de una anoscopia de alta resolución (AAR). Esta última etapa, se considera la prueba de referencia para el diagnóstico del NIAAG, ya que permite la inspección exhaustiva del canal anal así como la toma de biopsia de las zonas sugestivas de NIA.

1.6.1. ANAMNESIS.

El objetivo primordial ante un paciente subsidiario de cribado de NIA, debería ser dirigir la anamnesis al diagnóstico precoz de lesiones precursoras, ya que la identificación de formas invasivas e infiltrantes es sencilla. De ahí, que la dificultad e importancia de la anamnesis resida en su

valor para la detección precoz de sus lesiones precursoras (NIAAG), que son en la mayoría de los casos asintomáticas, o de cualquier manifestación clínica sugestiva de neoplasias en crecimiento. Estos datos incluyen sangrado anal, dolor, sensación de ocupación o tenesmo⁶⁸. Además el 20% de los carcinomas localmente avanzados son asintomáticos⁶⁹, por lo que es crucial una anamnesis dirigida que incluya la sintomatología y semiología proctológica.

Los pilares fundamentales de toda historia clínica en paciente candidato a cribado de NIA son:

- Antecedentes personales de otras infecciones de transmisión sexual o parejas anteriores con otras ITS.
- Hábitos sexuales: incluyendo específicamente los antecedentes de relaciones anales (activos, pasivos o ambos) , así como el número de parejas sexuales en el último año y último mes y el empleo de método barrera.
- Status serológico completo: frente a VIH y marcadores de situación inmune (recuento de CD4 y carga viral)
- Antecedentes de lesiones anales o perianales; especialmente indicando la presencia de verrugas peri o endoanales.
- Hábitos tóxicos, especialmente tabaquismo.
- Sintomatología: prurito, dolor, sangrado, exudación, tenesmo

1.6.2. EXPLORACIÓN FÍSICA.

Toda exploración física debe comenzar con la inspección visual del área perianal, así como la exploración del canal anal. Esta última requiere siempre efectuar un examen digital previa aplicación de lubricante urológico para evitar molestias.

Todo como paso previo a la realización del resto de pruebas: citología

anal, toma de muestras para cultivos microbiológicos anales y anoscopia de alta resolución.

1.6.2.1. EXAMEN DE LA ZONA PERIANAL.

El inicio del proceso de cribado del cáncer anal se basa en la inspección visual y el tacto rectal, que debe ser efectuado a todos los pacientes de riesgo al menos anualmente (teniendo especial relevancia en caso de que no se dispongan de otras pruebas de cribado en el centro). Normalmente, el paciente se sitúa en decúbito lateral o bien en posición ginecológica para facilitar la exploración⁷⁰. Además, es importante concienciar de la utilidad y relevancia del autoexamen a estos pacientes. De esta forma, al fomentar la realización de autoexploraciones periódicas, los pacientes podrían consultar en caso de percibir cualquier hallazgo o sintomatología inusuales.

Aunque no se conoce el rendimiento del examen perianal para la detección precoz de NIA, es fácil de realizar y presenta un gran potencial de detectar lesiones tumorales en estadio precoz. La apariencia clínica de las lesiones precursoras de displasia o los carcinomas *in situ* es muy inespecífica, y puede ser confundida en ocasiones con lesiones benignas anales⁷¹. Además, la correlación clínico-histológica no es óptima⁷², por ello, siempre es preciso realizar una biopsia que permita el estudio histológico de las lesiones accesibles para el diagnóstico definitivo y su diferenciación de otras dermatosis perianales. Además, es aconsejable biopsiar cualquier lesión anal sospechosa, incluyendo las verrugas anogenitales que no respondan adecuadamente a tratamiento convencional o que presente cambios morfológicos.

La descripción clínica de las lesiones neoplásicas intraepiteliales ha sido referida en escasas ocasiones en la literatura de la dermatología, pero en estos casos, el papel de los dermatólogos puede ser clave en la identificación precoz de esta entidad. Las lesiones localizadas en el margen anal pueden resultar difíciles de diagnosticar por su variabilidad clínica y el amplio diagnóstico diferencial que nos plantean puede suponer todo un reto.

Es característico dentro de las lesiones preneoplásicas del margen anal y zona perianal, la papulosis bowenoide (PB) y el carcinoma in situ tipo enfermedad de bowen (EB). Estas entidades presentan formas clínicas similares tanto en localización perianal como genital. La PB se presenta como lesiones pápulo- verrucosas aplanadas (figura 6), de pequeño tamaño y tono eritematovioláceo o parduzco, que tienden a agruparse en placas extensas y predominan en adultos jóvenes sexualmente activos⁷². Aunque la histología es sugestiva de lesiones intraepiteliales de alto grado, el curso clínico de la papulosis bowenoide es normalmente menos agresivo y con menor tendencia a la infiltración que los casos de Bowen perianal (figura 7)⁷³. Las lesiones displásicas externas plantean diagnóstico diferencial con múltiples procesos de localización perianal, incluyendo dermatosis frecuentes en pacientes con infección por VIH: dermatitis seborreica, eccema crónico, psoriasis invertida, liquen simple crónico. Además, en estos pacientes no debe olvidarse la posibilidad de aparición en la zona perianal de lesiones cutáneas atípicas que pudieran ser de carácter infeccioso o tumoral (herpes simple, linfogranuloma venéreo, micobacteriosis atípica, sarcoidosis, tuberculosis, enfermedad de crohn metastásica, Kaposi, Linfoma no Hodgkin e incluso secundarismos luéticos) así como otras variedades menos frecuentes de cáncer cutáneo: melanoma maligno, enfermedad de Paget extramamaria, ó incluso localizaciones atípicas excepcionales de neoplasias altamente frecuentes como el carcinoma basocelular⁷⁴.

Ante este abanico de diagnóstico diferencial amplio, una herramienta de gran utilidad y sencillez es la acetoscopia perianal, que consiste en la aplicación de gasas empapadas en solución de ácido de acético al 5% durante 2-3 minutos y que tiñen de color blanco aquellas lesiones displásicas sospechosas (figura 8).



Figura 6: Múltiples lesiones papulosas arracimadas confluyentes en placa en región perianal con biopsia compatible con papulosis bowenoide.



Figura 7: Placas aterciopeladas marronáceas en región perianal con biopsia compatible con CECis tipo Enfermedad de Bowen.



Figura 8: Placas acetoblancas ligeramente infiltradas en region perianal que se introducen hacia cana anal.

1.6.2.2. EXPLORACIÓN DEL CANAL ANAL.

No es infrecuente que la forma de presentación clínica del carcinoma anal invasivo sea inespecífica, y que muchos de los síntomas iniciales de la enfermedad (dolor, sangrado o aparición de masas rectales) puedan ser superponibles a los de otros procesos frecuentes en varones HSH, como otras infecciones de transmisión sexual, síndromes diarreicos de diverso origen, o bien fisuras, fístulas y abscesos anales. Existe un desconocimiento en un importante porcentaje de pacientes que mantienen relaciones receptivas anales acerca de la importancia creciente del carcinoma anal y su relación con la infección por VPH. Este hecho, obliga a implementar una mejor educación sanitaria en este colectivo para contribuir a mejorar las posibilidades de detección precoz del carcinoma anal y a identificar sus factores de riesgo⁷⁵.

La mayor limitación para el diagnóstico clínico de las neoplasias intraepiteliales incipientes lo constituyen las lesiones de localización intraanal, no diagnosticables sin la ayuda de anoscopia de alta resolución⁷⁶ ya que normalmente pasan desapercibidas a la exploración digital. Mediante dicha técnica es posible diferenciar la mucosa anal normal, que aparece brillante, uniforme y de tono rosado, de las áreas patológicas en las que se aprecian formaciones leucoplasicas blanquecinas, granulares o friables, con sangrado abundante. Los patrones vasculares anómalos son asimismo sugestivos de neoplasia intraepitelial y se describen como áreas puntiformes o en mosaico, o bien áreas de neovascularización con variaciones de calibre o interrupción brusca de los vasos visibles⁷⁷.

Sin embargo, la implementación y manejo de la anoscopia de alta resolución requiere una curva de aprendizaje y consumo de recursos, lo cual dificulta su accesibilidad como primer método diagnóstico de cribado. Es por ello que los algoritmos de cribado contemplan inicialmente la toma de citología anal a ciegas⁷⁸⁻⁸⁰.

Aunque la citología anal se ha equiparado en términos de rentabilidad diagnóstica al papel que desarrolla la citología cervical en el cribado del

cáncer de cérvix, su sensibilidad no es de todo equiparable en la detección de displasias de alto grado, que son consideradas los precursores inmediatos para el desarrollo del cáncer anal^{81,82}.

1.7 CRIBADO DEL CARCINOMA ANAL Y SUS PRECURSORES.

Los ensayos clínicos aleatorizados representan el diseño de referencia para evaluar un determinado programa de cribado. Sin embargo, no siempre disponemos de este tipo de estudio para justificar una estrategia de screening, por lo que normalmente se recurre a diseños observacionales como los estudios de casos y controles, y los estudios de cohortes, que en la práctica clínica son los que permiten evaluar este tipo de programas. De hecho, cabe esperar que suceda lo mismo que se objetivó con la repercusión de los programas de diagnóstico precoz del carcinoma cervical en la incidencia y mortalidad de las neoplasias invasivas, y que se han basado fundamentalmente en estudios observacionales^{83,84}.

Desde la introducción de los programas de cribado de cáncer de cérvix, la incidencia de carcinoma invasivo ha disminuido notablemente desde entonces desde 35-40 casos/100.000 antes de su generalización⁸⁵, a 8/100.000 tras ella⁸⁶.

Actualmente, se considera al carcinoma de cérvix como una neoplasia oportunista, incluida en los criterios diagnósticos de SIDA en las mujeres infectadas por el VIH. Además, la incidencia de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) confirmada por colposcopia, es 4-5 veces mayor en mujeres y adolescentes seropositivas que en la población no infectada por VIH con los mismos comportamientos sexuales⁸⁴. El motivo principal de tan elevada prevalencia de CIN en este grupo es su asociación a la infección persistente por cepas oncogénicas de VPH, que afecta a un importante porcentaje de estas mujeres, de igual forma que sucede en el canal anal. Sin embargo, a diferencia del carcinoma cervical, el carcinoma anal aún no está

reconocido como neoplasia definitoria de SIDA⁸⁷.

Hoy por hoy, es más que reconocida la eficacia de la citología como prueba de cribado inicial para la neoplasia cervical tanto en pacientes infectadas por el VIH como seronegativas⁸⁵. Se ha confirmado la eficacia de la citología como test de cribado en solitario, con una sensibilidad óptima que no precisa de colposcopia complementaria para descartar falsos negativos.

De forma similar a lo que sucede en el cribado cervical, los programas de cribado de la NIA diferencian varios procedimientos, que son ofrecidos de forma secuencial a cada paciente, dependiendo de los resultados de las pruebas iniciales.

Este procedimiento de screening incluye, inicialmente la inspección visual y el tacto rectal, que se consideran las técnicas diagnósticas fundamentales a realizar en todos los pacientes. Posteriormente, se realizaría la toma de muestras para citología anal a ciegas y de forma opcional la toma de muestra para la detección de VPH, que varía según diferentes autores (figura 9)⁸¹.

Finalmente, en los casos en los que se encuentra cualquier alteración citológica, se procede a la realización de una anoscopia de alta resolución (AAR) con toma de biopsias de las zonas sospechosas de displasia (figura 10) (considerada la prueba de referencia para el diagnóstico de NIA).



Figura 9: Material necesario para toma de citología anal a ciegas: cepillo cinológico, porta y spray citológico.



Figura 10: Especulo para toma de citología cervical y anoscopio para toma de citología y/o biopsia anal. Torundas con medio para toma de muestras microbiológicas y cepillo citológico.

1.7.1 CITOLOGÍA ANAL.

Se trata de un procedimiento sencillo y cómodo de realizar que permite la obtención de células para el análisis citopatológico, cuando se realiza en medio líquido es posible llevar a cabo la detección de VPH mediante captura de híbridos. Sin embargo, no es un método implementado de forma universal en todas las unidades que realizan cribado.

Hoy por hoy, se ha aceptado que las técnicas citológicas en el campo del cáncer anal han demostrado tener una sensibilidad y especificidad comparables al menos a la citología cervical. Se trata por tanto de una prueba sencilla y tolerable que presenta valores muy variable en términos de sensibilidad (69-93%) y especificidad (32-59%) aceptables. Sin embargo, y al igual que se describe en el cérvix, la citología no predice de forma fidedigna el grado de afectación histológica. Ante un resultado de displasia de alto grado en la citología, existe un alto valor predictivo positivo para displasia de alto grado histológico. Sin embargo, no ocurre así para las alteraciones epiteliales de bajo grado obtenidas mediante citología. La falta de correlación citohistológica en el caso de lesiones de bajo grado, hace que este tipo de lesiones no sean fiables para determinar el verdadero grado de la lesión ya que un resultado citológico de ASCUS o de LSIL puede aparecer en el contexto de una displasia de alto grado histológico^{81,82}. Por tanto los protocolos de cribado de NIA implementados fundamentalmente en determinados grupos de riesgo, pacientes infectados por VIH y HSH, contemplan que ante cualquier alteración citológica, se ha de realizar la AAR con biopsias de las zonas de sugestivas de displasia para confirmar el diagnóstico y determinar el grado de la misma, a pesar de lo cruento que pueda resultar la técnica y de que no existen estudios de coste-eficacia que así lo avalen.

1.7.2 ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCION.

Es la técnica de referencia a realizar para el diagnóstico confirmatorio de las lesiones de alto grado, es decir lesiones tipo NIAAG. La AAR es un procedimiento similar a la colposcopia cervical, y que utiliza un equipo similar (una fuente binocular de alta resolución asociada a una fuente de luz potente) y así permite la visualización directa de las lesiones sobre las que se ha realizado el cepillado previamente a ciegas. Como en la colposcopia cervical, el ácido acético al 3% facilita la visualización del tejido patológico mediante el blanqueamiento de las zonas afectadas, que se diferencian más claramente del tejido sano circundante (figura 11)^{88,89}.

Hoy por hoy, esta técnica facilita la identificación de las áreas a biopsiar *in situ*, y se considera la prueba de referencia. Sin embargo, presenta ciertas limitaciones en cuanto a su especificidad, en relación fundamentalmente a la variabilidad interobservador y a la multifocalidad de las lesiones intrapieteliales de alto grado. Otros hallazgos visualizables mediante AAR son los patrones vasculares atípicos (figura 12) y áreas de empedrado similares a los descritos en la colposcopia cervical (figura 13)⁹⁰. Desde el punto de vista citológico la displasia anal puede definirse de forma similar a las lesiones del cérvix uterino y, por lo tanto, puede utilizarse la clasificación de Bethesda¹³, que diferencia varias categorías: normal, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-SIL), lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL), células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) y células escamosas atípicas-no se excluye HSIL (ASC-H). Esta diferenciación citológica entre lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado y de alto grado tiene una correspondencia histológica cuando se analiza la biopsia efectuada en el canal anal, que es la herramienta fundamental para el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial anal⁹¹. Así pues, teniendo en cuenta la división del epitelio en 3 partes, la NIA se divide en grado 1, grado 2 y grado 3 en función de la aparición de cambios morfológicos que afecten al epitelio de menor a mayor profundidad, respectivamente^{92,93}.



Figura 11: Imagen anoscópica tras aplicación de ácido acético al 3% que revela áreas acetoblancas asentadas a nivel de la línea pectínea bien diferenciadas del resto de la mucosa del recto, localizado en la zona proximal a la línea dentada.

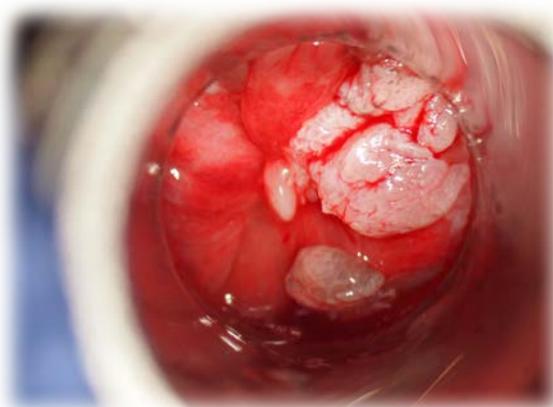


Figura 12: Imagen anoscópica que muestra áreas de apertura vascular sobre placas acetoblancas a nivel de la línea pectínea.

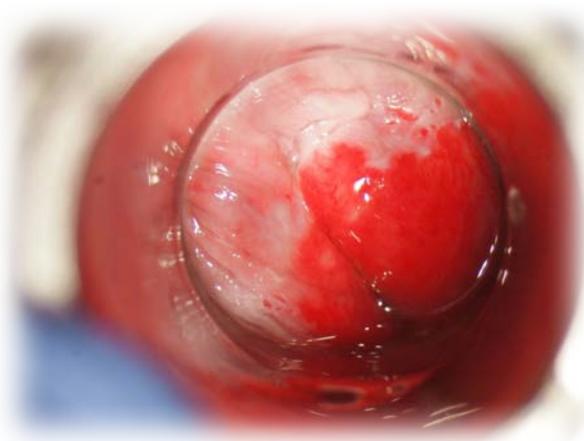


Figura 13: Imagen anoscópica que revela lesiones acetoblancas en empedrado, de aspecto condilomatoso que en la base presentaban asociado un AIN de alto grado.

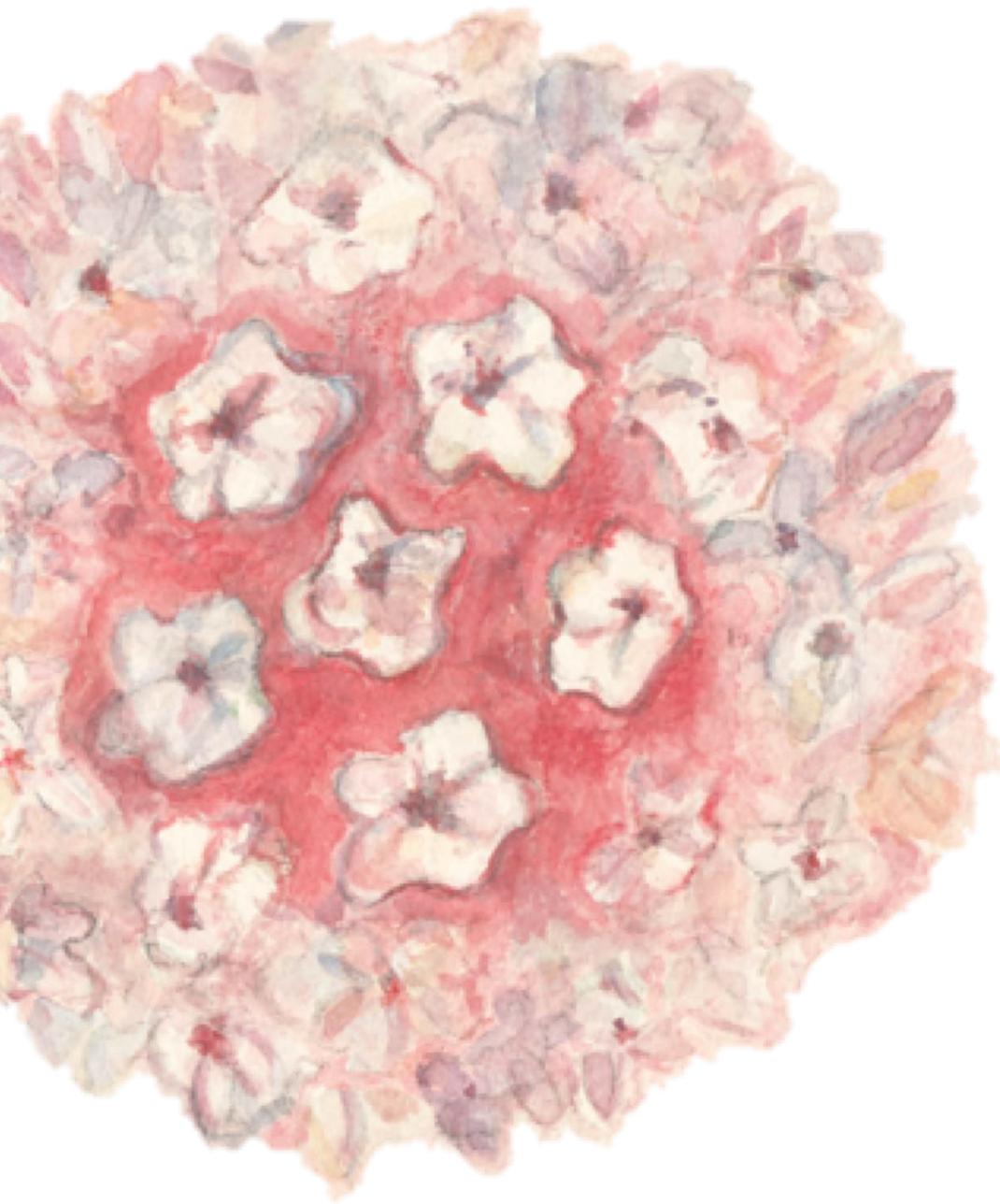
1.7.3 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VPH.

En cuanto a la detección de la infección de VPH y su genotipado, es un método diagnóstico que en el cribado de displasia anal no ha tenido un papel crucial hasta ahora, por la alta prevalencia que presenta en este grupo poblacional y su alta asociación con lesiones benignas, especialmente en el grupo de HSH infectados por VIH. A diferencia de lo que sucede en el cribado de displasia cervical, donde la detección del VPH se ha convertido en una herramienta fundamental. En este grupo poblacional, se ha constatado que en mujeres mayores de 30 años es donde realmente resulta eficaz, ya que la prevalencia de este virus en mujeres de menor edad es muy elevada (80%) y por tanto, su utilidad como herramienta de cribado de primera línea no está clara^{94,95}.

Actualmente, existe una importante controversia acerca del valor del diagnóstico del VPH en el cribado de la displasia anal, en especial en la identificación de HSIL. Este hecho es fundamentalmente debido a que el grupo de principal riesgo de desarrollo de NIAAG, HSH infectados por VIH, a los que va dirigido la mayoría de los programas de cribado, presentan una alta prevalencia de infección del VPH, habiendo poca diferencia en las tasas de infección entre pacientes con y sin lesiones anales de alto grado^{93,95}.

Sin embargo, es la presencia de múltiples genotipos oncogénicos de VPH y su persistencia a lo largo del tiempo la que puede resultar clave en el desarrollo de NIAAG a partir de lesiones benignas y formas de LSIL, como los condilomas endoanales asociados a AIN de bajo grado, tal y como se publicó recientemente por Kreuter et al⁹⁶.

Por tanto, son algunos autores los que ya proponen alternativas al cribado basado en exclusiva en la citología anal, refiriendo que mediante la detección del VPH en pacientes con citología normal y en HSH no infectados por VIH y otros grupos de riesgo como las mujeres con antecedentes de CIN en los que la prevalencia de VPH es menor, es posible aumentar la sensibilidad de la citología anal^{94,95}.



Justificación e Hipótesis

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.

2.1 CRIBADO DE NIA: PAPEL DE LAS DIFERENTES PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.

La NIAAG se considera hoy por hoy el principal y más cercano precursor del carcinoma anal, y por tanto se trata de una entidad cuyo diagnóstico y tratamiento puede implicar la prevención del desarrollo del cáncer anal y con ello, una disminución de su incidencia en el futuro. Esta entidad presenta similitudes evidentes con el carcinoma de cérvix desde el punto de vista epidemiológico, factores de riesgo y características anatómicas e histológicas^{32,33}. Por lo que de forma análoga a lo que ya sucedió con el cáncer de cuello de útero y sus programas de cribado, en los últimos 10 años, se han iniciado programas de detección precoz del carcinoma anal que siguen protocolos de actuación y guías clínicas cuyo objetivo a largo plazo es lograr una reducción significativa en la incidencia y morbimortalidad del cáncer anal³³.

En la última década se han planteado sucesivos algoritmos diagnósticos y modificaciones tanto de la estructura del protocolo como de los procedimientos técnicos específicos a utilizar en cada etapa del mismo, con el propósito de facilitar su aplicación rápida y sencilla a los grupos poblacionales de mayor riesgo, y adaptarla a los recursos disponibles en cada ámbito sanitario.

En el momento actual, ya se han implementado esquemas de cribado que afrontan la necesidad de identificar a los diferentes grupos poblacionales subsidiarios de cribado según el riesgo de desarrollar cáncer anal, con objeto de priorizar aquellos que más se beneficiarían. La experiencia más extensa en la aplicación de estos cribados pertenece a Estados Unidos. El protocolo del US Department of Health and Human

Services recomienda el tacto rectal anual a todos los pacientes infectados por el VIH de ambos sexos independientemente de sus hábitos sexuales, con objeto de detectar masas palpables, promoviendo el autoexamen para aumentar su sensibilidad. Además, se propone como esquema de cribado aquel que se basa en la toma de citología anal en los ámbitos en que esté disponible. Actualmente se aconseja citología anual para las poblaciones inmunodeprimidas (especialmente infectados por el VIH) con mayor riesgo de infección por VPH: hombres que practican relaciones receptivas anales, pacientes de aquellos con antecedentes de verrugas anogenitales, y mujeres con antecedentes de displasia cervical. Cuando esta prueba revela células atípicas (ASCUS) o displasia de alto grado (HSIL), se recomienda anoscopia de alta resolución y biopsia de las zonas sospechosas para confirmar NIAAG o formas ya invasivas de carcinoma anal. En caso de resultar negativa la citología anal, se recomienda seguimiento anual y bianual en el resto de pacientes de riesgo que estén infectados por el VIH⁹⁷.

Recientemente, también se han publicado las guías clínicas alemanas en las que se detalla el cribado, seguimiento y abordaje terapéutico de pacientes infectados por VIH en riesgo de desarrollar displasia anal (figura 10). Estas se basan en el uso de la citología anal como pilar fundamental de cribado, sin contemplar de entrada la detección de VPH o genotipado al argumentar que la prevalencia de esta infección en este subgrupo de población es demasiado elevada (72-98%), especialmente si son pacientes HSH y por tanto carece de especificidad. Sin embargo, no incluyen en el algoritmo de cribado la población no infectada por VIH, donde la detección de VPH sí que podría tener un valor añadido (figura 14). Por otra parte, estas guías clínicas sólo contemplan de entrada la AAR en caso de HSIL inicial. En caso de LSIL y ASC-US, proponen un margen de seguimiento trimestral y semestral mediante citología a la espera de obtener normalidad citológica antes de derivar a centro de referencia para AAR⁹⁷.

Asimismo, se ha publicado que la presencia de genotipos oncogénicos de alto riesgo puede resultar clave en determinados casos, y que en concreto

falta de eficacia de los tratamientos disponibles así como el desconocimiento acerca de la historia natural de la neoplasia anal y consecuentemente la imposibilidad de determinar el riesgo de progresión de la NIAAG a formas invasivas de carcinoma anal.

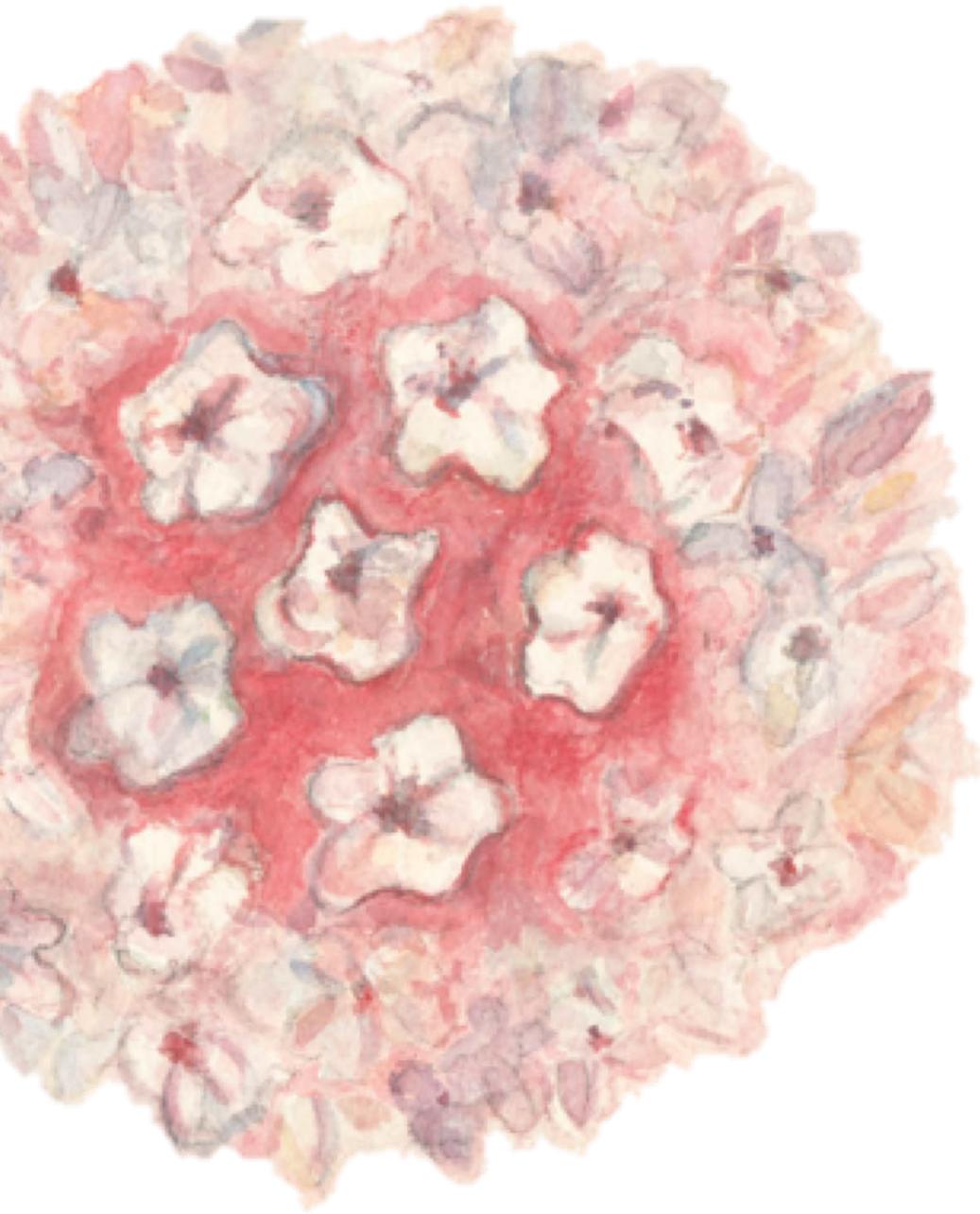
Pese a todo ello, se han introducido de forma lenta pero progresiva, estrategias de cribado de la NIA en pacientes en riesgo de desarrollar displasia anal y con ello han surgido replanteamientos a los algoritmos de cribado y a la capacidad de las diferentes herramientas diagnósticas empleadas en identificar las NIAAG. Existen trabajos que advierten de que el uso indiscriminado de las diferentes pruebas de cribado puede ser poco rentable, e incluso tener un efecto negativo en el seguimiento de estos pacientes⁹⁸. Por una parte, la situación en la mayoría de los centros sanitarios que acogen este perfil de paciente, no presenta condiciones adecuadas para la instauración generalizada de las técnicas, tanto por la carga asistencial como la repercusión económica que supondría, como por la necesidad de aprendizaje de los profesionales sanitarios implicados en el procedimiento. Además, las técnicas de cribado, aunque sencillas y poco cruentas, pueden asociarse a problemas médicos y aumentar el nivel de ansiedad del paciente, en la mayoría de los casos sin conocimiento acerca de la materia⁹⁹.

Todo ello justifica la necesidad de evaluar las características de la población de riesgo que se beneficiaría del cribado de displasia anal, así como la utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas¹⁰⁰. Teniendo en cuenta que la anoscopia de alta resolución puede resultar una técnica más cruenta, menos accesible, con mayor consumo de recursos y que requiere una curva de aprendizaje, es preciso seleccionar adecuadamente aquellos pacientes que podrían beneficiarse de la misma. Por tanto, resulta en estos casos crucial, valorar los hallazgos de la citología anal y la detección y genotipado de VPH por separado y de forma combinada para determinar el algoritmo diagnóstico que mejor responda a las necesidades de la realidad clínica, en la que figuran pacientes infectados por VIH y otros grupos poblacionales no infectados por VIH pero con otros factores de alto riesgo¹⁰¹.

2. 2 HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Por tanto, la hipótesis de la que parte el desarrollo de los trabajos científicos enmarcados en la presente tesis doctoral es la siguiente:

- La detección y genotipado de la infección VPH puede tener un papel clave en la identificación de NIAAG en el cribado de displasia anal en una cohorte de pacientes atendidos en una consulta de ITS y que engloba diferentes grupos poblacionales de riesgo.



Objetivos

3. OBJETIVOS.

De forma global, el objetivo principal de la presente tesis doctoral fue determinar el papel que representa la detección de VPH y su genotipado en el algoritmo de cribado de neoplasia intraepitelial anal en un cohorte de pacientes atendidos en una consulta de ITS.

De acuerdo a los diferentes trabajos científicos llevados a cabo, estratificamos los siguientes objetivos específicos:

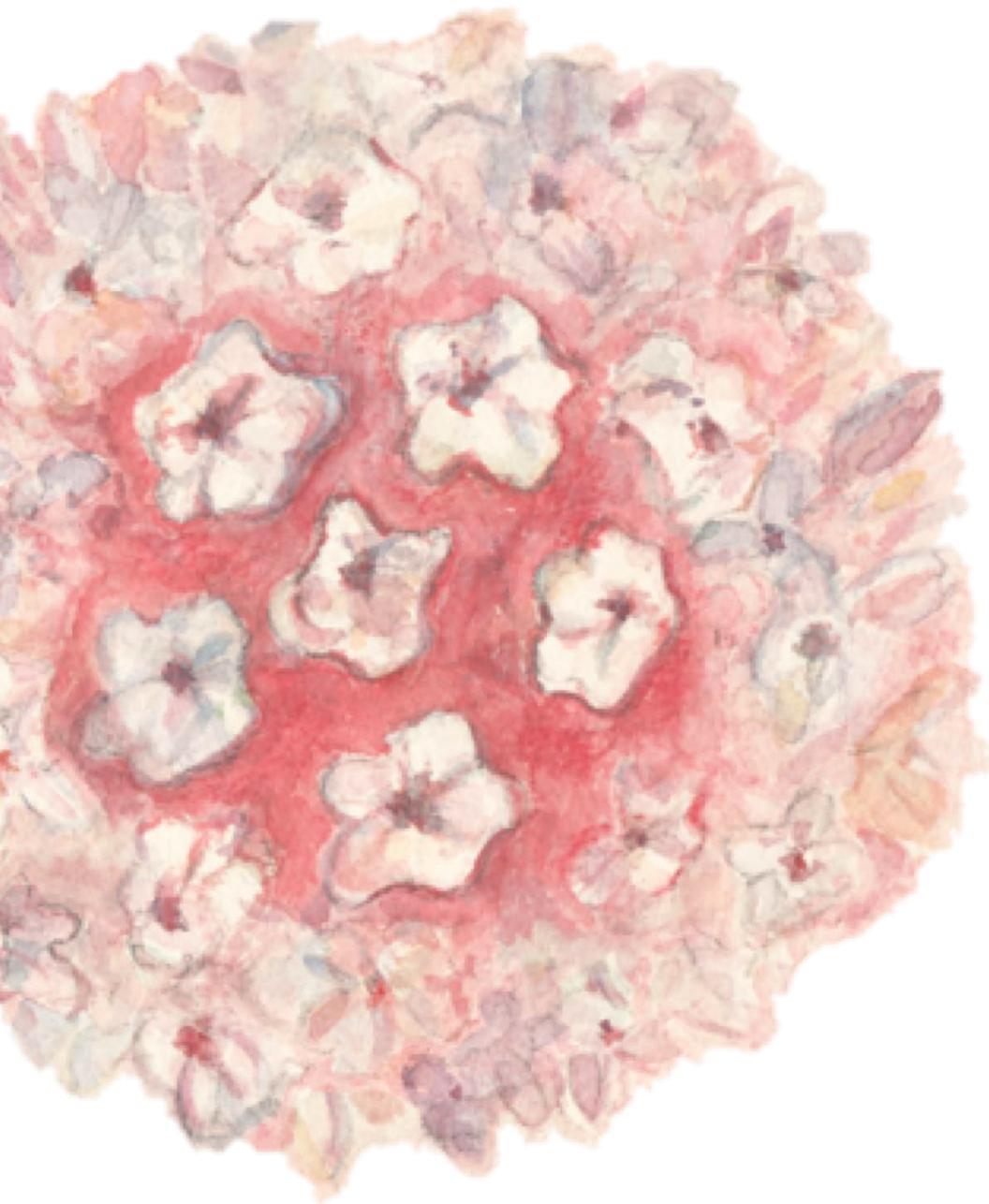
OBJETIVO 1. -Describir las características epidemiológicas, hábitos sexuales y otras infecciones de transmisión sexual de los diferentes grupos poblacionales sujetos a cribado de displasia anal atendidos en una consulta de ITS.

1.1 Describir la técnica empleada así como los recursos necesarios para llevar a cabo el cribado de displasia anal basado en la toma de citología anal a ciegas.

OBJETIVO 2. -Determinar la utilidad de la detección del virus del papiloma humano en el cribado de displasia anal de alto grado en una consulta de ITS.

OBJETIVO 3. -Establecer la efectividad de la detección y genotipado del VPH como método de cribado en la identificación de la NIA de alto grado.

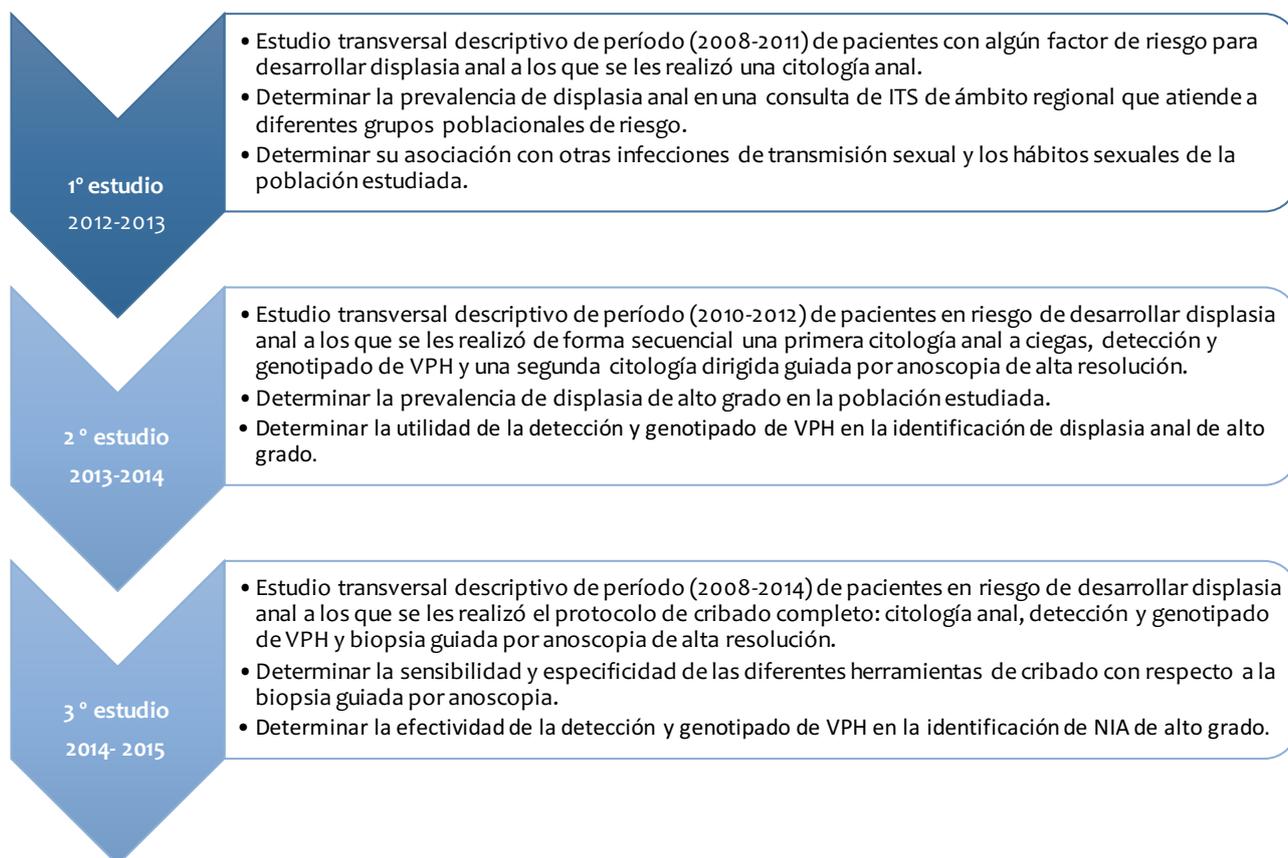
3.1 Proponer un esquema de cribado de displasia anal que combine los hallazgos de la citología anal a ciegas y la detección de VPH de alto riesgo implementable en una consulta de ITS.



Metodología

4. METODOLOGÍA.

Para llevar a cabo los objetivos propuestos, se realizaron tres trabajos originales y dos trabajos de revisión, todos ellos enmarcados en la misma línea de investigación y ámbito asistencial, pero con objetivos diferenciados, siguiendo el siguiente esquema:



4.1 OBJETIVO 1.

Se realizó un primer estudio descriptivo de aquellos pacientes a los que se les tomó una citología anal como prueba inicial de cribado de NIA desde enero de 2008 a diciembre de 2011 en la Consulta de Infecciones de Transmisión Sexual perteneciente al Área de Dermatología del Hospital Costa del Sol de Marbella. Se realizó una encuesta sobre hábitos sexuales así como un cribado de otras ITS mediante toma de exudado anal, uretral y cervical (*Neisseria gonorrhoeae* [*N. gonorrhoeae*] y *Chlamydia trachomatis* [*C. trachomatis*]), y serología (para sífilis, virus del herpes simple [VHS] I y II), virus de la hepatitis C [VHC], virus de la hepatitis B [VHB] y VIH).

Se seleccionaron de forma consecutiva aquellos pacientes que fueron derivados a la consulta monográfica de ITS de Dermatología procedentes de la consulta general de Dermatología, así como de otros departamentos hospitalarios como Medicina Interna, Ginecología y Digestivo. En todos los casos se requería al menos uno de los siguientes antecedentes: infección por VIH, displasia cervical, carcinomas o precursores de estos en área genital en relación con la infección por VPH o presencia de condilomas anogenitales (perianales o endoanales), o antecedentes de sexo anal receptivo, de acuerdo con nuestro programa de NIA, desde enero de 2008 a diciembre de 2011.

Las variables principales del estudio fueron la presencia de alteración citológica y el grado de displasia observada por el citólogo, clasificándola de acuerdo con los criterios de Bethesda. Las variables independientes del estudio en relación con el subgrupo de riesgo formado por los pacientes infectados por VIH fueron la carga viral, los recuentos de linfocitos CD4 y si recibían o no tratamiento antirretroviral. En la población femenina se analizó la existencia o no de antecedentes de displasia de cuello uterino. Se registró, asimismo, la presencia de otras ITS: verrugas anogenitales, infección por *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, VHB y VHC, sífilis, *Molluscum contagiosum* (*M. contagiosum*) e infecciones por herpes simple tipo VHS I y II.

Para ello se realizó una exploración física minuciosa, se solicitó una

serología para cribado de VHB (HBsAg, HBcAC y HBsAc) VHC (Ac-VHC), sífilis (RPR y TPHA) y VHS (IgG e IgM frente a VHS I y II), y se realizó un cultivo microbiológico mediante una toma de muestra uretral/cervical y anal para cribado de infección por *N. gonorrhoeae* y reacción en cadena de la polimerasa para estudio de la infección por *C. trachomatis*.

Se registraron los hábitos sexuales mediante un cuestionario que realizamos personalmente a cada uno de los pacientes a los que se les practicó citología anal, incluyendo el número de parejas sexuales en el último mes y en el último año (más o menos de 5), el uso de preservativo (siempre, ocasionalmente, nunca) y la práctica de sexo anal (activa, pasiva, ambas, ninguna). En el grupo de los varones, registramos aquellos que reconocieron mantener sexo con otros varones como un subgrupo de riesgo.

Asimismo, se registró la presencia de alteración citológica y el grado de displasia anal.

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y distribución de frecuencias para las cualitativas. Se valoró la distribución de presencia de alteraciones citológicas, y grado de citología, distinguiendo dos grandes grupos, HSIL y LSIL en el subgrupo de presencia de alteración citológica, entre las variables independientes objeto de estudio, utilizando el test no paramétrico de U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, y el test de la chi al cuadrado (con corrección por continuidad en tablas 2x2) para variables cualitativas. Se estableció el límite de significación estadística en $p < 0,05$.

4.2 OBJETIVO 2.

Posteriormente y de acuerdo a los datos obtenidos en el estudio anterior se llevó a cabo un segundo estudio comparativo entre los resultados obtenidos con la citología anal y la detección y genotipado de VPH acorde al protocolo de despistaje de NIA establecido por el Área de Dermatología. Este protocolo contempla la toma de una citología anal a ciegas y el genotipado del VPH en una primera visita. En caso de alteración citológica o presencia de genotipo de alto riesgo se realiza una anoscopia de alta resolución con acetoscopia.

La población de riesgo atendida en la consulta de ITS a la que se le realizó el estudio durante el período de tiempo comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2012 fueron pacientes infectados por VIH, independientemente de sus hábitos sexuales; con antecedentes de carcinomas escamosos o neoplasias intraepiteliales en la región anogenital; con presencia de condilomas acuminados perianales o endoanales; y población, en general, con relaciones receptivas anales.

Las variables principales de nuestro estudio fueron el grado de displasia anal, diferenciando entre 2 grupos, aquellos con displasia anal leve o de significado incierto o ausente (LSIL), y aquellos con displasia moderada o severa (HSIL); y la detección de VPH, distinguiendo entre los genotipos de alto riesgo y gran potencial oncogénico de los genotipos de bajo riesgo mediante captura de híbridos y genotipado.

Se realizó una primera citología anal a ciegas mediante un cepillado del canal anal sin anoscopia previa en una primera visita. Asimismo, en esta primera etapa también se realizó la toma mediante cepillado anal para detección y genotipado del VPH.

Posteriormente, se realizó una segunda citología dirigida, previa anoscopia de alta resolución, a aquellos pacientes en los que existía una alta sospecha clínica por haber reconocido hábitos sexuales de riesgo (elevado número de parejas sexuales o relaciones receptivas anales) o presencia de

genotipos de alto riesgo en los no se halló displasia anal o bien esta fue leve o de significado incierto en la primera citología anal a ciegas.

Se registraron variables demográficas (edad, sexo) y antecedentes de displasia cervical en la población femenina. Se analizaron variables específicas de la población VIH, como la carga viral, los niveles de linfocitos CD4 y la administración o no de tratamiento antirretroviral. Asimismo, se registró la presencia de condilomas acuminados perianales o endoanales, así como otras ITS. Se interrogó a los pacientes estudiados acerca de sus hábitos sexuales, teniendo en cuenta el número de parejas en el último mes y último año, el uso de preservativo y los antecedentes de relaciones receptivas anales en mujeres y hombres que mantenían sexo con otros hombres.

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de la población de estudio y se realizó uno transversal descriptivo de período y valoración de asociación entre los hallazgos en la citología anal y el genotipado del VPH de la población estudiada.

Asimismo se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, y distribución de frecuencias para las cualitativas. Para valorar la asociación entre tipos de genotipo y resultados de displasia en primera o segunda valoración se utilizó el test de la chi-cuadrado con corrección de continuidad, estableciendo el nivel de significación estadística en $p < 0,05$.

4.3 OBJETIVO 3.

Para completar el trabajo científico llevado a cabo hasta el momento, se realizó un tercer estudio el objetivo de evaluar la efectividad de la citología anal y la detección y genotipado de VPH en su capacidad de identificación de lesiones de alto grado (HSIL/NIAAG), entendiéndose ésta como principal precursor de desarrollo de cáncer anal. Para ello se realizó un estudio comparativo entre los hallazgos de la citología anal y la detección y genotipado del VPH con respecto a los hallazgos histológicos obtenidos mediante la biopsia guiada por anoscopia de alta resolución. Para ello se realizó un transversal descriptivo de período de aquellos pacientes a los que se realizó cribado de neoplasia intraepitelial anal mediante toma de citología anal, detección de VPH y genotipado, evaluados en la consulta de ITS del Área de Dermatología del Hospital Costa del Sol desde enero de 2008 a diciembre de 2014. Del total de pacientes sometidos a anoscopia de alta resolución, se seleccionaron finalmente aquellos pacientes de los que se disponía resultado de las tres pruebas de cribado.

La población de riesgo a la que se realizó el cribado fueron todos aquellos pacientes atendidos en la consulta de ITS que contaban al menos con alguno de los siguientes factores de riesgo: infección por VIH, independientemente de sus hábitos sexuales; aquellos con antecedentes de carcinomas escamosos o neoplasias intraepiteliales en la región anogenital; presencia de condilomas acuminados peri o endoanales y población en general con relaciones receptivas anales.

Las variables principales de nuestro estudio fueron el grado de displasia anal en la citología anal de cribado, la presencia de genotipos oncogénicos de VPH y el grado de neoplasia intraepitelial anal en la biopsia anal, considerada como prueba de referencia.

El procedimiento de cribado se llevó a cabo en una primera etapa mediante una citología anal a ciegas sin anoscopia previa. El grado de displasia fue determinado mediante la técnica de Papanicolaou y dentro de los hallazgos citológicos se distinguieron lesiones intraepiteliales escamosas

de bajo grado, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y lesiones escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US) de acuerdo a los criterios de Bethesda, aunando LSIL y ASC-US en un mismo grupo.

La detección de VPH y su genotipado se realizó mediante cepillado anal en la primera etapa de forma simultánea a la toma de la citología anal.

En un segundo tiempo, a los pacientes con alguno de los test positivos se les realizó biopsia de lesiones sospechosas de la mucosa anal sugestiva de NIA bajo anoscopia de alta resolución.

Los hallazgos histológicos fueron clasificados en neoplasias intraepiteliales de bajo grado (NIA 1) y neoplasias intraepiteliales de alto grado (NIA 2, NIA 3 y carcinoma in situ).

Al tratarse de una enfermedad multifocal, en el 25% de los pacientes se obtuvieron dos o más muestras en el momento de la biopsia, finalmente se seleccionó como resultado la de mayor grado.

Se registraron variables demográficas (edad, sexo) y antecedentes de CIN en la población femenina. Se analizaron variables específicas de la población infectada por VIH como la carga viral, los niveles de CD4 y presencia o no de tratamiento antirretroviral. Asimismo se registró la presencia de condilomas acuminados peri o endoanales así como otras ITS y se interrogó a los pacientes acerca de sus hábitos sexuales, como ya se realizó en los dos estudios previos.

Se realizó un estudio transversal descriptivo de periodo y valoración de asociación entre los hallazgos en la citología anal y el genotipado de VPH con respecto a los hallazgos histológicos encontrados en la biopsia anal.

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para las cualitativas.

Se valoró la concordancia entre los resultados dicotomizados tanto de la citología, como del número de genotipos oncogénicos de alto riesgo (NHR:

number of HPV high-risk genotypes), frente al resultado de la biopsia de alto grado, mediante el valor de kappa de acuerdo absoluto, junto con las medidas de valoración de rendimiento diagnóstico: sensibilidad, especificidad y los valores predictivos negativos y positivos. Además, se calculó la curva de ROC para valorar el test positivo en la biopsia de alto grado frente al valor de NHR, valorando el área bajo la curva junto su IC 95%.

4.4. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS REALIZADAS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS.

A continuación se detalla cada una de las técnicas empleadas en los sucesivos estudios realizados así como el procedimiento para llevarlas a cabo y los resultados obtenidos.

4.4.1. CITOLOGÍA ANAL.

4.4.1.1. Estudio anatomopatológico.

La técnica de recolección de muestras para estudio citológico fue siempre efectuada por dermatólogos independientes. El procedimiento consiste en la inserción de un cepillo de dacron en el canal anal, a una profundidad de 5-6 cm, para posteriormente presionar y rotar en espiral el cepillo hasta su retirada. La muestra es fijada rápidamente para su estudio citológico (figura 7). Los resultados fueron analizados por un único anatomopatólogo especializado en el diagnóstico de estas lesiones e independiente, quien determinó tanto los criterios de idoneidad de la muestra, como su clasificación según los criterios citopatológicos previamente establecidos.

4.4.2. DETERMINACIÓN DE VPH.

La detección del VPH, distinguiendo entre los genotipos de alto riesgo y gran potencial oncogénico de los genotipos de bajo riesgo, se basa en el procedimiento de captura de híbridos (HC2 HPV Test[®], Qiagen GmbH, Hilden, Alemania) y genotipado específico mediante reacción en cadena de la polimerasa (CLART[®] Papillomavirus humano 2, Genomica, Madrid, España). El primero es un ensayo de hibridación de ácidos nucleicos en microplaca y posterior amplificación de señal mediante quimioluminiscencia para la detección cualitativa de 18 tipos de VPH de alto y bajo riesgo, y la segunda es una técnica semiautomática basada en la amplificación de la diana (fragmento específico de 450 pb de la región L1 del genoma vírico) y su posterior hibridación con sondas específicas de tipo en una micromatriz de baja densidad que sostiene sondas por triplicado para la identificación de 35 genotipos del VPH, distinguiendo entre “alto riesgo”: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 85 y 89, y “bajo riesgo”: 6, 11, 40, 42, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83 y 84.

4.4.3. ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN.

La AAR se efectuó mediante la visualización a través de un colposcopio con cámara fotográfica (Zeiss, OPMI pico) (figura 15). Durante el procedimiento, el paciente se sitúa en la camilla en posición ginecológica o bien en decúbito lateral. Para la realización de la AAR, se emplearon anoscopios desechables de plástico cubiertos de lubricante urológico para facilitar la entrada, en concreto se utilizó gel de lidocaína al 5%. Para detectar posibles lesiones sospechosas se realizó una exploración mediante acetoscopia empleando una tinción con ácido acético al 3% mediante una gasa impregnada en la solución y aplicada al canal anal durante unos minutos tras la retirada del anoscopio. Seguidamente, se empleó el colposcopio con cámara fotográfica para examinar las paredes del canal anal y así poder

identificar las áreas acetoblancas. Mediante este procedimiento, se visualizó cuidadosamente la circunferencia completa del área de metaplasia escamosa.

Transcurrido unos minutos tras la aplicación de la tinción, se vuelve a introducir el anoscopio para la toma de biopsia de las zonas visualmente atípicas, seleccionadas mediante los criterios colposcópicos utilizados para la identificación de carcinoma cervical: placas acetoblancas o áreas con patrón vascular anómalo. Dichas biopsias se llevaron a cabo tras aplicación tópica de anestésico (tetracaína 10% + epinefrina 0,1%), y mediante unas pinzas de biopsia de agarre tipo Wolf (figura 16).

Para favorecer la hemostasia se utilizó en la mayoría de los casos solución de ácido tricloroacético al 80%, aunque en algunas ocasiones también se empleó nitrato de plata.

4.4.3. BIOPSIA.

Las muestras histológicas se mantuvieron en formol 10% y se enviaron al laboratorio de anatomía patológica donde posteriormente se realizó inclusión en parafina para estudio tras tinción con hematoxilina-eosina. Las muestras fueron valoradas por un anatomopatólogo independiente que desconocía el resultado de la citología anal previa.



Figura 15: Anoscopio con cámara fotográfica acoplada.



Figura 16: Material necesario para toma de biopsia guiada por AAR.

4.5. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EMPLEADAS EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS.

4.5.1. INSPECCIÓN Y TACTO RECTAL.

Previamente a la exploración anoscópica, al paciente se realizó una exploración minuciosa de la región perianal mediante aplicación durante 3 minutos de ácido acético al 5% para poner de manifiesto lesiones subclínicas. Además, a todos los pacientes se les realizó tacto digital rectal empleando gel de lidocaína al 2% para descartar la existencia de lesiones mucocutáneas clínicamente visibles o palpables.

El tacto rectal se realizó posteriormente a la toma de citología y toma de muestras para cultivo microbiológico para así evitar posibles artefactos o falsos negativos.

4.5.2. CITOLOGÍA ANAL.

4.5.2.1. Estudio citopatológico.

De acuerdo a los criterios citopatológicos de la Clasificación de Bethesda de 2001 modificada para las lesiones escamosas, las muestras citológicas que se recolectaron se clasificaron en los siguientes grupos:

A. Normal: negativa para alteración intraepitelial o malignidad.

B. Patológico: se consideraron los siguientes apartados:

- Células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS)
- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-SIL) o Displasia de Bajo Grado (figura 17)
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL) o Displasia de Alto Grado (figura 18-19)
- Carcinoma in situ y formas invasivas.

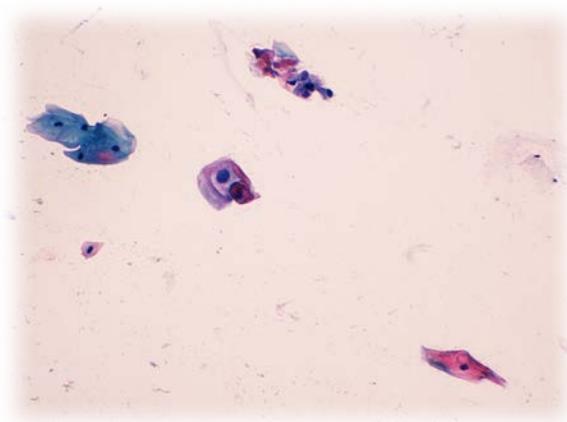


Figura 17: Citología anal compatible con displasia de bajo grado (LSIL)

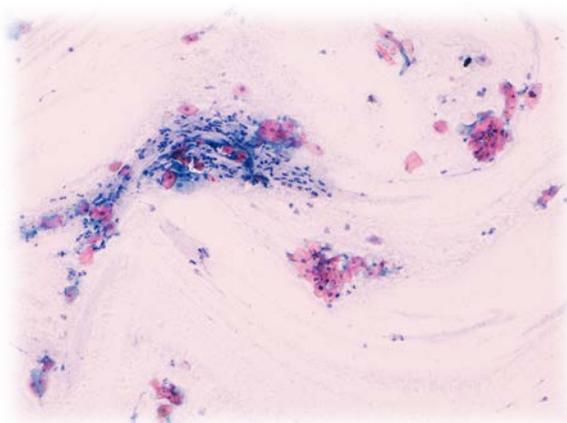


Figura 18: Citología anal compatible con displasia de alto grado (HSIL)

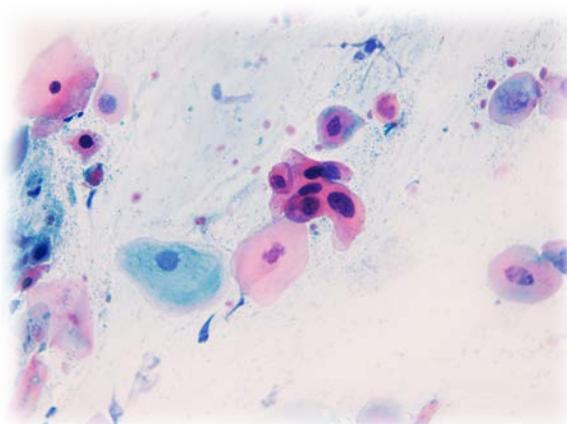


Figura 19: Citología anal compatible con displasia de alto grado (HSIL) a mayor aumento.

4.5.3. DETERMINACIÓN DE VPH.

Los resultados de la detección del VPH mediante la captura de híbridos se clasificaron como ausencia de VPH, presencia de VPH de bajo riesgo (VPH-BR), presencia de VPH de alto riesgo si al menos se detectó un VPH de alto riesgo oncogénico (VPH-AR). Por otro lado, la PCR permitió determinar la presencia de cada uno de los genotipos de VPH presente en la muestra, y cuantificarlos en su totalidad.

4.5.4. ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN.

Los patrones morfológicos que se consideraron como patológicos y sugestivos de NIA son similares a los que se plantean en los consensos internacionales sobre colposcopia cervical, y se describen del siguiente modo:

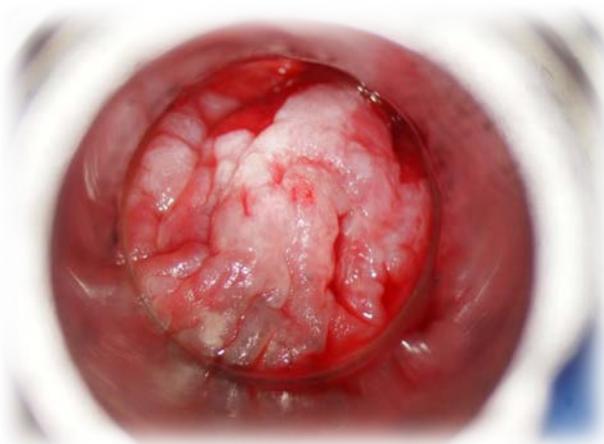
- **Epitelio acetoblanco:** se define como la presencia de áreas opacas de color blanquecino que se aprecian tras la aplicación de ácido acético al 3% . En analogía a la colposcopia cervical, se identificó como patológica la presencia de epitelio blanco grueso, nacarado, persistente y con áreas de superficie irregular (figura 20).

- **Epitelio en mosaico/empedrado:** se define como una lesión con aspecto de empedrado, con un epitelio algodonoso e incluso aterciopelado, delimitados por vasos que discurren paralelamente a la superficie. Con frecuencia se asocia a epitelio acetoblanco grueso (figura 21).

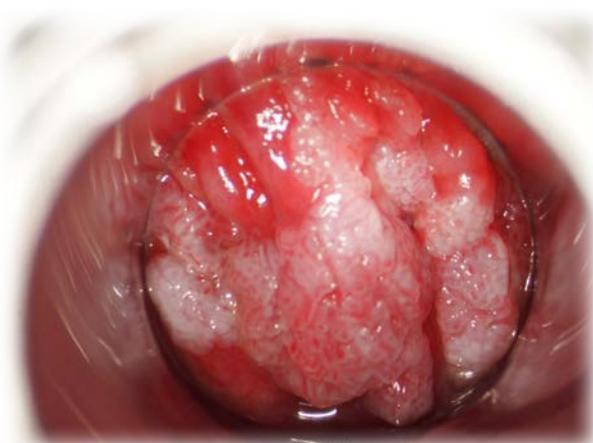
- **Patrón vascular atípico y prominente:** definidos como los vasos irregulares, dilatados, prominentes, de diferente morfología con áreas lacunares.y que pueden alternar con áreas hemorrágicas por fragilidad de los vasos atípicos (figura 22).



- Figura 20: Area acetoblanca semicircular a nivel de la línea dentada.



- Figura 21: Area acetoblanca de aspecto en empedrado con focos algodonosos centrales que se correspondía con AIN-AG



- Figura 22: vasos atípicos tortuosos prominentes sobre fondo de epitelio acetoblanco en empedrado

4.5.4. BIOPSIA DEL CANAL ANAL.

Se trata de la técnica diagnóstica de referencia para confirmar que se trata de una lesión de NIA.

Las muestras histológicas patológicas se clasificaron en dos grandes grupos. Por un lado, distinguimos la NIA de bajo grado (NIABG) de la NIA de alto grado (NIAAG). Las muestras que no evidenciaron neoplasia se clasificaron como normales. Para ello, el anatomopatólogo consideró los siguientes criterios histológicos:

NIA de Bajo Grado (NIA-BG) (NIA-1):

Alteración de la capa parabasal hasta el tercio inferior del grosor de la epidermis, con los consiguientes cambios citológicos que la definen: aumento de la proporción núcleo/citoplasma, alteraciones de la membrana nuclear y aumento de los nucléolos (figura 23). Actividad mitótica mínima y sólo presente en el tercio inferior del epitelio. La maduración y diferenciación escamosa sobre esta capa parabasal anormal están preservadas. Los condilomas acuminados se incluyeron en esta categoría (figura 24).

NIA Alto Grado (NIA-AG):

NIA-2

Expansión de la capa de células atípicas hasta la mitad inferior del epitelio. Incremento de la actividad mitótica, con ausencia de figuras mitóticas atípicas.

NIA-3

Expansión de la capa celular atípica, de características similares a la capa parabasal hasta el tercio superior de la epidermis. Aumento claro del número de mitosis y frecuentes figuras atípicas. Ausencia de diferenciación y maduración escamosas. Pueden apreciarse coilocitos en las capas superficiales del epitelio, caracterizadas por la presencia de criptas citoplásmicas que engloban uno o varios núcleos agrandados, hipercromáticos y con membranas nucleares atípicas (figura 25).

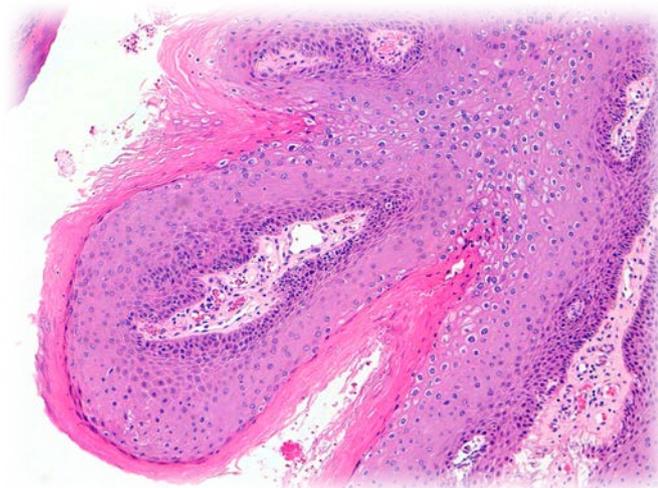


Figura 23: Hematoxilina-eosina 50x. Condiloma acuminado asociado a NIA-BG

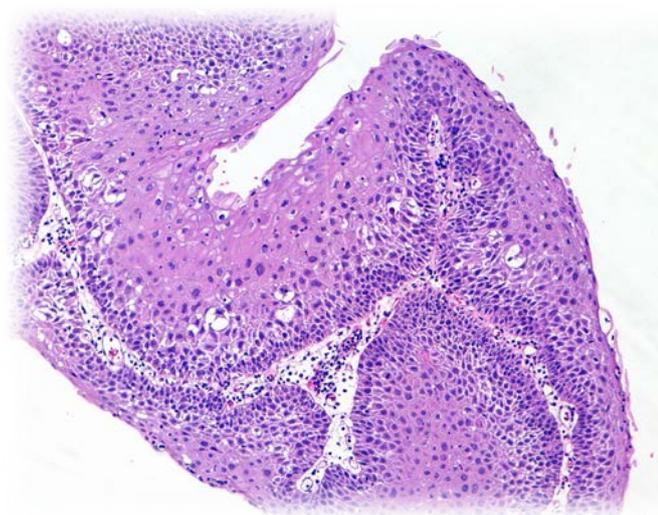


Figura 24: Hematoxilina-eosina 100x. Condiloma acuminado asociado a NIA-BG

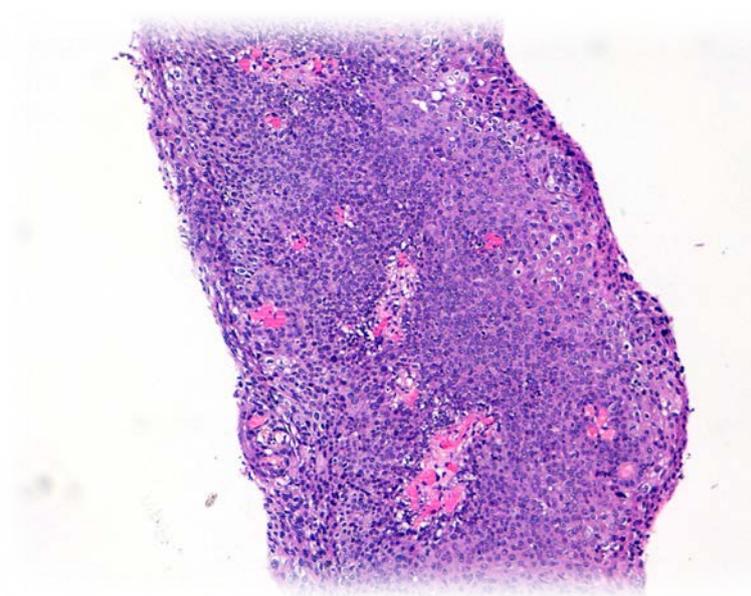


Figura 25: Hematoxilina-eosina 100x. NIA-AG

Correlación cito-histológica.

Para facilitar su análisis posterior y de acuerdo a los resultados obtenidos, los casos de NIA 2 y NIA 3 fueron agrupados como NIA de alto grado (NIA-AG) frente a los casos de NIA 1 que fueron catalogados como NIA de bajo grado (NIA-BG), con objeto de simplificar los resultados y mejorar su reproducibilidad (NIA-BG frente a NIA-AG).

De acuerdo a las conclusiones derivadas del consenso del colegio americano de patólogos y la sociedad americana de colposcopia cervical en 2012, se está realizando un esfuerzo por simplificar y estandarizar la nomenclatura de las lesiones displásicas del área anogenital desde el punto de vista histológico. De este modo, tanto en varones como en mujeres se diferencian dos tipos de lesiones desde un punto de vista histológico:

- LSIL (lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado) a nivel citológico se corresponde con NIA de bajo grado en el plano histológico (NIA1/NIABG).
- HSIL (lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado), se pueden clasificar a su vez en NIA de alto grado (NIA-2 y NIA-3/NIAAG)

En relación al significado o comportamiento biológico de estos dos grandes grupos de lesiones, en términos generales se considera que la NIA1/LSIL se trata de lesiones que suelen tener una evolución más indolente y benigna, y que por tanto presentan mayor tendencia a la regresión espontánea. Por otra parte, la NIA 2-3/HSIL (especialmente NIA3) con las que se consideran precursoras inmediatas del carcinoma escamocelular y las que no deben infradiagnosticarse. Es preciso puntualizar, que las NIA 2 o displasias moderadas tienen un potencial maligno intermedio y que dada la dificultad para englobarlas de forma pura en uno y otro grupo condicionadas por la variabilidad interobservador se tiende a englobarlas en el grupo de HSIL/NIAAG.

4.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Las tareas desarrolladas implicaban toma de muestras analíticas, microbiológicas, citológicas e histológicas para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes en el marco de la actividad asistencial estándar. La actividad propuesta respeta los principios fundamentales de la declaración de Helsinki, del Consejo de Europa, la Declaración Universal de la UNESCO y el Consejo de Oviedo relativo a derechos humanos y biomedicina, así como la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La seguridad se centró en el manejo de los datos clínicos del paciente. Los datos personales recabados fueron confidenciales y tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y su normativa de desarrollo, y la Ley de Investigación biomédica. Los datos de carácter personal fueron incorporados a un fichero automatizado, debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, cuya titularidad corresponde a la Agencia Sanitaria Costa del Sol. Sólo los responsables del proyecto pudieron identificar a quién corresponde cada dato. Cada paciente podía ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de los datos personales, reconocidos en la citada Ley Orgánica 15/1999, con las limitaciones establecidas en dicha Ley. Para ello, debía dirigirse a la Dirección General de Asistencia Sanitaria del Servicio Andaluz de Salud, Avenida de la Constitución, núm. 18, de Sevilla. El acceso a la información personal de pacientes quedó restringido al investigador principal, las autoridades sanitarias, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

A todos los pacientes incluidos en este estudio, se les entregó el consentimiento informado elaborado según lo establecido en el artículo 8.2 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Sin la presencia de este documento correctamente

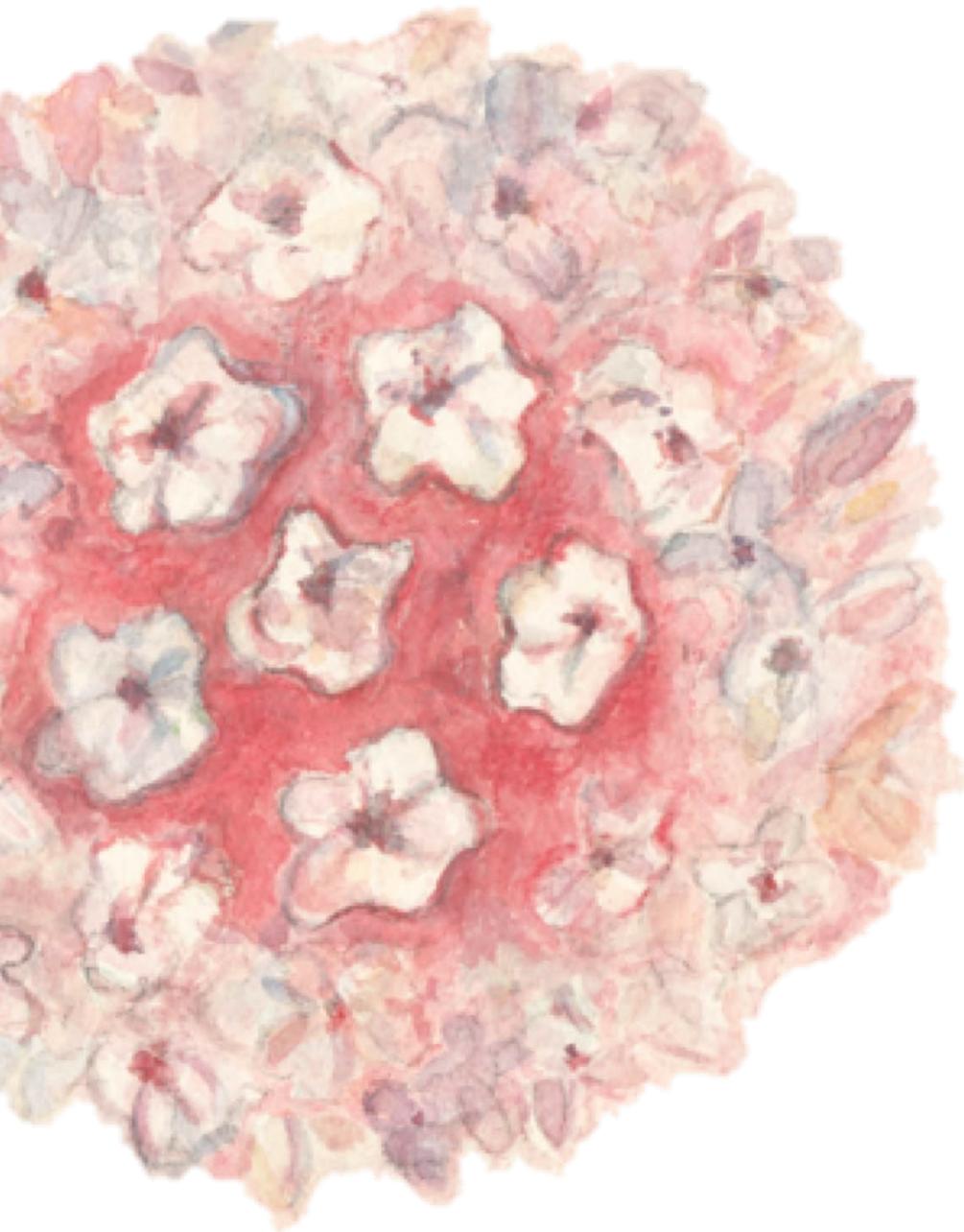
cumplimentado y firmado por el facultativo y por el paciente, el paciente quedaba excluido del proyecto.

- Protección de datos

En las bases de datos no se incluyó información que pudiera identificar directa o indirectamente a los participantes en el estudio, de acuerdo con las normas internacionales de protección de datos, así como con la legislación española vigente. Los investigadores del estudio se responsabilizaron de la seguridad de las bases de datos.

- Consentimiento informado

Se administró a todos los pacientes la hoja de consentimiento informado previamente a su inclusión en el estudio, respetando las normas de la Declaración de Helsinki. En ella se explicaron los objetivos y procedimientos del estudio, y se aseguró la confidencialidad de los datos.



Resultados

5. RESULTADOS.

5.1 OBJETIVO 1.

DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y HÁBITOS SEXUALES DE LOS DIFERENTES GRUPOS POBLACIONALES SUJETOS A CRIBADO DE DISPLASIA ANAL BASADO EN LA CITOLOGÍA ANAL A CIEGAS Y DE SU ASOCIACIÓN CON OTRAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL.

Durante el período analizado 2008-2011 se realizaron 347 citologías anales a 347 pacientes. Del total de la población de estudio, la mayoría, 275 (79,3%), eran varones. La edad media (DE) de los pacientes fue de 37 (11,3) años.

Del total de citologías realizadas, 167 (48,1%) presentaron algún grado de displasia, 141 (40,6%) se informaron como normales, y el resto se consideraron como inadecuadas.

Respecto al total de las citologías alteradas, 102 (62,2%) se identificaron como LSIL, 62 (37,5%) como HSIL y 3 (0,3%) casos fueron catalogados como ASC-US.

De los pacientes estudiados, 154 (44,4%) estaban infectados por el VIH. La mediana de linfocitos CD4+ fue de 642cel/mm³, y la mediana de carga viral fue de 0 copias/ml, estando 112 de ellos (72,7%) en tratamiento antirretroviral.

En 287 pacientes (83,7%) de los 347 estudiados se identificó otra ITS. Se diagnosticaron condilomas en la zona perianal o en el canal anal en 192 pacientes (55,8%). En 49 individuos (14,1%) se registraron antecedentes de sífilis y 20 fueron diagnosticados de sífilis primaria durante el seguimiento. Infecciones por *C. trachomatis* aparecieron en 72 pacientes (20,7%), y en 19 (5,5%), infecciones por gonococo. El 6,9% de los pacientes estudiados tenían serología positiva para virus hepatotropos (VHB/VHC); la mayoría (4,6%) eran

VHC positivos. En el 10,1% de la población estudiada se identificaron otras ITS, como herpes genital, y en el 3,7%, M. contagiosum.

De las 72 mujeres estudiadas, 35 (49,5%) tenían antecedentes de displasia cervical.

En cuanto a los datos descriptivos referentes a los hábitos sexuales, el 8,5% de los pacientes encuestados reconoció haber tenido más de 5 parejas en el último mes, y hasta el 29,8% más de 5 parejas en el último año. De los 275 varones, 198 (57,1%) reconocieron haber mantenido sexo con otros varones.

Tras realizar el estudio bivariado se observó que un 60,2% de los pacientes con condilomas perianales/endoanales presentó displasia anal frente a un 45,9% de los pacientes que no los presentaban, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,017$).

Asimismo, un 39,3% de los pacientes presentaron displasia anal e infección por C. trachomatis, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p = 0,014$). No se encontró asociación estadísticamente significativa con otras ITS.

En cuanto al subgrupo de población infectada por el VIH, la relación entre displasia citológica y dicha infección resultó ser estadísticamente significativa, con un 60,8% de pacientes infectados por el VIH con displasia anal frente a un 39,2% con normalidad citológica ($p = 0,026$). Al estratificarlo por grado de displasia anal no se encontró significación estadística; no obstante, se observó que en los pacientes infectados por el VIH eran más frecuentes las displasias de alto grado frente a los seronegativos, con un 45% de casos ($n = 46$) de HSIL en los pacientes infectados por VIH frente al 26,2% de casos de HSIL en los pacientes seronegativos ($p = 0,053$).

Publicación 1.

Screening of anal intraepithelial neoplasia in risk groups: descriptive study of sexual habits and other sexual transmitted infections. Padilla-España L, Repiso-Jiménez JB, Frieyro-Elicegui M, Rivas-Ruiz F, Robles L, de Troya M. Med Clin (Barc). 2014;142(4):145-9.

DOI: [10.1016/j.medcli.2013.05.047](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.047)

Resumen

Introducción: La neoplasia intraepitelial anal se considera una lesión precursora del carcinoma escamoso anal. La población de mayor riesgo de padecer esta lesión son pacientes inmunodeprimidos, especialmente los infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con prácticas de sexo anal. El objetivo de este estudio fue describir los hábitos sexuales de los pacientes atendidos en la consulta de infecciones de transmisión sexual (ITS) en nuestro servicio, a los que se les realizó una citología anal, así como la presencia de otras ITS.

Material y métodos: Se realizó un estudio descriptivo de aquellos pacientes a los que, de acuerdo con nuestro protocolo, se les realizó una citología anal entre 2008 y 2011. Asimismo, se realizó una encuesta sobre hábitos sexuales y cribado de otras ITS. Finalmente, se llevó a cabo un estudio descriptivo y analítico bivariado valorando la distribución de la alteración citológica y el grado de displasia anal.

Resultados: Se incluyeron un total de 347 citologías anales, con un 48,1% de citologías alteradas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de condilomas perianales/ endoanales, la infección por VIH, la infección por *Chlamydia trachomatis* y la presencia de alteración citológica. **Conclusión:** La displasia anal tiene una alta prevalencia en nuestro medio en determinados grupos con hábitos sexuales de riesgo, pero probablemente esté infradiagnosticada por su carácter subclínico y la falta de un protocolo de cribado bien establecido.

5.1.1 Objetivo 1.1.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA EMPLEADA Y LOS RECURSOS NECESARIOS PARA LLEVAR A CABO EL CRIBADO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL.

Con el objetivo de acercar el procedimiento de cribado de displasia anal a la práctica habitual de dermatólogos, se llevó a cabo esta publicación en la que se describe la técnica, así como los recursos empleados en la misma para mostrar la sencillez de su implementación.

Publicación 1.1

Padilla-España L, Repiso-Jiménez JB. Despistaje de neoplasia intrapitelial anal. *Piel.* 2014;29-511.

DOI: 10.1016/j.piel.2014.04.010

5.2 OBJETIVO 2.

UTILIDAD DE LA DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL CRIBADO DE DISPLASIA ANAL.

De un total de 84 pacientes incluidos en este estudio, con una edad media de 37 varones, 42 fueron pacientes infectados por VIH.

Se realizó una citología anal a ciegas a los 84 pacientes, y una segunda citología dirigida a 61 de ellos. De forma global, se encontró algún grado de displasia anal en 69 (82,1%) pacientes, y en 23 (33%) de ellos la displasia fue moderada/severa, identificándose 6 en la primera citología anal a ciegas y el resto de estos casos (17) con la toma de la segunda citología dirigida mediante anoscopia de alta resolución.

En cuanto al genotipado del VPH, se realizó de forma simultánea con la primera citología anal a ciegas a cada uno de los 84 pacientes. Se detectó ADN de VPH en 66 (79%) casos, y en 51 (77%) se evidenció al menos algún genotipo de alto riesgo.

De acuerdo con el procedimiento de cribado, en una primera citología se identificaron 6 casos de displasia moderada-severa, todos ellos con detección positiva para VPH, en los que independientemente de la presencia de genotipo de alto riesgo se les realizó anoscopia de alta resolución para un exhaustivo estudio del canal anal. De los pacientes con displasia leve, de significado incierto o ausencia (78), en aquellos en los que se identificó algún genotipo de alto riesgo se decidió realizar una segunda citología dirigida mediante anoscopia de alta resolución, que nos permitió identificar otros 17 casos de displasia moderada-severa, de los que 12 (70%) eran VIH.

Al realizar un primer estudio de asociación entre los hallazgos citológicos y el genotipado del VPH no se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre ambas herramientas de cribado. Sin embargo, un segundo estudio de concordancia relacionó la presencia de genotipo de alto riesgo con el HSIL ($p < 0,005$).

Publicación 2.

Padilla-España L, Repiso-Jiménez B, Fernández-Sánchez F, Frieyro-Elicegui M, Fernández-Morano T, Pereda T, Rivas-Ruiz F, Redondo M, de-Troya Martín M. [Usefulness of human papillomavirus testing in anal intraepithelial neoplasia screening in a risk behaviour population]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(9):560-4.

DOI: 10.1016/j.eimc.2014.03.008

Resumen

Introducción: La incidencia de la neoplasia intraepitelial anal está en aumento en determinados grupos con conductas de riesgo, y en su etiopatogenia está implicada la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Dentro de los programas de cribado implementados en las últimas décadas se encuentra el uso sistemático de la citología anal y, más recientemente, la detección del VPH mediante captura de híbridos y genotipado.

Material y método: Estudio de cohortes retrospectivo de la población con conductas de riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial anal atendida en la consulta de Infecciones de Transmisión Sexual del área de Dermatología del Hospital Costa del Sol desde enero de 2010 a diciembre de 2012, a la que se le realizó cribado de neoplasia intraepitelial anal mediante toma de citología anal y genotipado de VPH. **Resultados:** El 50% de la población estudiada tenía infección por VIH. Se encontró una alta frecuencia de displasia anal y presencia de VPH en la citología (82,1%) y genotipado (79%). Se obtuvo una asociación estadísticamente significativa ($p < 0,005$) entre la presencia de genotipos de VPH de alto riesgo y la presencia de displasia de alto grado en la segunda citología dirigida. El genotipado de VPH permitió identificar 17 casos (22%) de displasia severa infradiagnosticados en la primera citología.

Conclusión: La citología anal a ciegas puede infradiagnosticar casos de displasia de alto grado. La detección de VPH puede complementar este procedimiento, permitiéndonos identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar displasia anal de alto grado.

5.1 OBJETIVO 3.

EFFECTIVIDAD DEL GENOTIPADO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO FRENTE A LA CITOLOGÍA ANAL EN LA IDENTIFICACIÓN DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL DE ALTO GRADO.

Se incluyeron en el estudio un total de 92 pacientes a los que se les realizaron las tres pruebas de cribado y posterior biopsia confirmatoria. La edad media fue de 37 años, 76 (82,6%) eran varones, de los cuales 68 (73,9%) afirmaron haber mantenido sexo con otros hombres. De las 16 (17,4%) mujeres, 10 (62,5%) tenían antecedentes de displasia cervical. El estudio de correlación reveló una asociación entre la presencia de displasia de alto grado en la citología y NIAAG en la biopsia definitiva con un índice Kappa de 0,321 y un valor de sensibilidad y especificidad de 53 y 86% respectivamente y un valor predictivo positivo y negativo de 87 y 49% respectivamente ($p < 0,001$).

Se identificaron 24 casos discordantes entre LSIL en la citología a ciegas y presencia de NIAAG en la biopsia anal. El genotipado de los 24 casos de NIAAG infradiagnosticados en la citología a ciegas reveló la presencia de genotipos oncogénicos de VPH y 14 de ellos tuvieron 3 o más genotipos.

Por otro lado, en ninguno de los casos con detección negativa para el VPH y citología normal, se evidenció NIA de alto grado en la anoscopia.

Asimismo, el estudio de correlación entre la presencia de genotipos oncogénicos mediante captura de híbridos y NIAAG reveló un índice kappa de 0,13 con una sensibilidad y especificidad de 87 y 25% respectivamente ($p < 0,123$).

El genotipado reveló un índice kappa de 0,324 para la presencia de 3 o más genotipos de VPH de alto riesgo y de 0,417 para la presencia de 2 o más genotipos.

La curva ROC que mostró los valores de sensibilidad y especificidad para la variable de contraste NHR: presencia de diferentes genotipos oncogénicos de riesgo de VPH identificados mediante genotipado (PCR) para el cribado de NIAAG evidenció un área bajo la curva de 0,672. La presencia de 5 o más genotipos de alto riesgo fue el valor que presentó mayor valor predictivo positivo (89%) y la presencia de 2 o más genotipos de alto riesgo como aquel valor con mayor capacidad para clasificar correctamente a los pacientes de acuerdo al resultado de la prueba de referencia con una sensibilidad y especificidad de un 79% y 63% respectivamente y para la presencia de 2 o más genotipos oncogénicos de alto riesgo 57% y 78% respectivamente.

Publicación 3.

Padilla-España L, Repiso-Jiménez JB, Fernández-Sánchez F, Pereda T, Rivas-Ruiz F, Fernández-Morano T, de la Torre-Lima J, Palma F, Redondo M, de Troya-Martín M. [Effectiveness of human papillomavirus genotyping for detection of high-grade anal intraepithelial neoplasia compared to anal cytology]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(7):400-5.

DOI: [10.1016/j.eimc.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.003)

Resumen

Introducción: La neoplasia intraepitelial anal de alto grado (NIAAG) está en aumento en determinados grupos de riesgo y en su etiopatogenia están implicados algunos genotipos del virus del papiloma humano (VPH). El cribado de la NIAAG contempla el uso sistemático de la citología anal y más recientemente el genotipado de VPH. Nuestro objetivo fue determinar la sensibilidad y especificidad de ambas herramientas diagnósticas en la identificación de NIAAG.

Material y método: Estudio de correlación entre los hallazgos citológicos y microbiológicos con respecto a la biopsia anal de una cohorte de pacientes con conductas de riesgo de desarrollar neoplasia intraepitelial anal atendidos en la consulta de infecciones de transmisión sexual del área de Dermatología del Hospital Costa del Sol desde enero de 2008 a diciembre de 2014.

Resultados: De los 151 pacientes sometidos al cribado, se seleccionaron aquellos pacientes con las tres pruebas de cribado realizadas (citología anal, genotipado y biopsia guiada por anoscopia), 92 en total, de los que el 62% presentaban infección por VIH. La sensibilidad y especificidad para identificar NIAAG fue 52,8 y 85,7% para la citología anal ($k: 0,328$), y 78 y 62,8% de la presencia de dos o más genotipos oncogénicos VPH ($k: 0,417$). La detección de VPH oncogénicos permitió clasificar correctamente 23 casos de NIAAG confirmados por biopsia guiada por anoscopia e infradiagnosticados con la citología anal, 14 de ellos con al menos 3 genotipos de riesgo.

Conclusión: La citología anal ha mostrado una sensibilidad insuficiente para la detección de NIAAG. El genotipado del VPH, aunque como única herramienta de cribado daría lugar a un sobrediagnóstico, es una herramienta que puede complementar el procedimiento de cribado, especialmente con el objetivo de identificar los casos de NIAAG.

5.3.1 Objetivo 3.1.

PROPUESTA DE UN ALGORITMO DE CRIBADO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL QUE COTEMPLE LA DETECCIÓN DE GENOTIPOS ONCOGÉNICOS DEL VPH.

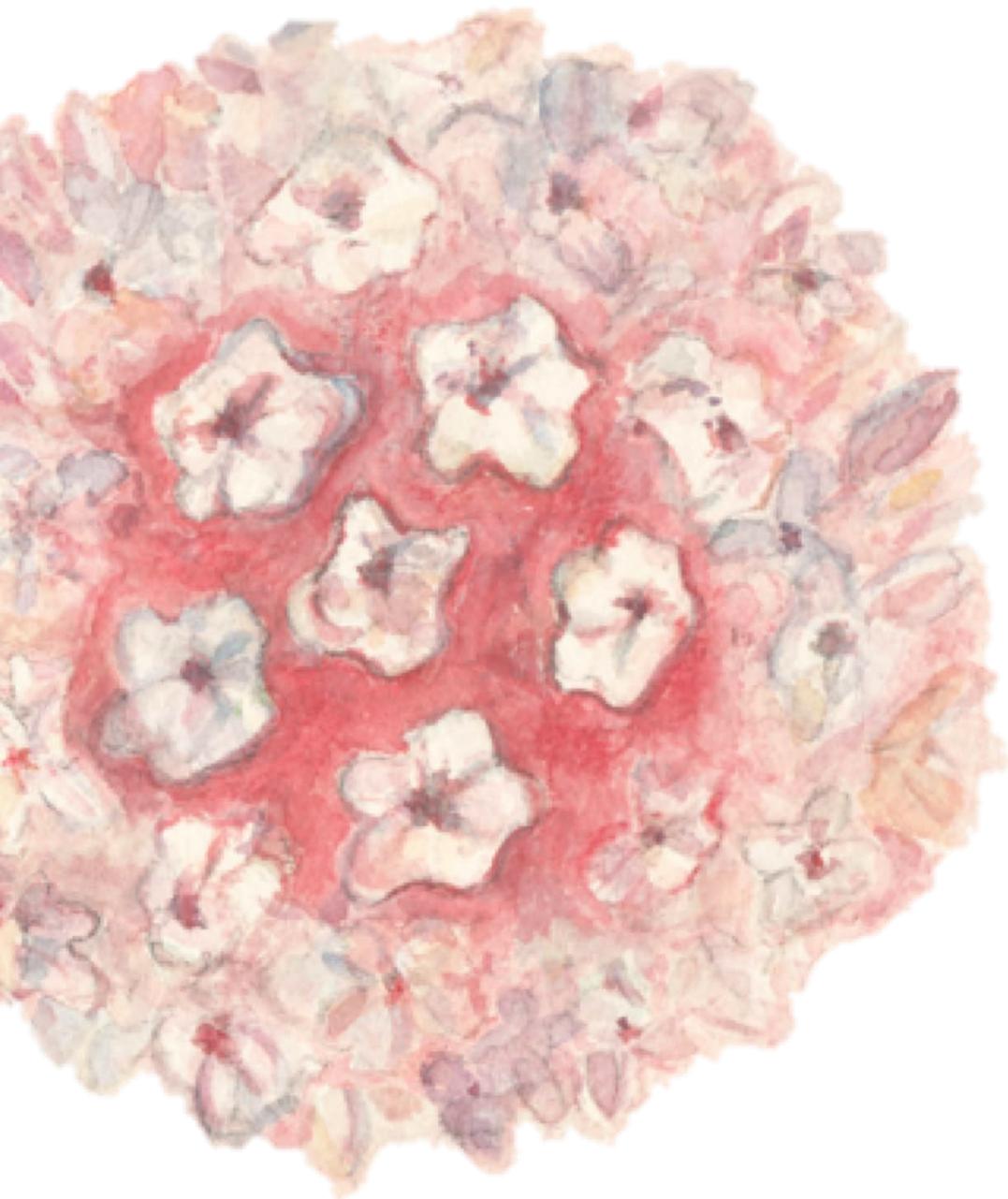
La detección del VPH oncogénico de alto riesgo está descrita como la herramienta más sensible en el cribado de displasia anal. Con el fin de aunar ambas herramientas de cribado, se propuso un algoritmo modificado en base al propuesto por Palefsky y colaboradores,⁸⁹ en el que el posicionamiento de la detección del VPH es clave para evitar el infradiagnóstico de HSIL en la citología anal.

De acuerdo a nuestros resultados, se propone posicionar la detección del VPH y genotipado en primera línea junto con la citología en caso de ausencia de alteración en la citología o lesiones de bajo grado, para identificar casos de HSIL que se puedan infravalorar con la citología anal a ciegas exclusivamente.

Publicación 3.1

Padilla-España L, Millán Cayetano JF, García Montero P. Detection of Oncogenic Human Papillomavirus Genotypes: A Useful Screening Tool for High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia. Actas Dermosifiliogr. 2015 Dec; 106(10):835-6.

DOI: [10.1016/j.ad.2014.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ad.2014.12.014)



Discusión

6. DISCUSIÓN.

6.1 Tema de investigación.

En la presente tesis se ha profundizado en el estudio de las características de la población susceptible de desarrollar cáncer anal y sus precursores, fundamentalmente la NIAAG. Asimismo, se ha explorado la utilidad de las diferentes herramientas diagnósticas de las que se disponen, actualmente, en nuestro ámbito, para llevar a cabo el cribado.

Este despistaje se fundamenta en la toma de una citología anal, la detección del VPH y finalmente la biopsia guiada por anoscopia de alta resolución.

El uso sistemático de la citología, ya implementado como base del cribado, es bien conocido en otros campos como el cribado de cáncer de cérvix, dónde en los últimos años también se ha experimentado cambios en sus recomendaciones. Recientes estudios han resaltado la menor sensibilidad de la citología anal en su capacidad para identificar HSIL o ASC-H en comparación con la citología cervical¹⁰⁰. Sin embargo, la mayoría de los estudios están centrados en población infectada por VIH, con falta de datos de prevalencia de NIA y valor de las diferentes herramientas diagnósticas en otros grupos poblacionales no inmunodeprimidos^{101,102}.

Desde la publicación del primer algoritmo de cribado displasia anal, se han planteado modificaciones tanto en la estructura del cribado como en las técnicas a utilizar en cada etapa del mismo. El propósito de estas modificaciones es mejorar su sensibilidad y especificidad, y facilitar su aplicación a las poblaciones de mayor riesgo, adaptando este esquema de cribado a la población real atendida en nuestro medio y a los recursos disponibles en cada ámbito sanitario.

A la luz de los resultados de nuestros estudios, donde se evidenció que la citología anal puede infravalorar casos de displasia de alto grado, se pretendió posicionar el papel de la detección y genotipado de VPH en el algoritmo diagnóstico aplicado a diferentes grupos poblacionales, así como comparar sus hallazgos con la biopsia guiada por anoscopia, considerada como prueba de referencia.

La detección del VPH, y más en concreto el genotipado de VPH oncogénicos de alto riesgo puede ser clave en aquellos casos de NIAAG en los que la citología anal no es suficiente, y que pueden ser finalmente recaptados y dirigidos a anoscopia de alta resolución.

El papel del genotipado de VPH en el cribado es controvertido debido a su alta prevalencia, especialmente en grupos de riesgo como la población inmunodeprimida, y en concreto los pacientes infectados por VIH. Recientemente, se evidenció que la ausencia de displasia de alto grado en la citología no era suficiente para descartar NIA de alto grado en la anoscopia y que sólo en el caso de descartar también la presencia de VPH oncogénicos, sería innecesario llevar a cabo anoscopia de alta resolución.¹⁰³ Por ello la detección de VPH sí que puede resultar clave en este tipo de pacientes en los que la citología anal no es capaz de identificar la displasia de alto grado, y así seleccionar específicamente aquellos que se beneficiarían de la anoscopia de alta resolución¹⁰³.

6.2 Discusión global de resultados.

CRIBADO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL EN UNA COHORTE DE PACIENTES ATENDIDOS EN UNA CONSULTA DE INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL: ESTRATEGIA A SEGUIR.

La NIA, como precursor del carcinoma anal, ha aumentado en la última década su incidencia a un ritmo de 2% anual, especialmente a expensas de determinados grupos poblacionales de riesgo, en concreto, pacientes infectados por VIH. Sin embargo, existen otros grupos poblacionales prevalentes en nuestro medio, no inmunodeprimidos, con altas tasas de displasia anal, como aquellos con antecedentes de condilomas peri o endoanales, tal y como se ha constatado en nuestro estudio, y otras neoplasias intraepiteliales de la región anogenital o relaciones receptivas anales. Sin embargo, hoy por hoy se mantiene que los pacientes HSH infectados por VIH representan el grupo poblacional donde el cribado resulta más coste efectivo y donde se centran la mayoría de los trabajos publicados al respecto⁹⁶.

La utilidad del cribado de displasia anal como método de prevención secundaria de cáncer anal, aún permanece controvertida a la espera de ver los resultados de los estudios observacionales llevados a cabo por los principales grupos de trabajo centrados en displasia anal. Gosens KC et al¹⁰¹, proponen como esquema de despistaje el uso de la citología anal, como base fundamental, seguido de la anoscopia de alta resolución¹⁰⁴.

La detección y genotipado del VPH representa un papel aún por determinar en el cribado de NIA. Fundamentalmente debido a la elevada prevalencia de la infección por VPH en los grupos de mayor riesgo¹⁰³. Tradicionalmente el genotipado del VPH se ha empleado en el despistaje de las mujeres con diagnóstico citológico de ASCUS cervical para seleccionar aquellas que se beneficiarían de la colposcopia, pero no está contemplado su

utilidad como tal en el algoritmo de cribado de displasia anal en pacientes infectados por VIH promulgado por el grupo alemán de Esser et al⁹⁷, y menos aún en el cribado dirigido a pacientes no inmunocomprometidos.

A pesar de que en HSH positivos para el VIH con diagnóstico de ASCUS anal se postula que la detección del VPH probablemente no sería útil porque la mayoría de los pacientes estarán infectados por VPH oncogénico, algunos autores han propuesto complementar el cribado de la NIA mediante la detección del VPH en HSH negativos para el VIH en los que la sensibilidad del cribado es menor^{100,103}.

Por otra parte, el papel de la detección del VPH en otros grupos de riesgo, como en mujeres con antecedente de displasia cervical, podría tener más valor por ser menor la prevalencia de infección anal por VPH¹⁰⁴.

Sin embargo, no existen estudios que aglutinen grupos poblacionales diferentes y valoren el papel de las pruebas diagnósticas en su capacidad para la identificación de HSIL en un ámbito poblacional de estas características, y que pudieran ser atendidos de forma rutinaria en una consulta de ITS. Existen grupos de trabajo que postulan que la detección del VPH, como técnica de rutina en el cribado de la NIA, puede tener valor si nos basamos en su valor predictivo negativo. Se afirma que en el paciente en el que no se detecta VPH oncogénico no se encontrará displasia, y por ello en estos pacientes se podría evitar la anoscopia de alta resolución¹⁰³.

Hay estudios que equiparan la sensibilidad y especificidad de la citología anal a la de la cervical, e incluso se ha postulado que es mayor en pacientes con afectación extensa y multifocal, especialmente con más de un cuadrante de la mucosa anal afecto y en los pacientes positivos para el VIH, especialmente si presentan niveles reducidos de CD4¹⁰⁵. Sin embargo, como ocurre en el cérvix, se trata de un cribado de características subóptimas, ya que existen pacientes con NIAAG que no son detectados mediante citología, y por otra parte muchos pacientes sanos son sometidos a AAR de forma innecesaria.

Aunque son varios los trabajos que ponen en duda el papel real de la detección de VPH y su genotipado, así como su valor en términos de sensibilidad y especificidad del cribado de la NIA⁹⁷, tras los hallazgos de nuestros estudios, se podría otorgar un puesto práctico a la detección de VPH. En concreto, la presencia de genotipos de alto riesgo, en aquellos grupos poblacionales de riesgo, no sólo infectados por VIH, en los que la citología resulta normal o ASCUS nos evitaría el infradiagnóstico de NIAAG. Y de forma contraria, en caso de normalidad citológica, o bien, que el grado de displasia sea de bajo grado, en ausencia de genotipos de riesgo, sería planteable evitar someter al paciente a la AAR.

Los pacientes HSH infectados por VIH representan el grupo poblacional principal al que dirigir el cribado de displasia anal. En este grupo se ha descrito una alta tasa de concordancia entre la presencia de genotipos oncogénicos de alto riesgo y el grado de displasia anal^{106,107}. De hecho, en nuestra cohorte de pacientes, hasta en un 88% de los mismos se constató la presencia de al menos un genotipo de alto riesgo, siendo los genotipos 16, 18 y 31 los más prevalentes en nuestra serie, tal y como refleja la literatura¹⁰⁸. En todos los casos de lesiones de alto grado constatadas como NIAAG en la AAR, y clasificados incorrectamente con la citología anal a ciegas, se detectó algún genotipo de alto riesgo de acuerdo al segundo estudio.

Aunque el grado de correlación entre la citología y la biopsia anal es aceptable para lesiones de alto grado en la citología¹⁰⁹, no ocurre lo mismo para las lesiones de bajo grado. Por ello, no se puede asegurar que la sensibilidad de esta herramienta sea suficiente para evitar pérdida de NIAAG.^{106,107} La detección de VPH oncogénicos de alto riesgo en este perfil poblacional puede ser clave para incrementar la sensibilidad longitudinal minimizando el impacto en su especificidad, tal y como ya se ha reflejado en el manejo del cáncer de cérvix^{110,111}.

Los estudios llevados a cabo en esta tesis doctoral nos han permitido comparar la capacidad de las diferentes herramientas diagnósticas de cribado para la clasificación e identificación de NIAAG, concluyendo que la

presencia de 2 o más genotipos oncogénicos de riesgo presenta el mayor índice de correlación con la presencia de NIAAG, con un notable valor de sensibilidad y especificidad de 78,5% y 62,8%, comparado con la citología anal que presenta unos valores de 52,8% y 85,7% respectivamente.

Estos datos nos permiten replantearnos el esquema de cribado basado exclusivamente en la citología anal a ciegas. La posibilidad de que esta prueba infravalore la presencia de NIAAG podría estar condicionada por la necesidad de una curva de aprendizaje, que asegure la optimización de la técnica, pero también por la limitación de la prueba en si misma^{111,112}.

En anteriores estudios ya se ha puesto de manifiesto que la citología anal puede infradiagnosticar casos de displasia anal severa,¹⁰⁰⁻¹⁰³ siendo su sensibilidad, tal y como reflejan otros estudios, inferior a la descrita en la citología cervical (54,9-80%)^{113,115}. Por tanto, la detección de VPH oncogénico de alto riesgo, puede resultar fundamental en estos pacientes.

De acuerdo a nuestros resultados, la AAR del canal anal y consecuentemente la biopsia de lesiones acetoblancas sospechosas, debe llevarse a cabo en todos los casos de displasia citológica de alto grado y en aquellos en los que existan genotipos de alto riesgo, especialmente a partir de dos genotipos oncogénicos, incluso a pesar de una citología anal negativa para displasia anal¹¹⁶.

Aunque en nuestro trabajo se han incluido diferentes grupos poblacionales susceptibles de desarrollar NIA, la mayor parte de los casos de NIAAG infradiagnosticados con la citología eran pacientes infectados por VIH (hasta un 60% de los mismos). Además, un 54,3% de estos pacientes presentaban condilomas endoanales, lo que consolida la idea de que, aunque se trate de lesiones benignas, estas pueden enmascarar NIAAG. Idea similar es propuesta por Kreuter et al, describiendo en su serie 31 casos de NIAAG en 38 biopsias de condilomas acuminados peri-endonales intervenidos en una cohorte de 25 pacientes infectados por el VIH⁹⁷, lo que reafirma que este grupo poblacional se encuentra en la cima de la pirámide poblacional a la que dirigir el cribado¹¹⁷.

Gracias a los resultados de los estudios enmarcados en la presente tesis doctoral, se propone el genotipado de VPH oncogénicos de alto riesgo como un procedimiento diagnóstico clave que complementa el protocolo de cribado. Esto está especialmente dirigido a la identificación de NIIAG y cuando se trata de una población diversa y heterogénea como la atendida en una consulta de ITS. La citología anal sigue representando una herramienta diagnóstica básica, sencilla y específica pero con una sensibilidad insuficiente para identificar todos los casos de NIIAG¹¹⁸. Es por ello, que se presenta como algoritmo de cribado aquel basado en la citología anal a ciegas, pero que se complementa con la detección de genotipos oncogénicos de riesgo para aquellos casos de citología anal negativa, especialmente si se trata de pacientes infectados por VIH, con lesiones condilomatosas peri o endoanales¹¹⁹.

6.3. Discusión por objetivos específicos.

6.3.1. OBJETIVO 1.

GRUPOS POBLACIONALES DE RIESGO A LOS QUE DIRIGIR EL CRIBADO DE DISPLASIA ANAL Y SU ASOCIACIÓN CON OTRAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL Y HÁBITOS SEXUALES.

En un primer estudio se identificaron las características de la población en riesgo de desarrollar NIA a la que se iba a dirigir el procedimiento de cribado de displasia anal, para lo cual se decidió realizar un estudio descriptivo de las características epidemiológicas de los pacientes que son atendidos habitualmente en la consulta de ITS del área de dermatología. Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos que habían sido sometidos al despistaje mediante toma de citología anal a ciegas.

Es un estudio que sirve de partida para conocer la prevalencia de la displasia anal, y más en concreto de HSIL, en nuestro medio. Se constató que no sólo los pacientes HSH infectados por VIH presentan un alto riesgo de desarrollar HSIL, sino también otros grupos poblacionales no infectados por VIH.

A los 347 pacientes incluidos en el estudio se les realizó un cribado de otras ITS y una encuesta de hábitos sexuales mediante un cuestionario sencillo de entender y completar.

No se han llevado a cabo estudios a nivel nacional hasta el momento que analicen los comportamientos, actitudes y hábitos sexuales en un grupo tan diverso de pacientes, así como su asociación a otras ITS. Se trata de un tema controvertido, porque no todos los pacientes acceden a ser encuestados acerca de un tema concerniente a su intimidad, y no toda la información proporcionada por el paciente al respecto puede ser considerada fidedigna.

De acuerdo a lo reseñado en este primer estudio, se pudo concluir que la displasia anal tiene una alta prevalencia en nuestro medio a expensas de

diversos grupos de riesgo, estudiados en nuestra consulta de ITS, pero probablemente está infradiagnosticada, como ya ha sido descrito en la literatura⁸². La condición de infección por VIH unida al subgrupo de HSH se ha asociado a displasia citológica de alto grado, por lo que este dato reafirma que este grupo poblacional sigue representando uno de los principales subgrupos de riesgo al que destinar el programa de cribado de la NIA, tal y como ya indican otros estudios¹³.

Sin embargo, también existen otros grupos poblacionales de riesgo con una alta tasa de prevalencia de displasia anal. Tal y como reflejan nuestros resultados, el 47,5% de la población estudiada por otros factores de riesgo (no infectados por VIH) presentaba algún grado de displasia anal frente al 60,8% del grupo de pacientes infectados por VIH. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, pero resulta clínicamente relevante que en pacientes no infectados por VIH con otros factores de riesgo se objetivara una tasa de alteración citológica tan elevada, probablemente en relación con sus hábitos sexuales de alto riesgo con un 29,8% de pacientes con más de 5 parejas/año.

Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de condilomas peri o endoanales. El 60,2% de los pacientes con verrugas peri o endoanales presentaron algún grado de alteración citológica frente al 45,9% de aquellos sin condilomas. Por tanto, lo que hasta el momento actual se podían considerar exclusivamente lesiones benignas, ahora podríamos plantear que dichas lesiones representarían un posible marcador clínico de displasia anal, como ya planteó Kreuter et al, refiriendo que hasta un 81% de varones HSH infectados por VIH con condilomas anogenitales tenían HSIL frente a ningún caso observado en HSH no infectados por VIH⁹⁶.

Por otro lado se evidenció una relación estadísticamente significativa entre la presencia de displasia anal y la infección por *C. trachomatis*, lo cual se podría justificar debido a un sinergismo entre ambas infecciones, así como la alta especificidad de los criterios de inclusión y a la práctica de hábitos

sexuales de riesgo del grupo de estudio, ya que en el grupo de ausencia de displasia la prevalencia de *C. trachomatis* fue incluso superior (60,7%).

Otros autores como Fuchs et al, han publicado con posterioridad resultados similares, reafirmando que existe una alta tasa de ITS asociadas a la displasia anal, y que están presentes hasta en un 20,7% de pacientes candidatos a cribado de NIA¹²⁰, siendo en la mayoría de las ocasiones asintomáticas. Fuchs et al, afirman que al igual que sucede con nuestra cohorte, la infección por *C. Trachomatis* fue la más frecuente (10,9%), seguida de *N. Gonorrhoeae* (8,9%) y *M. Genitalium* (4,2%). Además el 44,5% de la población estudiada presentaba antecedentes de Sífilis, resultando ser un factor de riesgo para el desarrollo de displasia anal, relación que no hemos encontrado en nuestro estudio. Al igual que se describe en este estudio, la mayoría de las ITS detectadas en este centro de cribado de displasia anal fueron asintomáticas (91%), siendo mayor para la detección de *C. Trachomatis*.

Recientemente se ha postulado, que la infección crónica por VPH también predispone a la adquisición de la infección por VIH, argumentando que las lesiones inducidas por el VPH son friables y representan una disrupción en la integridad de la mucosa anal. Por tanto, la infección por VPH y sus lesiones predisponen también a otras ITS. Schwartz et al ¹²¹ describió que la presencia de *C. Trachomatis* podría actuar no sólo como factor de riesgo para la adquisición de VPH-AR, posiblemente relacionado con una historia de hábitos sexuales de alto riesgo que predisponen asimismo a la adquisición de VPH; sino también como cocarcinógeno en la carcinogénesis inducida por VPH en el proceso de depleción del factor de supresión tumoral p53.

La cuestión más importante en cualquier caso, tal y como recomiendan diferentes estudios, es ser consciente de que no sólo la infección por VPH sino también otras ITS predisponen a la adquisición de VIH, y que por tanto debe ser prioritario la identificación y tratamiento precoz de todas las ITS subclínicas anales como línea estratégica dentro de una intervención

destinada a la reducción de la incidencia de VIH.

Por otra parte, son muchas las expectativas generadas en torno al papel profiláctico e incluso terapéutico de la vacuna tetravalente, y nonavalente más recientemente, frente al VPH en varones. Son cada vez más numerosos los estudios que muestran resultados satisfactorios en cuanto a la eficacia de la vacuna en la prevención del desarrollo de lesiones anogenitales directamente relacionadas con la infección por el VPH en varones, especialmente en el intervalo de edad de 16 a 26 años. Sin embargo, son precisos más estudios a largo plazo, para poder equiparar la eficacia de la vacuna en varones frente a la displasia anal a la ya demostrada en mujeres frente a la displasia cervical¹²².

Las limitaciones de nuestro análisis son las propias de un estudio descriptivo retrospectivo sobre hábitos sexuales, con pérdida de datos y falta de seguimiento uniforme en todos los pacientes. Se trata de una cohorte de pacientes en la que resulta difícil obtener compromiso y concienciación de la repercusión que puede tener la NIA a largo plazo, para asegurar su seguimiento clínico.

Aunque resulta clínicamente interesante saber a qué perfil de población estamos dirigiendo el cribado de NIA en una consulta de ITS, los diferentes grupos poblacionales incluidos en el estudio conforman un grupo heterogéneo. Es una limitación que dificulta la posibilidad de comparar nuestros resultados al resto de los estudios publicados al respecto, ya que la inmensa mayoría de ellos están centrados en población VIH y HSH, considerados hasta el momento el grupo poblacional de mayor riesgo y en el que el cribado resulta más coste efectivo¹²³.

Por tanto, sería necesaria la realización de más estudios que proporcionen resultados extrapolables a la población general y una mayor información acerca de los hábitos sexuales de los pacientes con displasia anal y su posible asociación a otras ITS y que, consecuentemente, proporcionen un mejor enfoque de la prevención primaria y secundaria óptima del cáncer anal.

6.3.2. OBJETIVO 2.

UTILIDAD DE LA DETECCIÓN DEL VPH EN EL CRIBADO DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL EN UNA CONSULTA DE ITS.

En un segundo estudio, se exploró la utilidad de la detección y genotipado de VPH en la práctica clínica real durante el procedimiento de cribado de NIA basado exclusivamente en la citología anal.

Se decidió realizar este tipo de estudio, para comprobar si la presencia de VPH-AR nos permitía detectar casos de HSIL que podían no diagnosticarse inicialmente en una primera citología anal a ciegas.

Se constató que en una primera citología anal se identificaron 6 casos de HSIL, y gracias a la segunda citología se detectaron 17 casos más de HSIL, que de no ser por la detección de los genotipos VPH-AR se hubiesen infravalorado.

A la luz de los resultados obtenidos del segundo estudio, se pudo objetivar que existía asociación entre la presencia de genotipos de VPH de alto riesgo y la displasia de alto grado (moderada/severa) en la segunda citología dirigida, pero no en la primera citología anal a ciegas. Este hallazgo es interpretable desde varios puntos de vista, por un lado, cabe plantear que la alta prevalencia de genotipos oncogénicos en poblaciones de riesgo, como la incluida en nuestro estudio, justifica la presencia de estos VPH-AR incluso en casos de displasias de bajo grado. Desde un punto de vista más crítico, este hecho nos orientó a plantear si la técnica de despistaje basada en la toma de una citología anal a ciegas no era lo suficientemente sensible para detectar aquellos casos de HSIL o bien precisaba de una curva de aprendizaje para optimizar sus resultados.

Aunque se ha descrito que la citología anal puede ser una herramienta útil en el cribado de la NIA en pacientes de riesgo, en concreto en infectados por VIH, también se ha constatado que puede infradiagnosticar casos de displasia severa^{123,124}, siendo su sensibilidad inferior a la descrita en la citología cervical¹²⁵.

De acuerdo con lo publicado por Burgos et al,¹²⁶ que describen un 15% de NIAAG con citologías normales en su cohorte de 1517 citologías a pacientes infectados por VIH y HSH, y asumiendo que una primera citología anal a ciegas puede ser insuficiente, es en estos pacientes donde la detección del VPH pudiera ser realmente útil, ya que aumentaría la sensibilidad del procedimiento.

Por tanto, aquellos casos donde la sospecha clínica de NIA sea alta y la citología anal a ciegas revele ausencia de displasia, o bien esta sea leve o de significado incierto, la presencia de un genotipo de alto riesgo debería orientar a la realización de AAR para toma de biopsia o en su defecto de citología dirigida.

Es por ello, que las últimas corrientes posicionan la detección del VPH como la herramienta más sensible y específica en el despistaje de NIA, pero sin llegar a sustituir el papel de la citología anal¹⁰³.

No se puede concluir que ninguno de los métodos diagnósticos sea superior al otro en términos de sensibilidad y especificidad, ya que éste no fue objetivo de dicho estudio y no se disponía en este momento de la posibilidad de realizar biopsia guiada por AAR, que es la prueba de referencia. Sin embargo, sí se pudo concluir que el uso conjunto de ambas herramientas de cribado nos permitió poner de manifiesto una elevada presencia de displasia anal en pacientes de riesgo atendidos en nuestra área. La detección del VPH nos resultó especialmente útil para rescatar aquellos casos de displasia de alto grado con una primera citología anal a ciegas negativa o de bajo grado, en los que la presencia de un genotipo de alto riesgo nos orientó a realizar una segunda citología.

Por otra parte, la detección del VPH nos permitió seleccionar aquellos casos susceptibles de desarrollar NIA, ya sea por sus antecedentes de VIH o relaciones receptivas anales con ausencia de infección por VPH, que teóricamente podrían beneficiarse de la vacunación, tal y como se ha reflejado en numerosos estudios en la literatura¹²².

Además, la mayor parte de los casos de displasia moderada-severa infradiagnosticados en la primera citología eran VIH, lo cual reafirma que este grupo de riesgo debería ser la principal diana a la que dirigir los programas de despistaje de la NIA¹²⁷.

Las limitaciones de este estudio son las propias de un estudio observacional con falta de seguimiento de aquellos pacientes con displasia de bajo grado o significado incierto con genotipo de bajo riesgo, a los que no se les realizó una segunda citología dirigida consecutiva por limitaciones de la práctica clínica habitual.

6.3.3. OBJETIVO 3.

EFFECTIVIDAD DE LA DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO FRENTE A LA CITOLOGÍA EN LA IDENTIFICACIÓN DE NEOPLASIA INTRAPITELIAL ANAL DE ALTO GRADO.

En este tercer y último estudio, se analizó de forma global la efectividad real en la práctica clínica de la detección y genotipado del VPH, posicionando su valor en la identificación de casos de NIAAG. Se compararon los hallazgos microbiológicos con los citológicos e histológicos gracias a los datos proporcionados por la biopsia guiada por AAR, esta última considerada la prueba de referencia. Este estudio se plantea ante la discordancia encontrada entre el genotipado y la citología anal en el segundo estudio y gracias a la posibilidad de realizar biopsia guiada por AAR de forma ambulatoria en la consulta de ITS.

Hasta ahora, se trata del primer estudio que analiza, en términos de sensibilidad y especificidad, las diferentes pruebas de cribado de NIA en un grupo poblacional tan diverso atendido en una consulta rutinaria de ITS, y que incluye no sólo pacientes HSH infectados por el VIH.

Gracias a los resultados obtenidos en este estudio y de acuerdo a lo descrito por otros grupos de trabajo, se podría concluir que existe una elevada tasa de concordancia entre la presencia de múltiples genotipos oncogénicos de VPH y la presencia de displasia de alto grado en grupos de riesgo como es la población VIH fundamentalmente^{106,107}.

En nuestro estudio se constató la presencia de al menos un genotipo de riesgo en el 88% de los pacientes, siendo el genotipo VPH31 el más frecuente, a diferencia de lo que describe la literatura con un predominio del genotipo 16 y lo que se objetivó en el primer estudio³¹. En el 100% de los casos de NIAAG que fueron mal clasificados con la citología anal a ciegas en displasia de bajo grado se detectó al menos un VPH-AR.

Asimismo se objetivó que aunque existe una aceptable correlación de la citología anal y la biopsia anal para los casos de HSIL, la sensibilidad de esta herramienta diagnóstica no es suficientemente elevada en la identificación de NIAAG de forma global^{102,109}. Es en estos casos donde la detección de VPH oncogénicos de alto riesgo puede resultar una herramienta complementaria en el cribado basado en la citología, que incremente la sensibilidad longitudinal minimizando el impacto en su especificidad, tal y como ya se ha reflejado en el manejo del cáncer de cérvix^{110,111}.

Como fortaleza de este estudio, cabe destacar que se plantea por primera vez si el número de genotipos oncogénicos del VPH presentes en el canal anal de un paciente predice de forma más sensible y específica la presencia de NIAAG, en comparación con los resultados de su citología anal. Se objetivó que la presencia de dos o más genotipos VPH de alto riesgo presentan el mayor índice de correlación con unos notables valores de sensibilidad y especificidad (78,5%, 62,5%) mientras que la presencia de al menos un genotipo oncogénico presentó una sensibilidad de hasta el 87,5%, en detrimento de su especificidad (25%).

A pesar de que la población estudiada era diversa, la prevalencia de VPH seguía siendo considerable; un 82% de los pacientes con al menos un genotipo de VPH-AR, lo cual justificaría esa elevada sensibilidad a expensas de su baja especificidad.

Un reciente estudio realizado por Hidalgo et al¹⁰³, describe resultados similares en términos de sensibilidad para la citología anal y el genotipado del VPH (88% vs 75,7% respectivamente) pero a diferencia del nuestro, lo desarrolla exclusivamente en una cohorte de pacientes HSH infectados por VIH.

En cuanto al índice de correlación entre las diferentes pruebas de forma global, en nuestro estudio fue débil tanto para la citología (k:0,3) como para la presencia de al menos un genotipo de VPH-AR (k: 0,1), al igual que reflejan los datos descritos para cohortes constituidas exclusivamente

por pacientes infectados por VIH. Por tanto, no se puede concluir que ninguna de las dos pruebas sea superior a la otra en términos de correlación con la histología.

Tanto Hidalgo-Tenorio et al, como nosotros nos reafirmamos en que es la combinación de ambos test, citología anal y genotipado del VPH lo que nos permitiría descartar del cribado con más confianza aquellos pacientes con resultados negativos para ambas pruebas¹⁰³.

Con toda esta información es preciso replantear si la técnica de despistaje basada exclusivamente en la toma de una citología anal a ciegas es lo suficientemente sensible para detectar todos los casos de NIAAG o precisa de una curva de aprendizaje para optimizar sus resultados, ya que su reproducibilidad es variable y depende de muchos factores externos, entre otros las peculiaridades anatómicas del canal anal^{111,112}.

A pesar de que muchas corrientes posicionan la citología anal como la herramienta básica en el cribado de la NIA en pacientes de riesgo, en concreto VIH, también se ha constatado que puede infradiagnosticar casos de displasia severa, y así lo hemos objetivado en nuestros estudios^{100,103}, siendo su sensibilidad de 52,8% para la correcta clasificación como NIAAG^{113,114}.

En aquellos casos donde la sospecha clínica de NIAAG sea alta y la citología anal a ciegas revele ausencia de displasia o bien esta sea leve o de significado incierto, la presencia de 2 genotipos de alto riesgo debería orientar a la realización de una biopsia dirigida por anoscopia de alta resolución. Asimismo, aquellos pacientes con normalidad citológica y negatividad para la presencia del VPH no tendrían que ser sometidos a AAR¹¹⁶. Por tanto, se puede presentar el genotipado de VPH como una herramienta de cribado clave y útil para la correcta clasificación de NIAAG¹²⁹. Aunque la citología anal sigue siendo una prueba útil y específica, su sensibilidad es insuficiente para identificar todos los casos de NIAAG¹¹⁷. Por ello, se propone como algoritmo de cribado aquel que contempla como procedimiento diagnóstico inicial la toma de una citología anal a ciegas y

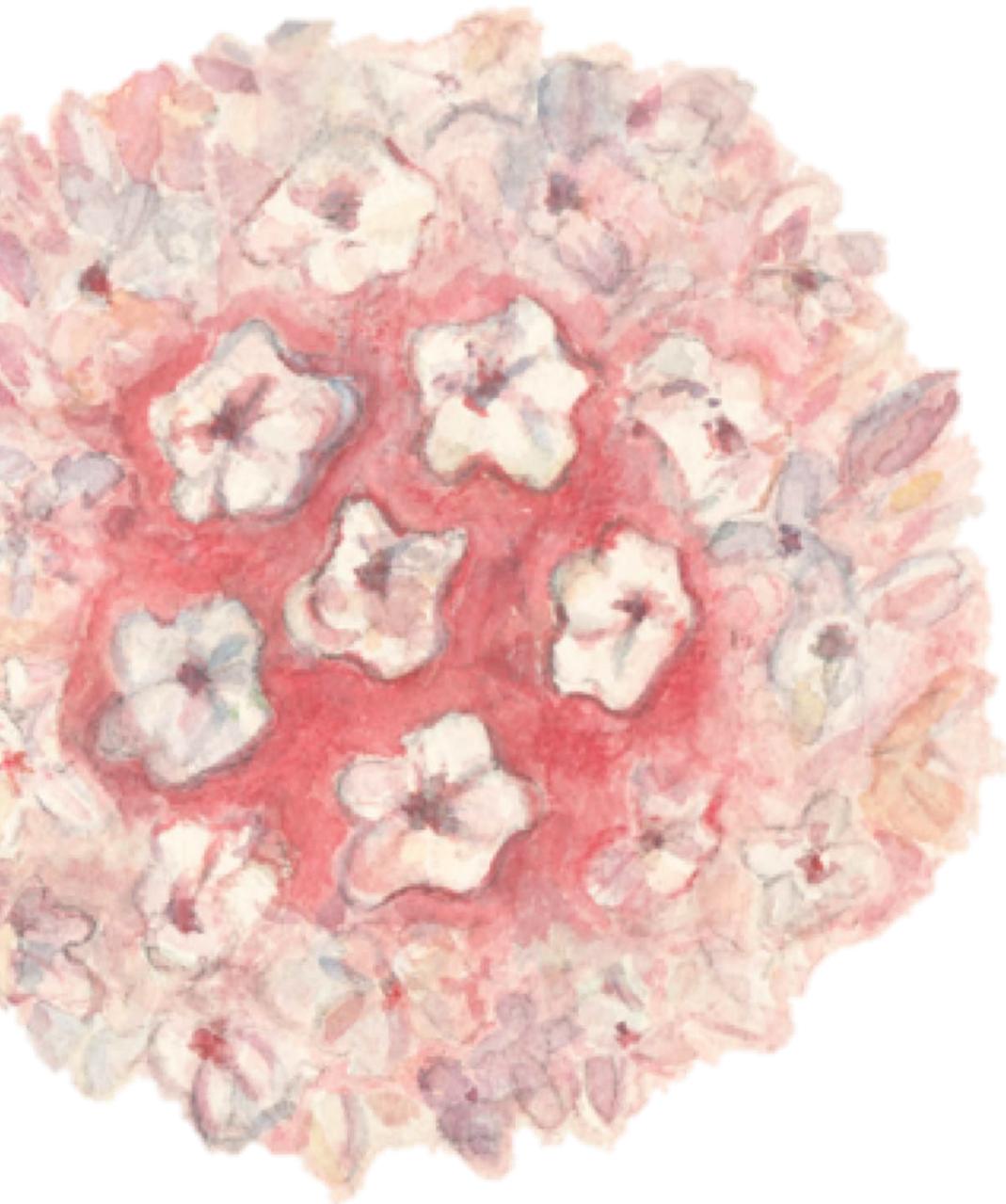
llevar a cabo la detección de genotipos oncogénicos de riesgo en aquellos casos de normalidad citológica o displasia de bajo grado, especialmente si se trata de pacientes infectados por VIH^{118,119}.

Con todo ello, se pretende acercar un esquema de trabajo práctico a la rutina diaria y aplicable a aquellos pacientes que reúnan al menos un factor de riesgo para desarrollar displasia anal: inmunosupresión, condilomas peri o endoanales, otras neoplasias del area anogenital y relaciones receptivas anales independientemente de su género y que pueden ser atendidos de forma habitual en cualquier consulta de ITS¹³⁰.

La anoscopia de alta resolución, no es un recurso accesible a todas aquellas especialidades médicas y quirúrgicas cercanas al campo de las ITS, por tanto si se ha de restringir los casos que deben someterse a anoscopia de alta resolución¹²⁸. al menos, debemos contar con una red de pruebas de diagnóstico fiable que de forma combinada nos permitan identificar los casos de displasia anal de alto grado y excluir aquellos casos libres de enfermedad con la máxima confianza posible.

Las limitaciones de nuestro estudio son las propias de un estudio descriptivo con falta de seguimiento de los pacientes con genotipo de bajo riesgo o displasias de bajo grado en la citología que no se realizaron anoscopia de alta resolución, motivo por el cual, se prevé recaptar estos pacientes en futuros estudios y reevaluar los resultados de concordancia obtenidos. Además, al tratarse de un estudio retrospectivo no ha sido posible obtener datos de reproducibilidad de ambas técnicas, pudiendo ser variable tanto en la citología anal como en el genotipado, especialmente en el caso de infecciones múltiples por VPH.

Serían precisos futuros estudios de coste eficacia que comparen los diferentes procedimientos diagnósticos empleados en el cribado de la NIA y que se contemplen no sólo en población VIH, sino también en otros grupos de riesgo de desarrollar NIA.



Perspectivas

7.1 PERSPECTIVAS.

El trabajo realizado en esta tesis pretende poner de manifiesto la utilidad del cribado de displasia anal mediante diferentes procedimientos, en concreto la efectividad de la detección del VPH y su genotipado en la identificación de aquellos casos de displasia de alto grado que podría beneficiarse de un seguimiento anoscópico de alta resolución.

La toma de citología anal a ciegas y la detección de VPH son herramientas sencillas y reproducibles, lo que facilita su implementación en la rutina clínica de una consulta de ITS.

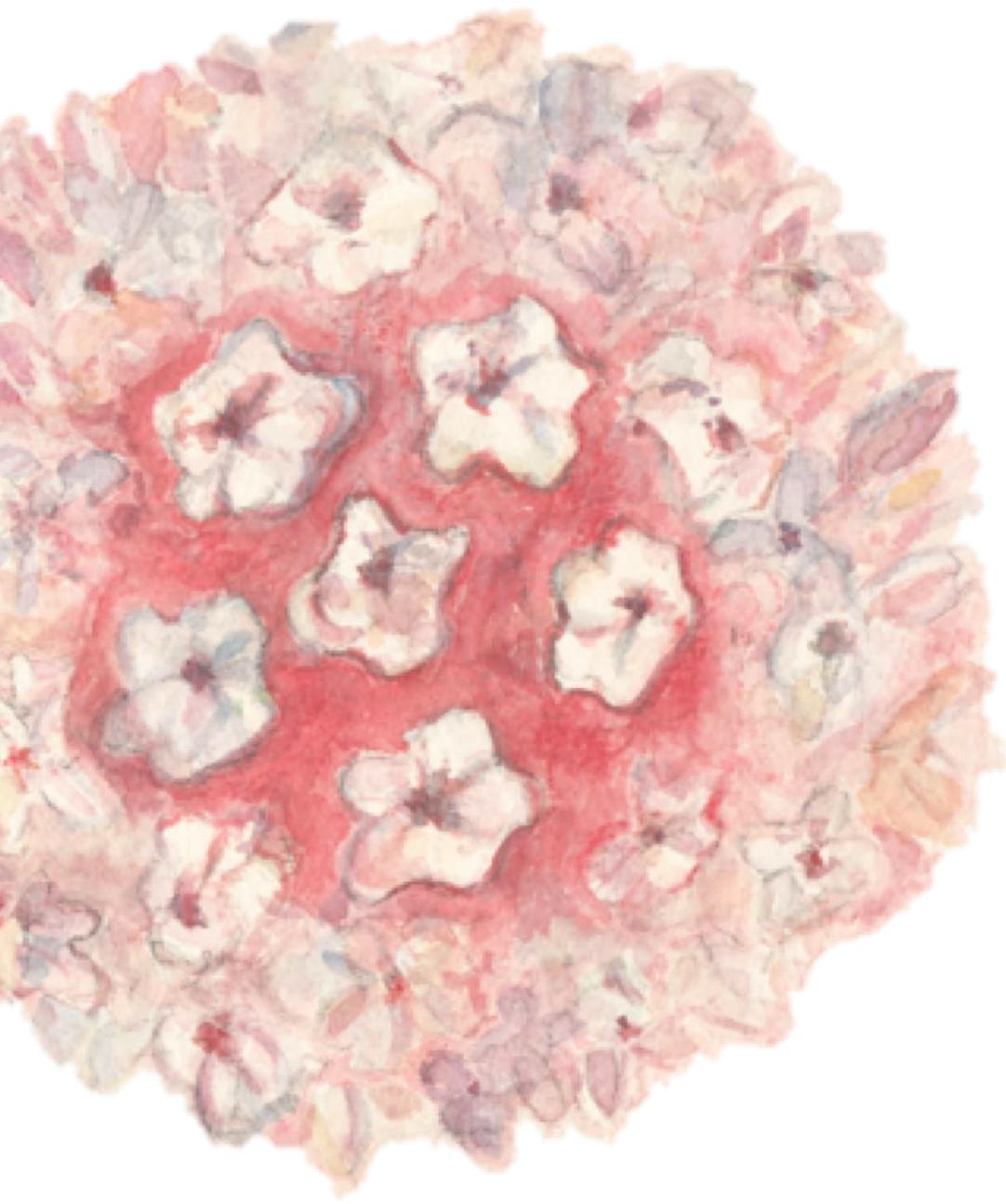
Sin embargo, la anoscopia de alta resolución que permite una exploración minuciosa y exhaustiva del canal anal requiere destreza, recursos y una curva de aprendizaje que a priori puede dificultar su accesibilidad y desarrollo.

Por todo ello, hemos querido diseñar un algoritmo de cribado sólido que se sustente en pruebas sencillas y accesibles y así seleccionar mejor aquellos pacientes candidatos a anoscopia de alta resolución.

Para profundizar en este campo es imprescindible que los especialistas en ITS, tomen conciencia de la importancia de realizar el cribado de displasia anal en su rutina habitual. Para ello, se prevé realizar cursos y campañas de difusión en este entorno.

Asimismo, será preciso realizar estudios a largo plazo que permitan establecer de forma más fidedigna la evolución y progresión de la NIAAG a formas invasivas de cáncer anal en pacientes no infectados por VIH y otros grupos poblacionales inmunocompetentes pero con factores de riesgo.

Por tanto, se prevé realizar estudios no sólo observacionales, sino ensayos clínicos aleatorizados que nos permitan valorar adecuadamente, en términos de sensibilidad y especificidad, las diferentes pruebas diagnósticas y la rentabilidad de las mismas.



Conclusiones

8.CONCLUSIONES.

A continuación se detallan las conclusiones que se derivan de los diferentes estudios realizados en el marco de la presente tesis doctoral:

OBJETIVO 1

- La displasia anal tiene una alta prevalencia en los grupos de riesgo atendidos en nuestro ámbito, pero está infradiagnosticada.
- La condición de infección por VIH en HSH representa uno de los principales subgrupos de riesgo al que destinar el programa de cribado de la NIA.
- Los pacientes con condilomas peri o endoanales, constituyen un grupo de riesgo con una alta prevalencia de displasia anal, independientemente de su condición de VIH.
- Existen una alta tasa de asociación entre la presencia de displasia anal y otras infecciones de transmisión sexual, en concreto la infección por *Chlamydia trachomatis*.
- El procedimiento de cribado de displasia anal basado en la citología anal a ciegas y la detección de VPH es sencillo, reproducible e implementable en la rutina de una consulta de ITS.

OBJETIVO 2

- La citología anal a ciegas como test de cribado es insuficiente para identificar todos los casos de displasia anal de alto grado en nuestro ámbito.
- La detección del VPH resulta útil en la identificación de displasia anal de alto grado.
- La mayor parte de los casos de displasia de alto grado infradiagnosticados con la citología son VIH, lo cual reafirma que este grupo de riesgo debe ser la principal diana a la que dirigir los programas de despistaje de la NIA.

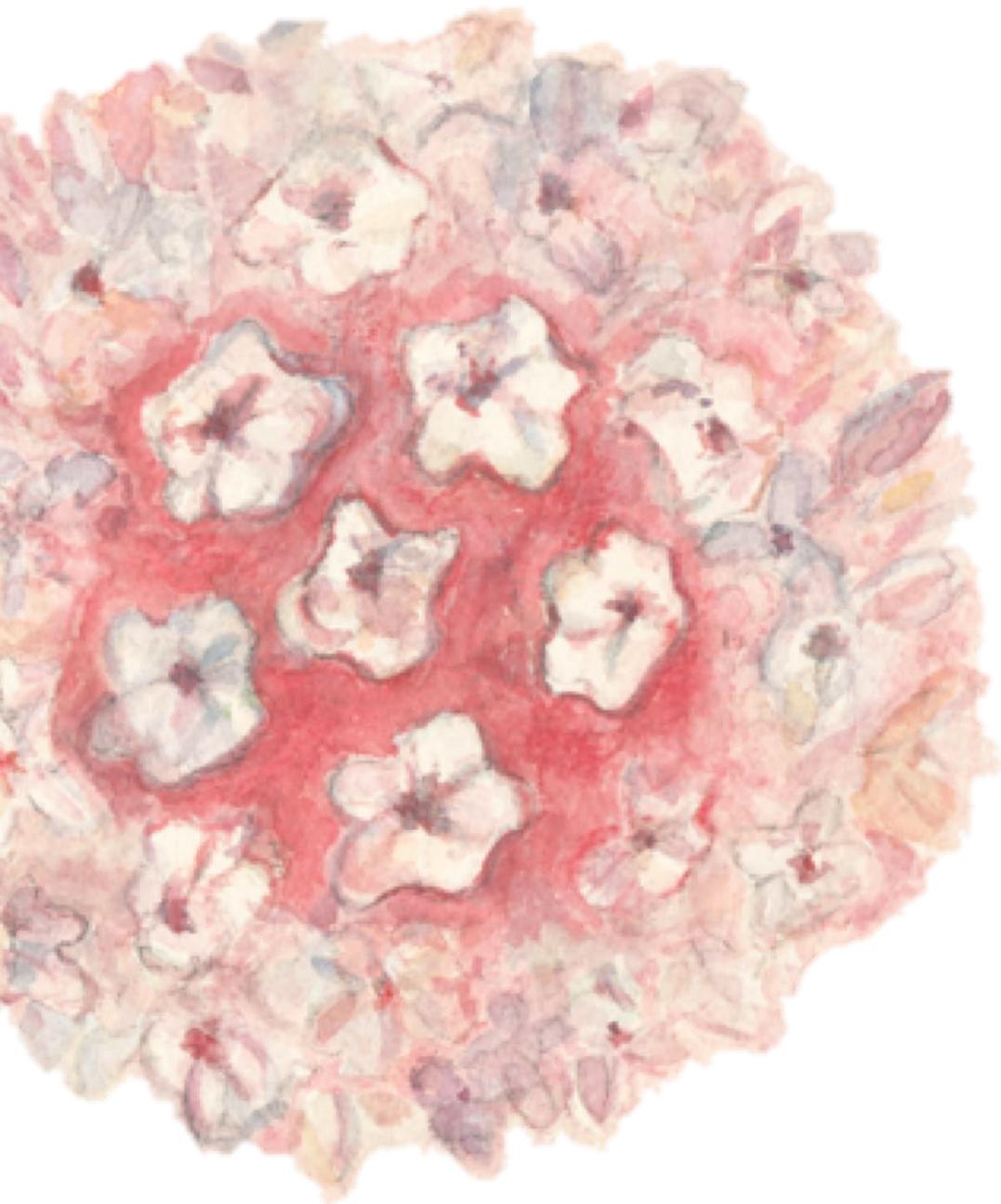
OBJETIVO 3

- El genotipado del VPH representa una herramienta de cribado clave para la correcta identificación de NIAAG.
- La presencia de dos o más genotipos VPH de alto riesgo presentan el mayor índice de correlación con la biopsia anal, con unos notables valores de sensibilidad y especificidad, equiparables a los de la citología anal.
- El algoritmo de cribado debe basarse en la toma de una citología anal y complementarse mediante la detección de VPH-AR para aumentar su sensibilidad en la identificación de NIAAG.
- Los pacientes con una citología anal dentro de la normalidad y con la detección negativa para el VPH quedarían excluidos de la necesidad de realizar la AAR.

GLOBAL

La NIA se trata de una entidad precursora del desarrollo del cáncer anal con una alta prevalencia en el ámbito de una consulta de ITS, no sólo a expensas de los pacientes infectados por el VIH sino también de aquellos con antecedentes de condilomas peri o endoanales.

La detección y genotipado del VPH resulta clave en la identificación de NIAAG como método de cribado complementario a la citología anal.



Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(19):1350-8.
2. Myerson RJ, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on carcinoma of the anus. *Cancer.* 1997;80(4):805-15.
3. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, Madoff RD. Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes. *Cancer.* 1999;85(8):1686-93.
4. Gordon PH. Current status--perianal and anal canal neoplasms. *Dis Colon Rectum.* 1990;33(9):799-808.
5. Parés D, Mullerat J, Pera M. [Anal intraepithelial neoplasia]. *Med Clin (Barc).* 2006;127(19):749-55.
6. Frisch M. On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull.* 2002;49(3):194-209.
7. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/42-51.
8. Fenger C, Nielsen VT. Precancerous changes in the anal canal epithelium in resection specimens. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A.* 1986;94(1):63-9
9. Henquet CJ. Anogenital malignancies and pre-malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(8):885-95.
10. Hernandez J, Elahi A, Siegel E, Coppola D, Riggs B, Shibata D. HPV L1 capsid protein detection and progression of anal squamous neoplasia.

Am J Clin Pathol. 2011;135(3):436-41.

11. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg. 2005;92(9):1133-6.

12. Northfelt DW, Swift PS, Palefsky JM. Anal neoplasia. Pathogenesis, diagnosis, and management. Hematol Oncol Clin North Am. 1996;10(5):1177-87.

13. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, Botts R, et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998;17(4):314-9.

14. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N, Berry JM, Darragh TM. High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. AIDS. 1998;12(5):495-503.

15. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intraepithelial neoplasia. ANZ J Surg. 2006;76(8):715-7

16. Gautier M, Brochard C, Lion A, Henno S, Mallet AL, Bodere A et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia: Progression to invasive cancer is not a certainty. Dig Liver Dis. 2016;48(7):806-11

17. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nat Rev Cancer. 2010;10(8):550-60.

18. Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. Dis Colon Rectum. 2006;49(1):36-40.

19. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK, Kuypers J, Daling JR, Hawes SE, et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. AIDS.

1995;9(11):1255-62.

20. Palefsky JM, Holly EA, Efirdc JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *AIDS*. 2005;19(13):1407-14.

21. 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*. 2015 ;19(3 Suppl 1):S27-42.

22. Melbye M, Rabkin C, Frisch M, Biggar RJ. Changing patterns of anal cancer incidence in the United States, 1940-1989. *Am J Epidemiol*. 1994;139(8):772-80.

23. Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer*. 2004;101(2):281-8.

24. Fagan SP, Bellows CF, Albo D, Rodriguez-Barradas M, Feanny M, Awad SS, et al. Length of human immunodeficiency virus disease and not immune status is a risk factor for development of anal carcinoma. *Am J Surg*. 2005;190(5):732-5.

25. Cress RD, Holly EA. Incidence of anal cancer in California: increased incidence among men in San Francisco, 1973-1999. *Prev Med*. 2003;36(5):555-60.

26. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1500-10.

27. Kline RJ, Spencer RJ, Harrison EG. Carcinoma associated with fistula-in-ano. *Arch Surg*. 1964;89:989-94.

28. Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(22):1726-31.

29. Frisch M, Johansen C. Anal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer*. 2000;83(1):89-90.
30. Frisch M, Olsen JH, Bautz A, Melbye M. Benign anal lesions and the risk of anal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331(5):300-2.
31. Varnai AD, Bollmann M, Griefingholt H, Speich N, Schmitt C, Bollmann R, et al. HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21(2):135-42.
32. Palefsky J. Human papillomavirus and anal neoplasia. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008;5(2):78-85.
33. Bernardi MP, Ngan SY, Michael M, Lynch AC, Heriot AG, Ramsay RG, et al. Molecular biology of anal squamous cell carcinoma: implications for future research and clinical intervention. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):e611-21.
34. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27.
35. Ong JJ, Temple-Smith M, Chen M, Walker S, Grulich A, Hoy J et al. Why are we not screening for anal cancer routinely - HIV physicians' perspectives on anal cancer and its screening in HIV-positive men who have sex with men: a qualitative study. *BMC Public Health*. 2015;15(31):67.
36. Songock WK, Kim SM, Bodily JM. The human papillomavirus E7 oncoprotein as a regulator of transcription. *Virus Res*. 2017;231:56-75.
37. Nyitray A, Nielson CM, Harris RB, Flores R, Abrahamsen M, Dunne EF, et al. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis*. 2008;197(12):1676-84.
38. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 8):S849-55

39. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338(7):423-8.
40. Doorbar J. Model systems of human papillomavirus-associated disease. *J Pathol.* 2016;238(2):166-79.
41. Sobhani I, Vuagnat A, Walker F, Vissuzaine C, Mirin B, Hervatin F, et al. Prevalence of high-grade dysplasia and cancer in the anal canal in human papillomavirus-infected individuals. *Gastroenterology.* 2001;120(4):857-66.
42. Palefsky J. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med.* 2007;15(4):130-3.
43. Maniar KP, Nayar R. HPV-related squamous neoplasia of the lower anogenital tract: an update and review of recent guidelines. *Adv Anat Pathol.* 2014;21(5):341-58.
44. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health.* 2010;46(4 Suppl):S20-6.
45. Godfrey C, Firnhaber CS, D'Souza G, Heard I. Anal dysplasia in HIV-infected women: a commentary on the field. *Int J STD AIDS.* 2017;28(6):543-9
46. Cronin B, Bregar A, Luis C, Schechter S, Disilvestro P, Pisharodi L et al. Evaluation of anal cytology and dysplasia in women with a history of lower genital tract dysplasia and malignancy. *Gynecol Oncol.* 2016;141(3):492-6.
47. Peters RK, Mack TM, Bernstein L. Parallels in the epidemiology of selected anogenital carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 1984;72(3):609-15.
48. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Buchbinder S, Cohen D, Colfax G, et al. Age-Specific prevalence of anal human papillomavirus infection in HIV-negative sexually active men who have sex with men: the EXPLORE study. *J Infect Dis.* 2004;190(12):2070-6.

49. Frazer IH, Medley G, Crapper RM, Brown TC, Mackay IR. Association between anorectal dysplasia, human papillomavirus, and human immunodeficiency virus infection in homosexual men. *Lancet*. 1986;2(8508):657-60.

50. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV- infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med*. 2003;138(6):453-9.

51. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med*. 1987;317(16):973-7.

52. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer*. 1986;58(3):611-6.

53. Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(8):597-604

54. Wieland U, Hellmich M, Wetendorf J, Potthoff A, Höfler D, Swoboda J, et al. Smoking and anal high-risk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. *Int J Med Microbiol*. 2015;305(7):689-96

55. Diamond C, Taylor TH, Aboumrad T, Bringman D, Anton-Culver H. Increased incidence of squamous cell anal cancer among men with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis*. 2005;32(5):314-20.

56. Kiviat N, Rompalo A, Bowden R, Galloway D, Holmes KK, Corey L, et al. Anal human papillomavirus infection among human immunodeficiency virus-seropositive and - seronegative men. *J Infect Dis*. 1990;162(2):358-61

57. Caussy D, Goedert JJ, Palefsky J, Gonzales J, Rabkin CS, DiGioia

RA, et al. Interaction of human immunodeficiency and papilloma viruses: association with anal epithelial abnormality in homosexual men. *Int J Cancer*. 1990;46(2):214-9.

58. Melbye M, Coté TR, Kessler L, Gail M, Biggar RJ. High incidence of anal cancer among AIDS patients. The AIDS/Cancer Working Group. *Lancet*. 1994;343(8898):636-9.

59. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM, Moorman AC, Tong TC, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med*. 2008;148(10):728-36.

60. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, Virgo P, McNeel TS, Scoppa SM, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*. 2006;20(12):1645-54.

61. D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;48(4):491-9.

62. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV, et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS*. 2009;23(1):41-50.

63. Scott H, Khoury J, Moore BA, Weissman S. Routine anal cytology screening for anal squamous intraepithelial lesions in an urban HIV clinic. *Sex Transm Dis*. 2008;35(2):197-202.

64. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis*. 1998;177(2):361-7.

65. Chiao EY, Krown SE, Stier EA, Schrag D. A population-based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer

in relation to the HIV epidemic. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40(4):451-5.

66. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ, Group A-CMRS. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA.* 2001;285(13):1736-45.

67. Haga T, Kim SH, Jensen RH, Darragh T, Palefsky JM. Detection of genetic changes in anal intraepithelial neoplasia (AIN) of HIV-positive and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26(3):256-62.

68. Ryan DP, Mayer RJ. Anal carcinoma: histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr Opin Oncol.* 2000;12(4):345-52.

69. Robb BW, Mutch MG. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Clin Colon Rectal Surg.* 2006;19(2):54-60.

70. Berry JM, Palefsky JM, Welton ML. Anal cancer and its precursors in HIV-positive patients: perspectives and management. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004;13(2):355-73.

71. Cleary RK, Schaldenbrand JD, Fowler JJ, Schuler JM, Lampman RM. Perianal Bowen's disease and anal intraepithelial neoplasia: review of the literature. *Dis Colon Rectum.* 1999;42(7):945-51

72. Rüdlinger R, Buchmann P. HPV 16-positive bowenoid papulosis and squamous-cell carcinoma of the anus in an HIV-positive man. *Dis Colon Rectum.* 1989;32(12):1042-5.

73. Degener AM, Laino L, Pierangeli A, Accappaticcio G, Innocenzi D, Pala S. Human papillomavirus-32-positive extragenital Bowenoid papulosis (BP) in a HIV patient with typical genital BP localization. *Sex Transm Dis.* 2004;31(10):619-22.

74. Tayal S, Shaban F, Dasgupta K, Tabaqchali MA. A case of syphilitic anal condylomata lata mimicking malignancy. *Int J Surg Case Rep.* 2015;17:69-71.

75. Pitts MK, Fox C, Willis J, Anderson J. What do gay men know about human papillomavirus? Australian gay men's knowledge and experience of anal cancer screening and human papillomavirus. *Sex Transm Dis.* 2007;34(3):170-3.

76. Mathews C, Caperna J, Cachay ER, Cosman B. Early impact and performance characteristics of an established anal dysplasia screening program: program evaluation considerations. *Open AIDS J.* 2007;1:11-20.

77. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(8):919-28.

78. Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(7):538-46.

79. Fox PA, Seet JE, Stebbing J, Francis N, Barton SE, Strauss S, et al. The value of anal cytology and human papillomavirus typing in the detection of anal intraepithelial neoplasia: a review of cases from an anoscopy clinic. *Sex Transm Infect.* 2005;81(2):142-6.

80. Vajdic CM, Anderson JS, Hillman RJ, Medley G, Grulich AE. Blind sampling is superior to anoscope guided sampling for screening for anal intraepithelial neoplasia. *Sex Transm Infect.* 2005;81(5):415-8.

81. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS.* 2010;24(9):1307-13.

82. Cranston RD, Hart SD, Gornbein JA, Hirschowitz SL, Cortina G, Moe AA. The prevalence, and predictive value, of abnormal anal cytology to diagnose anal dysplasia in a population of HIV-positive men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 2007;18(2):77-80.

83. Massad LS, Evans CT, Strickler HD, Burk RD, Watts DH, Cashin L, et al. Outcome after negative colposcopy among human immunodeficiency virus-infected women with borderline cytologic abnormalities. *Obstet*

Gynecol. 2005;106(3):525-32.

84. Anderson JR, Paramsothy P, Heilig C, Jamieson DJ, Shah K, Duerr A, et al. Accuracy of Papanicolaou test among HIV-infected women. Clin Infect Dis. 2006;42(4):562-8.

85. Bulletins--Gynecology ACoP. ACOG Practice Bulletin No. 117: Gynecologic care for women with human immunodeficiency virus. Obstet Gynecol. 2010;116(6):1492-509.

86. Goldie SJ, Weinstein MC, Kuntz KM, Freedberg KA. The costs, clinical benefits, and cost-effectiveness of screening for cervical cancer in HIV-infected women. Ann Intern Med. 1999;130(2):97-107.

87. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 2002;35(9):1127-34.

88. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong PV. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Dis Colon Rectum. 2009;52(2):239-47.

89. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Berry JM, Jay N, Darragh TM. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997;14(5):415-22.

90. Mathews WC, Sitapati A, Caperna JC, Barber RE, Tugend A, Go U. Measurement characteristics of anal cytology, histopathology, and high-resolution anoscopic visual impression in an anal dysplasia screening program. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;37(5):1610-5.

91. Arain S, Walts AE, Thomas P, Bose S. The Anal Pap Smear: Cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. Cytojournal. 2005;2(1):4.

92. Nathan M, Singh N, Garrett N, Hickey N, Prevost T, Sheaff M.

Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *AIDS*. 2010;24(3):373-9.

93. Nahas CS, da Silva Filho EV, Segurado AA, Genevcius RF, Gerhard R, Gutierrez EB, et al. Screening anal dysplasia in HIV-infected patients: is there an agreement between anal pap smear and high-resolution anoscopy-guided biopsy? *Dis Colon Rectum*. 2009;52(11):1854-60.

94. Drobacheff C, Dupont P, Mougin C, Bourezane Y, Challier B, Fantoli M, et al. Anal human papillomavirus DNA screening by Hybrid Capture II in human immunodeficiency virus- positive patients with or without anal intercourse. *Eur J Dermatol*. 2003;13(4):367-71.

95. Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2375-83.

96. Kreuter A, Siorokos C, Oellig F, Silling S, Pfister H, Wieland U. High-grade Dysplasia in Anogenital Warts of HIV-Positive Men. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1225-30.

97. Esser S, Kreuter A, Oette M, Gengelmaier A, Mosthaf F, Sautter-Bihl ML et al. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(12):1302-19.

98. Tinmouth J, Raboud J, Ali M, Malloch L, Su D, Sano M, et al. The psychological impact of being screened for anal cancer in HIV-infected men who have sex with men. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(3):352-9.

99. Swedish KA, Lee EQ, Goldstone SE. The changing picture of high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men: the effects of 10 years of experience performing high-resolution anoscopy. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(8):1003-7.

100. Panther LA, Wagner K, Proper J, Fugelso DK, Chatis PA, Weeden W, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men:

inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1490-2.

101. Goldstone SE, Kawalek AZ, Goldstone RN, Goldstone AB. Hybrid Capture II detection of oncogenic human papillomavirus: a useful tool when evaluating men who have sex with men with atypical squamous cells of undetermined significance on anal cytology. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(7):1130-6.

102. Ruanpeng D, Chariyalertsak S, Kaewpoowat Q, Supindham T, Settakorn J, Sukpank et al. Cytological Anal Squamous Intraepithelial Lesions Associated with Anal High-Risk Human Papillomavirus Infections among Men Who Have Sex with Men in Northern Thailand. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156280.

103. Hidalgo-Tenorio C, Rivero-Rodriguez M, Gil-Angueta C, Esquivias J, López-Castro R, Ramírez-Taboada J 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. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123590.doi:10.1371/journal.pone.0123590. Erratum in: *PLoS One*. 2015;10(5):e0128165.

104. Gosens KC, Richel O, Prins JM. Human papillomavirus as a cause of anal cancer and the role of screening. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;30(1):87-92.

105. Cachay ER, Agmas W, Mathews WC. Relative accuracy of cervical and anal cytology for detection of high grade lesions by colposcope guided biopsy: a cut-point meta-analytic comparison. *PLoS One*. 2012;7(7):e38956.

107. Gaisa M, Sigel K, Hand J, Goldstone S. High rates of anal dysplasia in HIV- infected men who have sex with men, women, and heterosexual men. *AIDS*. 2014;28(2):215-22.

108. Grant EJ, Javier JT, Kelley PA, Oliveri TL, Lopez LA. An approach to managing HPV-associated anal dysplasia. *JAAPA*. 2013;26(8):62–3.
109. Repiso-Jiménez JB, Frieyro-Elicegui M, Padilla-España L, Palma-Carazo F, de la Torre Lima J, Rivas-Ruiz F. Anal intraepithelial neoplasia in a sexually transmitted diseases outpatient clinic: correlation with cytological screening. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(5):658-61.
110. Donà MG, Benevolo M, Vocaturo A, Palamara G, Latini A, Giglio A, et al. Anal cytological abnormalities and epidemiological correlates among men who have sex with men at risk for HIV-1 infection. *BMC Cancer*. 2012;16(12):476.
111. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, Constantinidis T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One*. 2015;10(3):3–10.
112. Ibáñez, Autonell J, Sardà M, Crespo N, Pique P, Pascual A, et al. Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test. *BMC Cancer*. 2014;14:574.
113. Etienney I, Vuong S, Si-Mohamed A, Fléjou JF, Atienza P, Bauer P, Cytological Diaconesses Group. Value of cytologic Papanicolaou smears and polymerase chain reaction screening for human papillomavirus DNA in detecting anal intraepithelial neoplasia: comparison with histology of a surgical sample. *Cancer*. 2012;118(24):6031–8.
114. Roberts JM, Thurloe JK. Comparison of the performance of anal cytology and cervical cytology as screening test. *Sex Health*. 2012;9(6):568–73.
115. Gilani SM, Tashjian R, Fathallah L. Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by

humanpapillomavirus(HPV) DNAtesting. ArchGynecol Obstet. 2014;289(3):645–8.

116. Moreau F, Fetouchi R, Micalessi I, Brejeon V, Bacon N, Jannes G, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus by real-time PCR assay. J Clin Virol. 2013;56(3):244–9.

117. Cheng SH, Wang CC, Chang SL, Chu FY, Hsueh YM. Oncogenic human papilloma- virus is not helpful for cytology screening of the precursor lesions of anal cancers in Taiwanese men who are infected with human immunodeficiency virus. Int J Clin Oncol. 2015;20:943–51.

118. Pimenoff VN, Félez-Sánchez M, Tous S, Clavero O, Godínez JM, Klaustermeier J, et al. Disagreement in high-grade/low-grade intraepithelial neoplasia andhigh-risk/low-risk HPV infection: clinical implications for anal cancer pre- cursor lesions in HIV-positive and HIV-negative MSM. Clin Microbiol Infect. 2015;21(6):605.

119. Zhou F, Pulinthanathu R, Elgert P, Cangiarella J, Simsir A. Sensitivity of high- risk HPV Hybrid Capture II (hrHPV HC2) test using SurePath(TM) specimens in the prediction of cervical high-grade squamous lesions. Diagn Cytopathol. 2015;43(5):381–7.

120. Fuchs W, Kreuter A, Hellmich M, Potthoff A, Swoboda J, Brockmeyer NH, et al. Asymptomatic anal sexually transmitted infections in HIV-positive men attending anal cancer screening. Br J Dermatol. 2016;174(4):831–8.

121. Schwartz LM, Castle PE, Follansbee S, Borgonovo S, Fetterman B, Tokugawa D, et al. Risk factors for anal HPV infection and anal precancer in HIV-infected men who have sex with men. J Infect Dis 2013; 208(11):1768–75.

122. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira Jr ED, Penny ME, Aranda C. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. N Engl J Med. 2011;364(5):401–11.

123. Betancourt EM, Wahbah MM, Been LC, Chiao EY, Citron DR, Laucirica R. Anal cytology as a predictor of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *Diagn Cytopathol.* 2013;41(8):697–702.
124. 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.* 2016;64(3):289-94.
125. Donaire C, Reillo M, Martínez-Escoriza JC, López-Fernández JA. Anal study in immunocompetent women with human papillomavirus related lower genital tract pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:15-20
126. Burgos J, Curran A. [Early diagnosis of anal intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus. What is the best strategy?]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(7):397-9.
127. Herranz-Pinto P, Sendagorta-Cudós E, Bernardino-de la Serna JI, Peña-Sánchez de Rivera JM. Anal carcinoma and HIV infection: Is it time for screening? *Rev Clin Esp.* 2014;214(2):87–93.
128. Leeds IL, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(1):41-51.
129. Anthony P, Feinn R, Brenner B, Dieckhaus KD, Chirch LM. The Addition of High-Risk HPV Testing to Anal Cytology Increases the Identification of Anal Dysplasia in HIV-Infected Patients. *Conn Med.* 2015;79(7):389-94.
130. Dietrich A, Hermans C, Heppt MV, Ruzicka T, Schaubert J, Reinholz M. Human papillomavirus status, anal cytology and histopathological outcome in HIV-positive patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(10):2011-8.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AAR: Anoscopia de alta resolución

ASC-US: Atipia escamosa de significado incierto

ASC-H: Atipia escamosa de alto grado de significado incierto

CDC: Centro de Control y Prevención de Enfermedades

CIN: Neoplasia intraepitelial cervical

EB: Enfermedad de Bowen

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

HCG: Hibridación Genómica Comparativa

HSH: Hombre que mantiene sexo con otros hombres

HSIL : Lesión intraepitelial de alto grado (LIAG en la publicación)

ITS: Infecciones de Transmisión sexual

LSIL: Lesión intraepitelial de bajo grado (LIBG en la publicación)

NIA: Neoplasia intraepitelial anal

NIAAG: Neoplasia intraepitelial anal de alto grado

NIABG: Neoplasia intraepitelial anal de bajo grado

PB: Papulosis bowenoide

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

VHS: Virus herpes simple

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

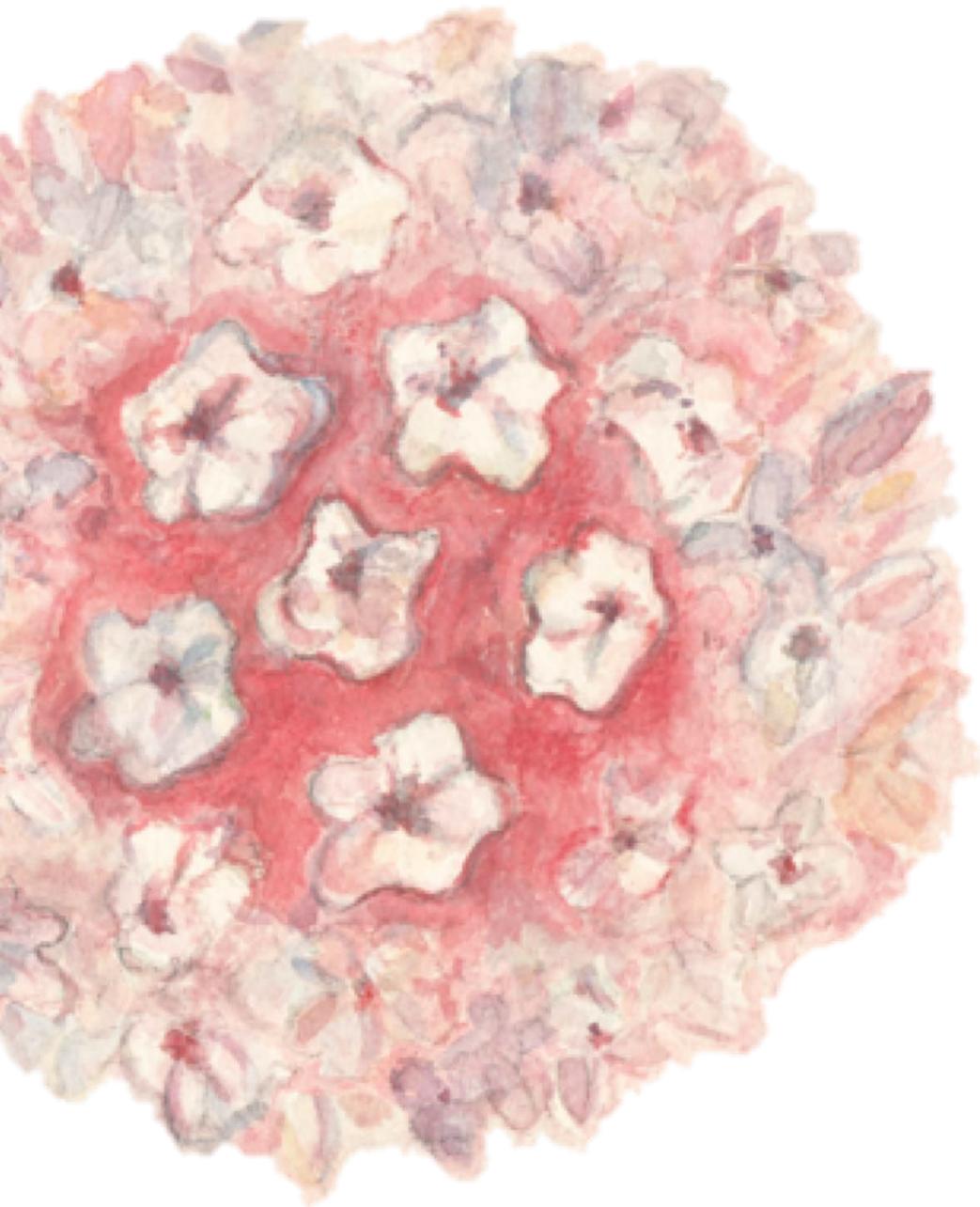
VPH: Virus del Papiloma Humano

VPH-AR: Virus del Papiloma Humano de alto riesgo

VPH-BR: Virus del Papiloma Humano de bajo riesgo

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo



Anexos

ANEXO 1

Otras publicaciones que avalan la tesis doctoral.

La presente tesis doctoral cuenta con dos publicaciones más que la avalan, en concreto la primera de ellas, “Anal intraepithelial neoplasia in a sexually transmitted disease outpatient clinic: correlation with cytological screening” (J Eur Acad Dermatol Venereol 2013 Mar 5.) que sirvió de punto de partida para el inicio de los sucesivos estudios sobre la utilidad de la detección de VPH y genotipado, al poner de manifiesto un grado de correlación insuficiente entre el grado de displasia anal en la citología y el grado de NIA en la biopsia, en cuanto a las lesiones de bajo grado halladas en la citología anal.

Publicación:

Repiso Jiménez JB, Frieyro-Elicegui M, Padilla-España L, Palma-Carazo F, de la Torre Lima J, Rivas-Ruiz F. Anal intraepithelial neoplasia in a sexually transmitted diseases outpatient clinic: correlation with cytological screening. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(5):658-61.

DOI: [10.1111/jdv.12109](https://doi.org/10.1111/jdv.12109)

La segunda de las publicaciones que figuran en el anexo “*Screening for Anal Intraepithelial Neoplasia: High-Resolution Anoscopy-Guided Biopsy of the Anal Canal*” (Actas Dermosifiliogr. 2016 Sep 3.) muestra gráficamente, mediante un video explicativo, el procedimiento de cribado de displasia anal mediante toma de citología anal, detección de VPH, muestras microbiológicas anales y finalmente biopsia guiada por anoscopia de alta resolución, con el objetivo de dar difusión al procedimiento y favorecer así su implementación en la práctica clínica de otras unidades de ITS.

Publicación:

Repiso Jiménez JB, Padilla España L, Fernández Morano T, de Troya Martín M. Screening for Anal Intraepithelial Neoplasia: High-Resolution Anoscopy-Guided Biopsy of the Anal Canal. Actas Dermosifiliogr. 2017;108(1):65-66.

DOI: [10.1016/j.ad.2016.07.014](https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.07.014)

ANEXO 2

Certificados de comunicaciones, ponencias y premios otorgados a los diferentes trabajos científicos llevados a cabo en el marco de la presente tesis doctoral.

A continuación se aportan los certificados oficiales correspondientes a las comunicaciones, ponencias, premios y reconocimientos otorgados a los trabajos científicos enmarcados en la presente tesis doctoral.



Agencia Sanitaria Costa del Sol
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

■ Diploma

CURSO ■

PADILLA ESPAÑA, LAURA

25340225K

DOCENTE

ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL

Promovido e impartido por la Agencia Pública Empresarial Sanitaria Costa del Sol, del 20 Noviembre 2012 al 30 Noviembre 2012, con una duración de 20,0 hora/s lectiva/s, habiendo impartido un total de 2,0 horas de formación.

Marbella a, 30 Noviembre 2012



D. José Luis García Cano
 DIRECTOR DE RECURSOS HUMANOS

Agencia Sanitaria Costa del Sol

Autovía A-7, Km 187
 29603 Marbella (Málaga)
 Teléfono 951 976 057
 www.hcs.es

Dirección de Recursos Humanos

*Reunión anual
de la Sección Territorial Andaluza
de la Academia Española de Dermatología y Venereología*

CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

El Comité Organizador CERTIFICA que

**D./D^a.: LAURA PADILLA ESPAÑA
JUAN BOSCO REPISO JIMENEZ
MARTA FRIEYRO ELICEGUI
TERESA FERNANDEZ MORANO
CARLOS HERNANDEZ IBAÑEZ
JAVIER DEL BOZ
MAGDALENA DE TROYA**

ha realizado la comunicación libre titulada
**DESPISTAJE DE NEOPLASIA
INTRAEPITELIAL ANAL**

en la Reunión Anual de la Sección Andaluza de la
AEDV, celebrada en el Hotel Córdoba Center los
días 23 y 24 de Marzo de 2012



Dr. D. Rafael Jiménez Puya
Coordinador Científico

Prof. Dr. D. José Carlos Moreno Giménez
Coordinador Científico



ACADEMIA ESPAÑOLA DE
DERMATOLOGÍA Y VENEREOLÓGIA
SECCION ANDALUZA

**REUNIÓN ANUAL DE LA SECCIÓN TERRITORIAL ANDALUZA
DE LA ACADEMIA ESPAÑOLA DE DERMATOLOGÍA.**

Córdoba, 23 y 24 de marzo de 2012.

La comunicación titulada:

**“DESPISTAJE DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL EN GRUPOS
DE RIESGO”**

presentada por:

**Laura Padilla España. Servicio de Dermatología. Hospital Costa
del Sol. Marbella. Málaga.**

ha sido distinguida con premio a la mejor comunicación por su
calidad científica y de exposición.

Fdo. Mario Linares Barrios

Secretario de la Sección Territorial Andaluza, A.E.D.V.



Construyendo nuestro futuro

VIII REUNIÓN NACIONAL
**Residentes de
Dermatología**
20-21 Septiembre 2013
Barcelona · Hotel NH Constanza



Avalada por

Certificado de Presentación de Comunicación Oral

Certificamos que,

Laura Padilla España

ha presentado en la **VIII Reunión Nacional de Residentes de Dermatología**, celebrada en Barcelona los días 20 y 21 de Septiembre de 2013 la **comunicación** titulada:

DESPISTAJE DE NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL: CORRELACIÓN ENTRE CITOLOGÍA ANAL Y TIPAJE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Laura Padilla-España, Juan-Bosco Repiso-Jiménez, Teresa Fernández-Morano, Carlos Hernández-Ibáñez, Magdalena de Troya-Martín.

Helena Collgros Totosaus

Nuria Lamas Doménech

Coordinadoras de la Reunión



Certificado a favor de

Laura Padilla España

por su participación como **ponente** en la IX Reunión Nacional de Residentes de Dermatología, celebrada en Granada los días 26 y 27 de Septiembre de 2014.



Ana ~~María~~ Almodóvar Real



Alejandro Molina Leyva
Coordinadores de la Reunión



Cristina Garrido Colmenero



42 CONGRESO NACIONAL DE
DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA
AEDV2014
MASPALOMAS | GRAN CANARIA | ISLAS CANARIAS
4/7 JUNIO

La Academia Española de Dermatología y Venereología certifica que:

el Póster titulado

Utilidad del genotipado del virus del papiloma humano en el cribado de neoplasia intraepitelial anal

firmado por los siguientes autores

Laura Padilla España(1), Juan Bosco Repiso Jiménez(1), Teresa Fernández-Morano(1), Carlos Hernández-Ibáñez(1), Javier del Boz González(1) y Magdalena de Troya Martín(1) del (1)Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga)

ha sido presentado en el 42 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología, celebrado en Maspalomas del 4 al 7 de junio de 2014

Maspalomas, a 7 de junio de 2014

José Carlos Moreno
Giménez
Presidente de la AEDV

1

- Learning Objectives:**
1. Have an overview of key questions in keratinocyte skin cancer
 2. Appreciate the use of preclinical models for human skin cancer
 3. Understand the contributions of genomics to target identification for new treatments

Description: The lecture will focus on setting the context for treating aggressive non-melanoma (keratinocyte skin cancer) and describing approaches to understanding molecular mechanisms and targeted treatments in cutaneous squamous cell carcinoma.

PL06	12:10	Damming the skin cancer epidemic T. Nijsten (Rotterdam, The Netherlands)
-------------	--------------	--



Tamar Nijsten completed his medical and dermatology training in Antwerp (Belgium). Supported by a Fulbright scholarship he started his PhD at Harvard Medical School. In 2005, he started the dermato-epidemiology research group at the Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands and joined its faculty. The focus of his clinical and epidemiological research group is on skin cancer, psoriasis and phlebology and has close ties to public health. In 2010, Tamar Nijsten received the prestigious Vidi-grant to explore the genetics of basal cell carcinoma and was appointed full professor. In addition to his research, he sees patients and supervises residents at the Erasmus MC. He is active in numerous international dermatological organisations including the EADV and EDEN and is section editor for the JID. Currently Tamar Nijsten is chair of the Dutch Society of Dermatology and Venereology. Recently, he was appointed Honorary Professor at Nottingham University (UK) and became Chair of the Department of Dermatology of Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands.

- Learning Objectives:**
1. Describe the epidemiology of skin cancer
 2. Understand the concept of burden of disease
 3. Consider possible alternatives for skin cancer management

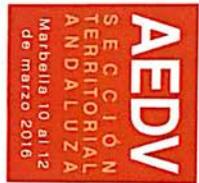
Description: While we were enjoying the sunset, a tsunami of skin cancers has developed. Skin cancer is by far the most common malignancy in people from European ancestry - it is as common as all the remaining cancers combined. One out of 5 Dutch inhabitants will develop skin cancer in his/her life. The incidence of skin cancer is increasing by at least 4% annually. Fortunately, skin cancer-related mortality is low and is primarily due to melanoma. Basal cell carcinoma, which represents approximately 70% of all cutaneous malignancies, is not associated with mortality and its morbidity is often limited. However, the risk of subsequent tumours (i.e., chronic disease concept) and the enormous volume of BCCs represent a large burden of disease and is a real public health problem. The diagnosis, cure and follow up of patients with skin cancer is a tremendous challenge for the dermatological community. In addition to more targeted public health campaigns, evidence-based guidelines, technical innovations, specialised nurses and GPs are needed to dam the skin cancer epidemic.

FREE COMMUNICATIONS

FC06	08:00-09:30	Free communications in STIs	E102
	Chairs:	S. Rubins (Riga, Latvia) B. Marinovic (Zagreb, Croatia)	
FC06.01	08:00	The conception of Bulgakov for modern dermatology <u>K. Kolyadenko</u> (Kiev, Ukraine)	
FC06.02	08:09	Syphilis in art <u>H. Arasiewicz</u> , L. Brzezińska-Wcisło (Katowice, Poland)	
FC06.03	08:18	Serologic response to treatment of infectious syphilis: Uses of an automated syphilis test <u>J.I. Kim</u> , H.J. Jung, S.J. Lee, J.H. Park, G.Y. Lee, W.S. Kim (Seoul, South Korea)	
FC06.04	08:27	Correlation of dermatological manifestations with CD4 count: A study of 50 HIV patients <u>S. Reddy</u> , S. Sheikh (Davangere, India)	
FC06.05	08:36	Usefulness of human papillomavirus detection in anal intraepithelial neoplasia screening: A retrospective study <u>L. Padilla España</u> , J.B. Repiso Jiménez, F. Sánchez, T. Fernández Morano, M. De Troya Martín (Marbella, Spain)	

AEDV | 2016 Reunión anual de la
Sección Andaluza AEDV

Marbella 10 al 12
de Marzo
2016



AEDV SECCIÓN
TERRITORIAL
ANDALUZA
marbella 10 al 12 de marzo 2016

REUNIÓN ANUAL 2016 AEDV SECCIÓN TERRITORIAL ANDALUZA

CERTIFICADO QUE SE OTORGA A:

LAURA PADILLA ESPAÑA

Por haber actuado en **CALIDAD DE PONENTE** en la
Reunión Anual 2016 de la Academia Española de Dermatología y Venereología
realizada los días 11 y 12 de Marzo del 2016 en Marbella, Málaga.

Marbella, 12 de Marzo 2016

Magdalena de Troya Martín

Directora del AGS Dermatología
Hospital Costa del Sol de Marbella
Coordinadora de la Reunión,
Marbella 2016

Rosa Ortega del Olmo

Profesora Titular de Dermatología MD y V
Facultad de Medicina de la
Universidad de Granada
Presidenta de la Sección Andaluza de la AEDV

AEDV
SECCIÓN
TERRITORIAL
ANDALUZA

www.reunionanual-seccionandaluza-aedv.es

LA VOZ DE MI PIEL



Agencia Sanitaria Costa del Sol
CONSEJERÍA DE SALUD



■ Diploma

JORNADAS ■

PADILLA ESPAÑA, LAURA

25340225K

DOCENTE

ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Promovido e impartido por la Agencia Pública Empresarial Sanitaria Costa del Sol, el 04 Noviembre 2016, con una duración de 7,0 hora/s lectiva/s , habiendo impartido un total de 0,5 horas de formación.

Marbella a, 12 Diciembre 2016



D. José Luis Sedeño Ferrer
DIRECTOR DE RECURSOS HUMANOS

Agencia Sanitaria Costa del Sol

Autovía A-7, Km 187
29603 Marbella (Málaga)
Teléfono 951 976 057
www.hcs.es

Los créditos no son aplicables a los profesionales que estén formándose en ciencias de la salud.

Actividad acreditada por la Dirección General de Calidad, Investigación y Gestión del Conocimiento con 0,05 créditos.

Dirección de Recursos Humanos