

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Cáncer Anal en la población VIH: factores de riesgo y
citología anal como método de tamizaje.

Revisión del tema

Trabajo de graduación sometido a la consideración de la
Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas para optar al grado y título de
Especialista en Infectología

Milena Quesada Loría

2014

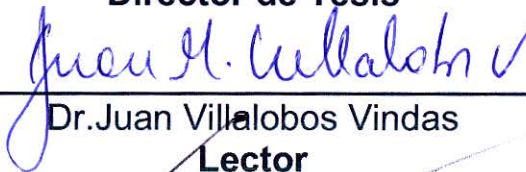
Este trabajo de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Infectología



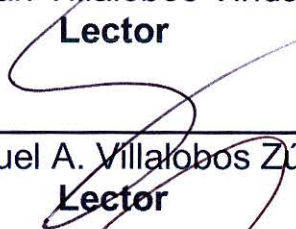
Dra. Cecilia Díaz Otero
Decana Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Antonio Solano Chinchilla
Director de Tesis



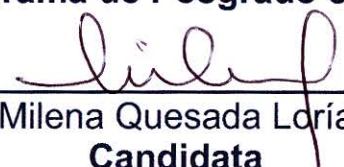
Dr. Juan Villalobos Vindas
Lector



Dr. Manuel A. Villalobos Zúñiga
Lector



Dr. Álvaro Avilés Montoya
Director Programa de Posgrado en Infectología



Milena Quesada Loría
Candidata

Tabla de contenidos

Dedicatoria	1
Abreviaturas	2
Justificación	3
Objetivos	6
Cáncer anal	6
I. Introducción	6
II. Factores de riesgo asociados a cáncer anal y lesiones anales intraepiteliales	7
1. Infección por el VPH	8
A) Clasificación del VPH	8
B) Epidemiología y factores de riesgo de infección por VPH	9
D) Relación del VPH con el cáncer anal y neoplasias anales intraepiteliales	10
E) Historia natural de la infección por VPH	12
2. Infección por VIH como factor de riesgo de infección por VPH y cáncer anal	14
3. Edad	16
4. Género:	16
5. Conductas sexuales	16
6. Tabaquismo	17
7. Uso de drogas ilícitas	18
8. Uso de corticoides:	18
III. Citología Anal como método de tamizaje de cáncer anal	18
1. Sensibilidad y especificidad de la citología anal	19
2. Técnica para toma de la muestra	21
3. Lectura de la citología	23
4. Diagnóstico molecular del Virus del Papiloma Humano como prueba de apoyo a la citología anal	24

5. Evaluación del paciente con citología anal alterada	26
IV. Conclusiones:	27
V. Bibliografía	29

*Agradezco a Dios,
A Hugo, Esteban e Irene,
A mis padres y hermanos,
A mis amigos y
Al Dr. Solano Chinchilla
por todo el apoyo.*

Abreviaturas

AGC: atypical glandular cells (células glandulares atípicas)

ASCC: anal squamous cell Carcinoma (carcinoma anal de células escamosas)

ASC: atypical squamous cells (células escamosas atípicas)

ASC-H: atypical squamous cells can not exclude HSIL (células escamosas atípicas no se puede excluir HSLI)

ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance (células escamosas atípicas de significado indeterminado)

ADN: ácido desoxirribonucleico

AIN: anal intraepithelial neoplasia

CCSS: Caja Costarricense del Seguro Social

EUA: Estados Unidos de América

HERS: HIV Epidemiology Research Study

HSH: hombres que tienen sexo con hombres

HSM: hombres que tienen sexo con mujeres

HRA: high resolution anoscopy (anoscopia de alta resolución)

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial escamosa de alto grado)

IARC: International Agency for Research of Cancer (Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer).

IDSA: Infectious Diseases Society of America (Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América)

ITS: infecciones de transmisión sexual

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado)

NAI: neoplasia anal intraepitelial

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TARV: tratamiento antirretroviral

UCSF: University of California San Francisco (Universidad de San Francisco, California)

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VPH: virus del papiloma humano

WHIS: Women's Interagency HIV Study

Cáncer Anal en la población VIH: factores de riesgo y citología anal como método de tamizaje. Revisión del tema

Justificación

La historia natural de la enfermedad y los patrones de mortalidad en la población VIH positivo han cambiado desde la introducción del tratamiento antirretroviral (TARV), debido a la reconstitución inmune y a una mayor supervivencia, entre otros factores. Previamente, las enfermedades definitorias de sida¹ eran la principal causa de muerte. Estas han disminuido y los eventos cardiovasculares y las neoplasias no definitorias han pasado a ser una de las principales causas de defunción en esta población a nivel mundial.^{2, 3, 4, 5, 6, 7}

Tal es el caso de Canadá, donde antes del inicio del TARV la mayoría de las muertes en pacientes VIH/SIDA estaban relacionadas con la propia enfermedad y posterior al inicio del mismo, este porcentaje disminuyó de 90% a 67%. Concomitantemente la mortalidad de las personas VIH positivo disminuyó de 117/1000 pacientes año a 24/1000 pacientes año.⁸

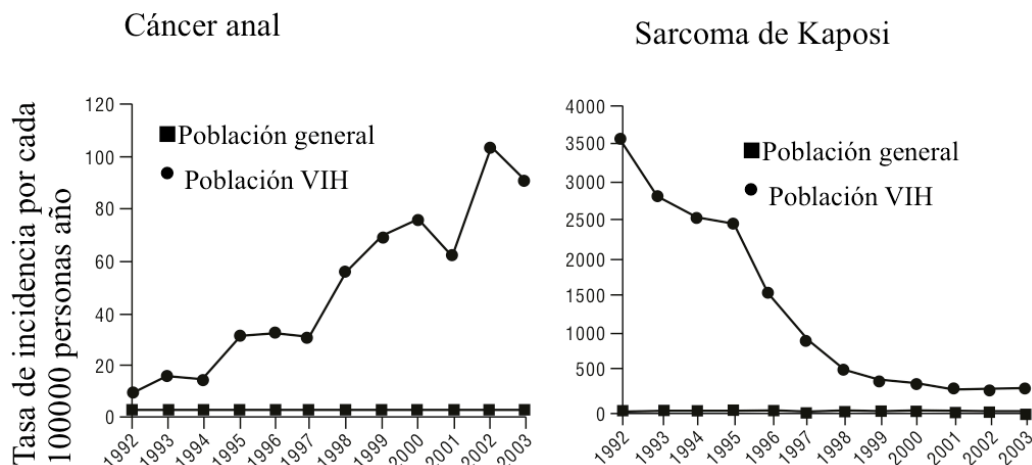
Esta tendencia también se observó en una cohorte Suiza de personas VIH valoradas en los periodos de 1988-1995, 1996-2004 y 2005-2010. Las causas de muerte según los respectivos períodos de tiempo fueron: patologías definitorias de sida 78%, 41% y 15%, suicidio 3%, 3% y 6%, abuso de sustancias 2%, 3% y 5%, accidentes y homicidios 0%, 2% y 2%, enfermedades no definitorias de sida (excluyendo suicidio, abuso de sustancias y muertes accidentales) 17%, 51% y 71%. Los tumores malignos no asociados a VIH o no definitorios fueron la principal causa de muerte en el último periodo de estudio.⁹

A pesar de no tratarse de tumores definitorios de sida, el paciente VIH

presenta un mayor riesgo que la población general para desarrollar algunas neoplasias. En un metanálisis que incluyó 7 publicaciones de distintos países encontraron que la persona con VIH tiene un mayor riesgo de presentar las siguientes malignidades: vulva, pene, ano, cavidad oral, faringe, piel, labio, esófago, laringe, ojo, pulmón, testículo, riñón, mieloma, leucemia y melanoma entre otros.¹⁰

En Estados Unidos de América (EUA), al analizar la incidencia de cáncer en la población VIH-positivo en la era previa y posterior al inicio de TARV, se observó una disminución de tumores definitorios de sida como el Sarcoma de Kaposi y el Linfoma No Hodgkin, con un aumento simultáneo en los tumores no definitorios en personas mayores de 40 años. El mayor incremento se observó en el cáncer anal, aumentando 7 veces al comparar el período de 1991-1995 con el de 2001-2007, además de ocupar el cuarto lugar de los tipos de neoplasia más comunes en la población estudiada. Los autores explicaron este aumento en los tumores no definitorios por el incremento en el número total de personas viviendo con VIH, con 96,179 personas en 1991 vs 413,080 en el 2005, y por tratarse de una población con un promedio de edad mayor, pues a mayor edad hay mayor incidencia de cáncer.¹¹ En la figura 1 se muestra esta tendencia a la disminución del Sarcoma de Kaposi y el aumento en el cáncer anal en la población VIH y población general.¹²

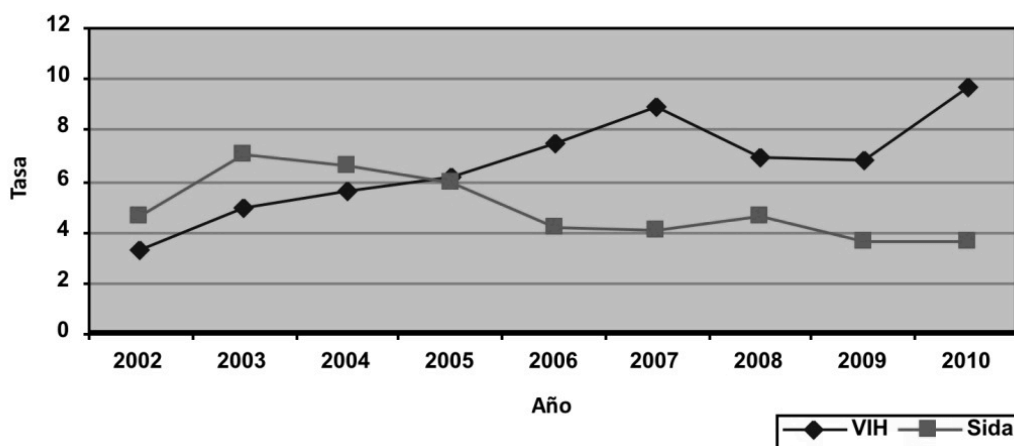
Figura 1. Incidencia anual de cáncer anal y sarcoma de Kaposi en la población VIH y población general en EUA.



Tomado y modificado de: Ann Intern Med. 2008; 148: 728-736.

En Costa Rica, la población viviendo con VIH también ha aumentado. Durante el período 2002-2010 se registraron 2620 casos nuevos de VIH, afectando en mayor proporción al sexo masculino (74.9%). Para el mismo periodo había un estimado de 5218 personas viviendo con VIH, de las cuales 3663 (70,2%) se encontraban recibiendo TARV. La figura 2 muestra la tendencia en el aumento de diagnósticos de casos de VIH y la disminución de casos de sida en los últimos años en Costa Rica.¹³ Siguiendo la teoría de Shiels y cols,¹¹ este aumento implica un mayor número de personas en riesgo de padecer cáncer anal y otras neoplasias no definitorias de SIDA en la población costarricense.

Figura 2: Casos nuevos de VIH y sida por año. Costa Rica 2002 – 2010 (Tasas por 100.000 habitantes)



Fuente: Informe Nacional sobre los avances en la lucha contra el Sida 2010-2011. Costa Rica. Ministerio de Salud

Para finales de 2013, un total de 5939 pacientes se encontraban en control en las clínicas de VIH de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) de las cuales 4454 (75%) se encontraban en TARV.¹⁴

El conocimiento de los distintos tipos de cáncer que se presentan con mayor frecuencia en la población VIH positivo, los factores de riesgo para adquirirlos y posibles métodos de detección precoz, son de gran importancia para poder

ofrecer educación en prevención y un diagnóstico temprano a los pacientes que acuden a las Clínicas de VIH de la CCSS del país.

Por lo expuesto se propuso hacer una revisión bibliográfica sobre el cáncer anal cuyos objetivos son:

Objetivo principal:

- Realizar una revisión bibliográfica de: 1) los principales factores de riesgo de cáncer anal y 2) la citología anal como método de tamizaje de esta patología en la población VIH positivo.

Objetivos Específicos:

- Exponer los principales factores de riesgo para la adquisición de cáncer anal.
- Profundizar en el papel de la infección por el VPH, y su relación con la infección por VIH, como principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer anal y lesiones anales premalignas.
- Describir la técnica de la citología anal y su utilidad como método de tamizaje de cáncer anal en la población VIH positivo.

Cáncer Anal

I. Introducción

El cáncer anal es un tumor poco frecuente en la población general. En Estados Unidos en el año 1981 tenía una incidencia de 1 caso por cada 100,000 personas año, prácticamente duplicándose en un período 30 años hasta llegar a una incidencia de 1,8 casos por cada 100,000 personas año en el 2011 (1,5 en hombres y 2,0 en mujeres).¹⁵ En Costa Rica la incidencia en hombres en el período de 2009 a 2011 fue de 0,26 casos por cada 100,000 varones año y un promedio de 0.43 por cada 100,000 mujeres año.¹⁶

A pesar de esta baja incidencia, existen grupos de alto riesgo de cáncer anal con incidencias mucho mayores, alcanzando cifras de 92-144 por cada 100,000 personas año en hombres que tienen sexo con hombres (HSH)-VIH positivo.^{17, 18}

El subtipo más frecuente es el carcinoma anal de células escamosas, presente en aproximadamente el 85% de los casos. Otras neoplasias menos frecuentes son adenocarcinomas, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células pequeñas y tumores neuroendocrinos.^{19,20} Los tumores estromales gastrointestinales son sumamente raros, con únicamente 10 casos reportados en la literatura.²¹

De manera análoga al carcinoma de cérvix, existen lesiones premalignas llamadas neoplasias anales intraepiteliales (NAI o AIN por las siglas en inglés de anal intraepithelial neoplasia), además del carcinoma anal invasor. Estas han sido clasificadas según los cambios histológicos en NAI 1, 2 y 3. La NAI1 es considerada lesión de bajo grado y las NAI2 y 3 son consideradas lesiones de alto grado.²⁰

Clinica

Hasta un 20% de los pacientes van a ser asintomáticos. El sangrado rectal suele ser el síntoma más común de presentación, ocurriendo en un 45% de los pacientes, sin embargo en la mayoría de los casos suele atribuirse a patología benigna como hemorroides. Otros signos y síntomas son: una masa de crecimiento lento en zona anal o perianal, dolor y prurito anal.^{22, 23}

II. Factores de riesgo asociados a cáncer anal y lesiones anales intraepiteliales:

Los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de neoplasias anales intraepiteliales y a carcinoma anal invasor son: la infección por el

VPH, la presencia de inmunosupresión (personas VIH-positivas, trasplantados de órgano sólido y personas con uso crónico de corticoides), la edad, el género, el tabaquismo, las relaciones sexuales anales, un alto número de parejas sexuales, la historia de una primera relación sexual a edad temprana, la presencia de condilomas perianales o genitales y el antecedente de neoplasia cervical o vulvar en mujeres. En el caso de pacientes VIH positivo se ha relacionado con cargas virales elevadas y conteos bajos de linfocitos T CD4 +.^{10, 19, 24, 25, 26, 27}

Por la importancia de muchos de estos factores de riesgo se van a describir de manera individual.

1. Infección por el VPH

El VPH es miembro de la familia *Papoviridae*. Existen 86 tipos que han sido identificados y completamente secuenciados hasta ahora, y alrededor de 130 nuevos tipos que han sido parcialmente caracterizados.²⁸

Además de ser considerado causa necesaria del cáncer invasor cervical²⁹, se le ha atribuido causalidad en otros tipos de cáncer, como el vulvar, anal, oral y orofaríngeo.³⁰ Entre sus principales oncogenes figuran las proteínas E2, E6 y E7. La proteína E2 actúa través de la regulación de la síntesis de las proteínas E6 y E7, la E6 se une y degrada la proteína p53 y la E7 inactiva la proteína supresora de tumores Rb.³¹

A) Clasificación del VPH

La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer de los Estados Unidos (IARC, por sus siglas en inglés de International Agency for Research of Cancer) ha clasificado los agentes naturales o artificiales en grupos según su riesgo de participar en el desarrollo de cáncer. Grupo 1: carcinogénico en humanos, grupo 2A: probablemente carcinogénicos en humanos, grupo 2B: posiblemente carcinogénicos en humanos. Grupo 3: no carcinogénicos.³² Los tipos de VPH pertenecientes a cada grupo son: Grupo 1: VPH 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59. Grupo 2A: VPH 68, Grupo 2B: VPH 5, 8, 26, 53, 66, 67, 70, 73, 82, 30, 34, 69, 85 y 97. Grupo 3: VPH 6, 11 y otros.³³

En referencia al cáncer de cérvix, un grupo de estudio de la IARC clasificó los tipos de VPH en alto y bajo riesgo. Alto riesgo: VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, probable alto riesgo: VPH 26, 53 y 66 y bajo riesgo: VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108.³⁴

B) Epidemiología y factores de riesgo de infección por VPH

La prevalencia de infección por VPH varía según el sitio de infección y la población estudiada. En cérvix la prevalencia mundial es de un 10%. En Centroamérica el promedio es de 20,5%³⁵ y en Costa Rica es de 26,5% en una población de mujeres adultas de Guanacaste y Puntarenas.³⁶

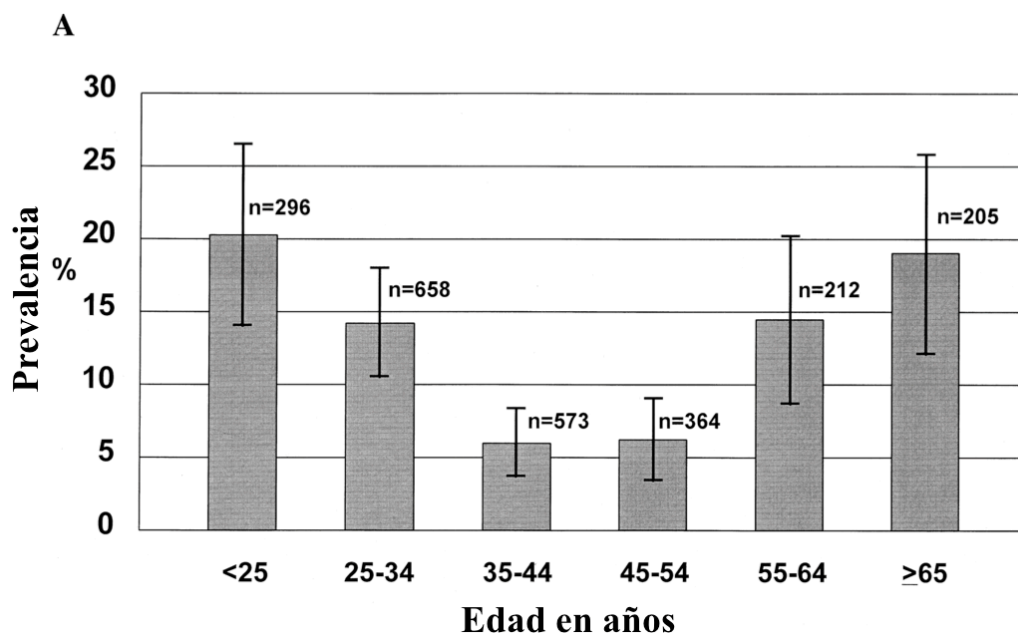
En el metanálisis de Machalek se describió una prevalencia de VPH anal del 63.9% en HSH VIH negativo y de 92,6% en HSH VIH positivo.³⁷

En un estudio realizado en mujeres costarricenses, la prevalencia anal de VPH fue de 31%, con detección de un tipo oncogénico en 22% de la población estudiada.³⁸

Los factores de riesgo que se han relacionado con una mayor prevalencia de infección por este virus son: la edad, el género, el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, la preferencia sexual (siendo de 4 a 10 más prevalente en HSH que en hombres que tienen sexo con mujeres (HSM)), la infección por VIH, la infección por Chlamydia y distintos marcadores de actividad sexual, como el inicio temprano de relaciones sexuales, el número de compañeros sexuales y la presencia de otras infecciones de transmisión sexual (ITS)^{39, 40, 41, 42}

La edad y el género son dos factores importantes al analizar la prevalencia de esta infección. La infección por VPH cervical según edad, tiene un comportamiento en U, con un pico en mujeres jóvenes menores de 25 años, coincidiendo con el inicio de la vida sexual, un posterior descenso y de nuevo un ascenso en mujeres a partir de los 45 años (figura 3).⁴³

Figura 3. Prevalencia estimada y su respectivo intervalo de confianza, para la detección de ADN de VPH en mujeres con citología cervical normal o con reporte de ASCUS en una población costarricense.



Tomado y modificado de: J Infect Dis 2005; 191:1796-807.

En HSM la prevalencia de la infección muestra un comportamiento estable a lo largo de los diferentes grupos de edad y en HSH varía según la referencia, presentando una disminución al aumentar la edad en el estudio de Nyitray y cols,⁴¹ en contraste con otros que mostraron estabilidad de la prevalencia en todas las edades.^{40, 42}

C) Relación del VPH con el cáncer anal y neoplasias anales intraepiteliales

En el año 1971 fue la primera vez que se estableció una posible participación del VPH en el desarrollo de condilomas anales y del carcinoma anal de células escamosas, al demostrar la presencia de partículas de VPH por microscopía electrónica en verrugas anales y de un área de carcinoma in situ en una de ellas.⁴⁴

Posterior a esto diversos autores se han dado a la tarea de evaluar la prevalencia de VPH oncogénicos en lesiones premalignas y carcinomas invasores a nivel anal.^{19, 26, 45, 46, 47, 48, 49}

Hoots realizó una revisión de la literatura publicada hasta 2009 y encontró que la prevalencia de VPH en 997 casos de cáncer anal era del 71%. Los tipos VPH 16 y 18 fueron los más frecuentes, siendo el VPH 16 responsable del 65,6% de los casos de cáncer anal, y el VPH 18 del 5,1%.⁴⁶

En el estudio EDiTH V en Francia de un total de 366 casos de cáncer anal, se identificó el VPH en un 96,7% , con presencia de algún tipo de alto riesgo en 91% de los casos. El genotipo más frecuente fue el VPH 16, con un 75%, seguido de VPH 18, 52, 33, y 51, con un 4-6%. En los pacientes VIH de esta población la presencia de VPH 16 fue menor en comparación con la población general, con un respectivo aumento de otros tipos.⁴⁷

En otra población de 400 HSH VIH positivo se encontró que el 100 % de las NAI 2 o mayores eran positivas por ADN de VPH oncogénico. Los seis tipos de VPH oncogénicos encontrados en las lesiones de alto grado en este estudio fueron: 16, 18, 31, 52, 59 y 68, de estos el 16, 18 y 31, se asociaron de manera significativa a la presencia de lesiones premalignas NAI 2 o mayores.⁴⁸

Recientemente se publicó un estudio multicéntrico con participación de 24 países, que incluyó 43 muestras positivas por NAI 2-3 y 496 muestras positivas por carcinoma anal invasor, de estas últimas el 91.8% correspondían al diagnóstico de carcinoma de células escamosas. El 95.3% de las NAI 2-3 y el 88.3% de los carcinomas invasores eran positivos por ADN de VPH oncogénico. Los tipos más frecuentes en orden descendente fueron: VPH 16 (75.4% de NAI 2-3 y 80.7% de cáncer invasor), VPH 18 (3,6% de las muestras), VPH 33 (2,7%), VPH 31 (1,9%), VPH 6 (1,8%), VPH 58 (1,8%), VPH 35 (1,6%) y otros (< 1.5%). En el estudio la mayoría de las muestras provenían de pacientes femeninas y no se documentó su condición VIH o conducta sexual.⁴⁹

D) Historia natural de la infección por VPH

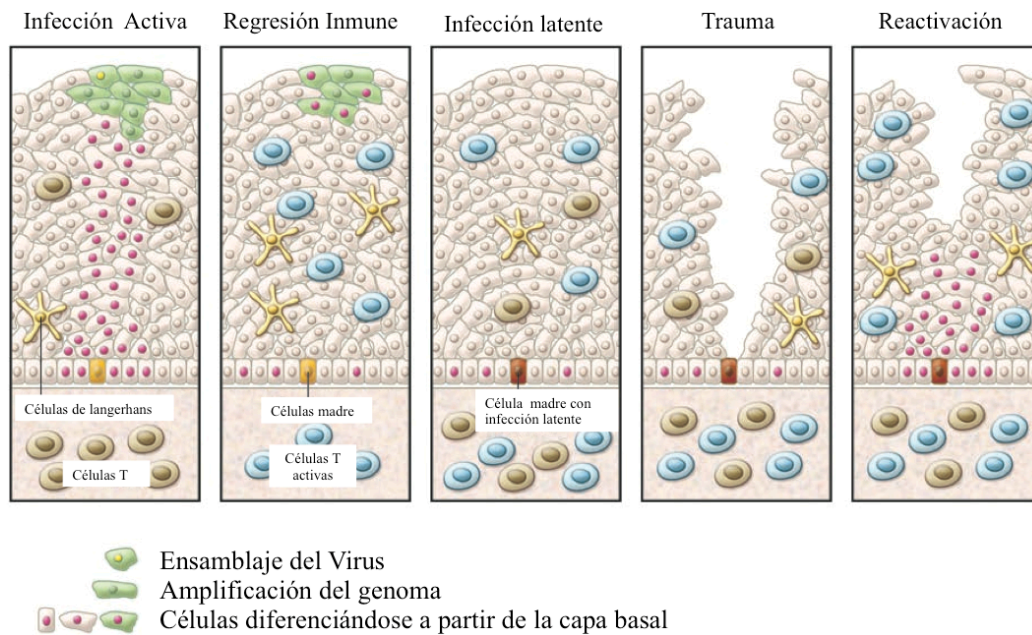
Por tener un papel similar en la causalidad del cáncer anal y del cervical, algunos autores estudian la historia natural del VPH cervical para comprender lo que ocurre a nivel anal.⁵⁰

Historia natural del VPH cervical

Existe una probabilidad del 30% de adquirir el VPH cervical luego de 24 meses de inicio de la actividad sexual. Una vez adquirida la infección el 90% de los individuos van a eliminar el virus al pasar 2 años.⁵¹ El otro 10% puede desarrollar infecciones persistentes y estas son las que tienen mayor riesgo de progresión a neoplasias cervicales.^{52, 53}

En el caso del 90% de personas que negativizan las pruebas de detección de VPH, existe la posibilidad de que éste vuelva a ser positivo, ya sea por re-infección o por reactivación del virus que haya permanecido latente. Para explicar esto Gravitt propuso el siguiente modelo: el VPH infecta las células epiteliales basales cervicales en zonas de microtrauma, consecuencia normal de las relaciones sexuales. Las células al diferenciarse sufren una infección activa por el VPH, a continuación se da una respuesta por parte del sistema inmune que lleva a la eliminación del virus o puede que algunas células madre basales guarden episomas del VPH y no se diferencien. Esto último llevaría a que el VPH se mantenga indetectable hasta que haya un estímulo físico u hormonal que lleve a estas células madre a diferenciarse. Posteriormente las células T de memoria que residen en el epitelio controlan nuevamente la infección (figura 4).⁵⁴

Figura 4: Posible mecanismo de reactivación de VPH latente en células madre infectadas.



Tomado y Modificado de : J Clin Invest. 2011; 121(12): 4593-4599 .

Diferencias entre la historia natural VPH cervical y anal

Existen algunas diferencias documentadas hasta el momento entre la historia natural del VPH a nivel anal respecto al cervical :

- i) La prevalencia de VPH a nivel anal en HSH no parece disminuir con el aumento de la edad, a diferencia de lo que sucede a nivel cervical.
- ii) La prevalencia de VPH a nivel anal en HSH es mucho mayor a la observada en mujeres a nivel cervical.⁴² Esto se deba probablemente a una actividad sexual sostenida en las poblaciones de riesgo como son los HSH.⁵⁵
- iii) En mujeres la eliminación del VPH a nivel anal es más rápida que la eliminación cervical.⁵⁶

- iv) La tasa de progresión a cáncer de las lesiones de alto grado por VPH, es mucho menor a nivel anal que a nivel cervical, 1 por cada 600 por año en HSH HIV positivo vs 1 por cada 80 por año en mujeres a nivel cervical.⁵³

Son necesarios más estudios que tengan como objetivo describir la historia natural del VPH anal. Actualmente se está realizando en Australia con un seguimiento de 600 pacientes HSH, tanto VIH positivo como negativo, que incluye éste entre sus objetivos. Los resultados iniciales serán publicados a mediados de 2015.⁵⁷

2. Infección por VIH como factor de riesgo de infección por VPH y cáncer anal

La incidencia de cáncer anal es mayor en la persona VIH que en la población general. En EUA, en un período entre 1984 y 2003, la tasa de incidencia de cáncer anal reportada fue de 37/100,000 personas año en HSH y de 69/100,000 personas año en HSH VIH-positivos y continúa en aumento a pesar del inicio del TARV.¹² En Australia es la tercera neoplasia más común en la población VIH.⁵⁸

El pico de incidencia de cáncer anal en personas VIH positivo es más temprano, entre los 45 y 59 años, a diferencia de la población general en que el mayor porcentaje de pacientes sobrepasan los 75 años.⁵⁹

El VIH es además factor de riesgo para la infección por VPH de alto riesgo de los grupos 1 y 2 establecidos por la IARC.⁴⁰ También se ha encontrado que en esta población hay una mayor prevalencia de VPH y un mayor número de tipos de VPH simultáneos al comparar con personas VIH negativo.⁶⁴

Indinnimeo y cols encontraron una tasa de infección por VPH en pacientes VIH positivo del 67,9% vs. 40,8% en VIH negativos.⁶⁰

Todo esto se podría explicar por la depleción masiva de células T de memoria a nivel de las mucosas que ocurre durante la primo infección por VIH.⁶¹ Siguiendo la teoría de Gravitt sobre la reactivación del VPH latente

por trastornos en la memoria inmune y la respuesta mediada por células T de memoria, ante esta depleción de células T sería esperable que la reactivación del VPH y que la persistencia de la infección por VPH fuera más frecuente en esta población.⁵⁴

Lo anterior se hizo evidente de manera indirecta en los estudios HERS (HIV Epidemiology Research Study) y WHIS (Women's Interagency HIV Study), al seguir un grupo de mujeres sexualmente inactivas en quienes inicialmente no se detectaron ciertos tipo de VPH y en las citas control si se detectaron, con una mayor tasa de reactivación del VPH en pacientes VIH positivas al comparar con VIH negativas, con tasas de reactivación de 1.8 a 8.2 veces mayores y con mayor riesgo de reactivación en aquellas con conteos de linfocitos T CD4+ por debajo de 200 células/ml.^{30, 62}

Conteo de linfocitos T CD4 +, carga viral e inicio de TARV

El riesgo de una mayor prevalencia de infección por VPH⁴⁰ y del desarrollo de cáncer anal se ha visto relacionado con conteos de linfocitos T CD4 + bajos. Algunos autores han encontrado esta relación en puntos de corte bajos < 200 células/mm³^{25, 26, 63, 64} aunque se ha descrito que el riesgo relativo permanece elevado (RR 2.3) aún con conteos de linfocitos T CD4 + > 500 células/mm³. En la mayoría de los estudios no se ha demostrado un efecto en evolución del paciente, al iniciarse la TARV.^{26, 65, 66, 67}

Relacionado con estos dos factores, Palefsky y cols. notaron una tendencia a una mejor evolución en la historial de las lesiones anales escamosas intraepiteliales al tener un inicio en la TARV más temprano con un menor descenso en el conteo de linfocitos T CD4 +.⁶⁵

Bertisch y cols encontraron que el cáncer anal estaba relacionado de manera significativa al conteo de linfocitos T CD4 +, tanto a valores nadir, como a conteos realizados 1 año o 6 a 7 años previos al diagnóstico. La mayor relación fue con los conteos de 6 a 7 años previos al diagnóstico (OR < 200 células/ mm³ vs. > 500 células/ mm³ = 14.0, 95% IC: 3.85-50.9) y analizando únicamente HSH la OR a > 500 células/ mm³ vs. < 200 células / mm³ OR

fue de 29.0 (95% IC: 5.79-145.00). Este hallazgo podría explicar porque a pesar del inicio de TARV estos pacientes permanecen con riesgo de desarrollo de neoplasia anal intraepitelial o carcinoma anal invasor.²⁶

En cuanto a la carga viral, se ha visto que si permanece indetectable predice una menor prevalencia de VPH anal⁴⁰, y que cargas virales > 100,000 copias se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer anal.^{68, 69}

3. Edad

En general, a una mayor edad hay mayor riesgo de cáncer en el paciente VIH. Esto se evidenció en el estudio de Shiels y cols. en que la incidencia de tumores no defintorios de sida fue significativamente mayor en pacientes mayores de 40 años.¹¹ En otro estudio con una muestra mucho menor también encontraron que un 93% de su población con lesiones anales era mayor de 35 años (55 de 59 pacientes).²⁶

4. Género

La incidencia de cáncer anal es mayor en mujeres que en hombres.^{15, 16, 70} Dentro de la población femenina se ha visto que la historia de fumado, el antecedente de neoplasia intraepitelial vaginal, una primera relación sexual temprana, múltiples compañeros sexuales (> 4 o > 15 según el estudio), la inmunosupresión (por VIH, trasplante o por tratamiento de enfermedades autoinmunes) y la historia de sexo anal, confieren un mayor riesgo de desarrollo de NAI y cáncer anal.^{27, 70}

5. Conductas sexuales

Número de compañeros sexuales

Se ha demostrado que a un mayor número de compañeros sexuales existe mayor riesgo de infección por VPH y de desarrollo de cáncer anal.^{19, 25, 27, 45, 70} Algunas publicaciones no ha encontrado dicha relación⁵⁴, esto podría ser debido a que se utilizan diferentes puntos de corte en el número de compañeros sexuales para establecer un número alto o bajo, por lo que no

se pueden comparar. Parece existir una tendencia al poner puntos de corte más bajos encontrar diferencias significativas. Lo que podría indicar que exista algún punto en que la curva se aplane y explique la ausencia de significancia en algunos estudios.

Relaciones sexuales anales

Las relaciones sexuales anales son un factor de riesgo de infección persistente por VPH ⁷¹, de NAI ⁴⁵ y cáncer anal tanto en hombres como en mujeres. ^{19, 24, 64}

En una cohorte en Dinamarca en hombres que reportaron uniones homosexuales tenían un exceso significativo de carcinoma anal de células escamosas (RR 31.2, 95% IC: 8.4-79.8). ⁷²

En HSH, D'Souza también observó un mayor riesgo de displasia anal (lesiones de bajo grado, alto grado y ASCUS, OR de 19.35 95% IC: 2.60-143.84) en aquellos pacientes que había reportado más de 7 compañeros sexuales con quienes mantuvieron sexo anal receptivo sin protección de barrera, con una tendencia significativa de más riesgo a mayor número de compañeros sexuales sin protección y totales. ⁶⁴

Se ha identificado la presencia de infección por VPH y de neoplasias anales intraepiteliales en mujeres y hombres sin historia de sexo anal, por lo que el sexo anal receptivo no es un factor necesario para la infección anal por VPH ni para el desarrollo de una neoplasia anal intraepitelial. ^{73,74}

6. Tabaquismo

Haber fumado en el pasado , el haber fumado en los últimos 12 meses, por más de diez años o un número elevado de paquetes año son factores de riesgo de cáncer anal. ^{19, 25, 26, 27, 70}

Se ha demostrado la relación entre cáncer anal y el tabaquismo con una mayor incidencia de infecciones por VPH de alto y bajo riesgo en fumadores activos al comparar con ex fumadores y no fumadores, ⁷⁵ por lo que algunos

autores establecen que probablemente el cese del fumado disminuya en algo riesgo y ayude en la prevención de este cáncer.⁵⁵

7. Uso de drogas ilícitas

Ching Hong y cols. encontraron que el uso de drogas intravenosas y el uso de alquil nitritos eran factores de riesgo para lesiones de alto y bajo grado en la citología anal.⁴⁵ Este estudio no relacionó los factores de riesgo con histologías confirmadas de NAI, por lo que podría ser un sesgo en este dato.

8. Uso de corticoides

El uso de corticoides conlleva un mayor riesgo de cáncer anal en hombres (OR, 3.2), en HSH (OR 5.6) y en mujeres (OR 2.3).¹⁹

III. Citología Anal como método de tamizaje de cáncer anal

El cáncer anal guarda ciertas similitudes con el cáncer de cérvix, como son: la presencia del VPH³⁰, ambos suceden en zonas de transformación en que el epitelio glandular es reemplazado por epitelio escamoso, desarrollan carcinomas de células escamosas y son similares citológica e histológicamente.⁷⁶

Debido a esta similitud y por la posibilidad de que las lesiones premalignas evolucionen a carcinoma, se ha propuesto la realización del Papanicolaou anal como método de tamizaje para el carcinoma anal, formando parte de la evaluación periódica de los pacientes de riesgo. Se espera que al igual que sucedió con el carcinoma de cérvix, se disminuya la incidencia de carcinoma anal invasor de células escamosas y su detección sea más temprana, para un mejor pronóstico del paciente.⁷⁷

Por ser el VIH uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma anal, con siete veces más probabilidades de padecerlo, y por tener una mayor mortalidad en estos pacientes, las personas portadoras de esta

enfermedad estarían entre las mayormente beneficiadas de la implementación de este método, el cual ha evidenciado ser costo-efectivo si se aplica una vez al año en HSH-VIH positivo.⁷⁸

Las guías actuales de atención primaria de personas infectados con VIH de la Infectious Diseases Society of America (IDSA), proponen como recomendación débil con nivel de evidencia de moderada calidad la realización de un Papanicolaou anal en HSH, mujeres con historia de sexo anal receptivo o una citología cervical anormal y todas aquellas personas infectadas por el VIH con antecedente de verrugas genitales.⁷⁹

A nivel mundial, se aplica como método de tamizaje en varios centros de salud, sin embargo, únicamente en el estado de Nueva York forma parte de las guías de manejo de los pacientes con VIH.⁸⁰ Otros autores han publicado las guías que utilizan en sus respectivos centros de trabajo^{67, 81}

1. Sensibilidad y especificidad de la citología anal

La sensibilidad de la prueba oscila entre un 42% y un 98% y su especificidad entre un 8% y un 97%. Esta gran variabilidad se debe a la heterogeneidad de las poblaciones en las que ha sido aplicada. Siendo más sensible en poblaciones de alto riesgo como son los HSH y personas VIH positivo.^{82, 83} Además, un posible sesgo es que no en todos los estudios se realiza anoscopía de alta resolución y biopsia al total de los pacientes, sino únicamente aquellos pacientes que muestran alteraciones en la citología⁸⁴ o se toma biopsia a los que muestran lesiones en la anoscopía de alta resolución (HRA por las siglas en inglés de high resolution anoscopy).⁸³ La anoscopía de alta resolución es una técnica similar a la colposcopia cervical, en que se valora la zona con ácido acético en busca de lesiones sugestivas de malignidad y toma de biopsia en caso necesario, para descartar NAI o presencia de carcinoma invasor.⁷⁷

Factores que se han evidenciado mejoran la sensibilidad de la prueba son: conteos de linfocitos T CD4 + < 400 células/mm³. En pacientes VIH-positivo, alcanzando en estos una sensibilidad del 90%; y una mayor extensión de la

enfermedad, pues a mayor número de cuadrantes involucrados, la prueba es más sensible.⁸⁹

A menor cantidad de pacientes de alto riesgo en la población estudiada, la prueba parece ser menos sensible, como lo mostraron Etienney y cols. En su estudio incluyeron únicamente 35 pacientes de alto riesgo (VIH-positivo, trasplantados de órgano sólido, pacientes que recibieron quimioterapia por cáncer, con historia de condilomas anales o ginecológicos y conización cervical previa).⁸⁶

En la tabla 1 se muestran la mayoría de los estudios publicados desde 1994 hasta la fecha, enumerados por fecha, según autor, con la respectiva población, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo obtenidos. Todos ellos tomaron el resultado de ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado por sus siglas en inglés de atypical squamous cells of undetermined significance) como cambio anormal en la citología, a excepción de De Ruiten y cols⁸⁵ en que tomaron como anormal los “cambios sugestivos de infección por VPH”. Los dos primeros estudian la citología convencional y el resto la citología líquida. Todas las biopsias estudiadas fueron tomadas durante una anoscopia de alta resolución, a excepción de los estudios de Etienney⁸⁶ y Papaconstatinou.⁸⁷

Tabla 1. Resumen de estudios que reportan sensibilidad y especificidad de citología anal comparada con examen histológico.

Estudio	Población y metodos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
De Ruiter A et al 1994 ⁸⁵ Cit conv vs hist	n =215 (HSH) VIH + = no indican Cit =154 Biops = 176	87.50%	16.30%	37.40%	69.60%
Palefsky et al 1997 ⁸³ Cit conv vs hist *	n = 658 (HSH) VIH + = 407 Cit = 658 pac. HRA = 658 pac.**	VIH + 69 %(60-78) VIH - 47%(26-68)	59 % (53-65) 92 % (89-95)	38% (31-45) 35% (15-54)	84% (79-89) 95% (93-98)
Arain et al 2005 ⁸⁴ Cit liq vs histo	n= 198 H VIH+ 37/79 ** cit iniciales= 200 cit control=15 Biops= 56	98%	50%		
Papaconstatinou et al *** 2005 Cit liq vs histo	n= 47 (4 M) VIH + = 37 Cit = 47 Histo = 47	42%	96%		
Berry et al 2009 ⁸⁸ Cit liq vs histo ****	n= 125 (HSH) HIV+ = 91 Cit VIH+ = 34 Cit VIH - = 83 Hist =125	VIH + 87%(60-98) VIH - 55% (32-77)	47% (24-31) 76% (64-86)	57% (35-77) 42% (23-63)	82% (48-98) 84% (72-93)
Nathan et al 2010 ⁸⁹ Cit liq vs histo	n= 395 (28 M) HSH = 297 VIH + = 212 Cit= 584 Hist = 288	70% (64-75) VIH + 76% VIH - 59% p =0.015	67% (38-88)	97% (94-99)	11% (6-20)
Bean S et al 2010 ⁹⁰ Cit liq vs histo	n= 118 (2 M) HIV + = 118 Cit= 118 Hist=42	92%	8%	67%	33%
Salit et al 2010 ⁹¹ Cit liq vs histo	n= 401 HSH /VIH + Cit = 401 HRA =401 Biop = 401	84% Para AIN 2 +	39%	88%	31%
Etienney et al 2012 ⁸⁶ Cit liq vs histo *****	n= 300 (153 M) VIH + = 10 Sexo anal=14H -34 M Alto riesgo=35 Cit=290 Hist qx= 300	56% (13/23)	77% (206/267)	18% 13/74	95% 206/216

Cit conv= citología convencional, cit liq = citología líquida Histo= histología Biop = biopsia Pac= paciente M= mujeres H = hombres HSH= Hombres que tienen sexo con hombres VPP = valor predictivo positivo VPN = valor predictivo negativo. * Biopsia únicamente en presencia de lesión visible en HRA ** VIH reportados, dato real desconocido. ***Biopsias tomadas de condilomas anales **** Sensibilidad y especificidad para detección de HGAIN. Todos los

estudios menos el primero tomaron el ASCUS como anormal. *****Muestras para histología tomados en cirugía de hemorroidectomía o fisuroctomía..

Una de las limitaciones de citología anal es que a pesar de que una citología anormal puede predecir una histología anormal, existe poca correlación entre el grado de la citología y el grado de las lesiones encontradas por histología. Por el riesgo de pasar por alto neoplasias anales de alto grado, se ha sugerido que cualquier alteración de mayor grado o igual a un ASCUS sea considerado anormal y sea referido para realizar anoscopía de alta resolución.^{67, 86, 89, 92,}

2. Técnica para toma de la muestra:

El paciente se debe preparar para la toma de la citología. Evitar el uso de enemas, cremas o medicamentos a nivel anal, el sexo anal e insertar objetos en el ano en las 24 horas previas a la toma de la muestra.

No se han reportado en la literatura contraindicaciones para la realización de la citología anal. Se pueden considerar como contraindicaciones relativas aquellas que se aplican a otros procedimientos invasivos como la neutropenia absoluta y la presencia de infección por piógenos en la zona.

Equipo necesario:

1. Guantes de protección, no deben ser estériles necesariamente.
2. Aplicador de dacron
3. Agua (no tiene que ser estéril, se puede utilizar del grifo).
4. Lámina para extender la citología o frasco para citología líquida.
5. Fijador en spray, en caso de utilizar técnica de extendido en lámina.
6. Etiqueta para colocar datos del paciente solicitada por el laboratorio de patología (según cada centro).

Procedimiento^{93, 94}

1. Colocación de material de protección (guantes).
2. Pasar el aplicador de dacron por agua hasta humedecer completamente.

3. Colocar al paciente en decúbito lateral con las piernas flexionadas.
4. Separar los glúteos del paciente hasta observar con facilidad la abertura del ano.
5. Introducir el aplicador de dacron, unos 5 cm a través del esfínter anal externo, hasta que se sienta la resistencia de la pared distal del recto.
6. Realizar movimientos circulares ejerciendo presión sobre las paredes del ano y desplazarse de adentro hacia fuera.
7. Al llegar al borde anal quite algo de presión o fuerza de separación de los glúteos, para que la zona sea parte de la muestra.

Preparación de la lámina:

A. Se extiende la muestra sobre una lámina previamente etiquetada con los datos del paciente y se fija con alcohol. (en caso de la citología convencional).

B. Se introduce el aplicador en el recipiente con líquido para realización de citología debidamente etiquetado (suelen venderse kits comerciales para esto) y se realizan movimientos circulares en una y otra dirección, que provoquen turbulencia, además de dar pequeños golpes en las paredes del recipiente para que se desprendan la mayor cantidad de células del aplicador, se saca el aplicador, y se cierra el recipiente. **

C. Se debe esperar a que las láminas estén secas, para enviar al laboratorio de patología para que sean procesadas. (en la citología convencional)

D. Tinción de Papanicolaou.

** La técnica de citología líquida ha mostrado tener un mejor rendimiento, gracias a la disminución de contaminación fecal o por bacterias y de artefactos ocasionados por secar el material al aire, lo que facilitan la lectura de la muestra.^{95, 96}

3. Lectura de la citología

Una muestra se considera adecuada dependiendo del número de células escamosas nucleadas, según el método que se utilice. Para muestras tomadas por citología líquida se necesitan 1-2 células por campo de alto poder para el kit de ThinPrep, de 3-6 células por campo de alto poder en el caso de SurePath y 6 células por campo de alto poder en la citología convencional.⁹⁷

La presencia de células columnares en la citología demuestra que el aplicador llegó hasta la zona de transformación anorectal. Para muchos estas se consideran únicamente un marcador de calidad y no un elemento necesario para la lectura de la muestra.^{36,37} Sin embargo el grupo de Bakotic encontró que sí existe relación entre la presencia de estas células y la sensibilidad de la prueba.⁹⁸

Nomenclatura

Para la lectura de las citologías los patólogos deben procurar hacerlo según del sistema de Bethesda 2001 utilizado para reportar las citologías cervicales⁹⁹.

1. Normal: negativa por lesión intraepitelial o malignidad.
2. Células escamosas:
 - a. ASC de Atypical Squamous cells (células escamosas atípicas).
 - i. ASC-US of undetermined significance (de significado indeterminado).
 - ii. ASC-H no se puede excluir HSIL
 - b. LSIL de low-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado)
 - c. HSIL de High-grade squamous intraepithelial lesion (lesión intraepitelial escamosa de alto grado).
 - d. Carcinoma de células escamosas
3. Células Glandulares
 - a. AGC de atypical glandular cells (células glandulares atípicas)
 - b. Células glandulares atípicas a favor de neoplasia
 - c. Adenocarcinoma *in situ*
 - d. Adenocarcinoma

En el año 2012 un grupo de especialistas del Colegio Estadounidense de Patólogos y de la Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología cervical, apoyados por otras sociedades se dieron a la tarea de unificar la terminología de las lesiones que afectan el canal anal. En este documento se apoya la nomenclatura de dos estratos en las lesiones intraepiteliales: las nombradas previamente HSIL y LSIL.¹⁰⁰

Existe también el sistema modificado de Bethesda Australiano 2004, el cual clasifica al ASCUS como posible LSIL (PLSIL) y al ASC-H como posible HSIL (PHSIL).⁹⁷

4. Diagnóstico molecular del Virus del Papiloma Humano como prueba de apoyo a la citología anal

La presencia a nivel anal de ciertos tipos de VPH y una carga viral de VPH elevada está relacionado de manera significativa con las lesiones premalignas de alto grado (NAI 2-3). Algunos tipos de VPH en los que se ha encontrado esta relación son el 16, 18, 31, 52, 59 y 68.⁴⁸ Esta relación ha llevado a varios grupos a proponer la prueba de detección de ADN de VPH como un posible método de tamizaje o de apoyo en la valoración del paciente con riesgo de cáncer anal. Los resultados han mostrado que es un examen muy sensible pero poco específico para la detección de cáncer anal. La sensibilidad de la prueba oscila entre 60.8 % y 100 %. La especificidad entre 16% y 84%, este último valor más elevado sólo se ha documentado en un estudio.^{86, 87, 88, 91}

Por tener una especificidad tan baja se recomienda el uso de la prueba como un método de apoyo adicional a la citología anal. La prueba utilizada en combinación con la citología anal aumenta la sensibilidad para detección de lesiones anales intraepiteliales, con una disminución esperada en la especificidad de los resultados de la citología. El estudio de Papaconstantinou y cols demostró que la prueba aumenta la sensibilidad en la detección de lesiones de alto grado pasando de 42% en la citología a anal

a 89% al combinar ambas pruebas y la especificidad descendió de 96 % a 43%.⁸⁷ Etienney y cols observaron la misma tendencia con una mejoría de 56% a 78% y una disminución de la especificidad de 77% a 58%.⁸⁶ Otros no observaron una mejoría importante ni en sensibilidad ni en especificidad al combinar ambas pruebas.⁹¹

Por tener un alto valor predictivo negativo alcanzando valores de 96 -100%. La prueba ha mostrado ser de poca utilidad en poblaciones con alta prevalencia de VPH como son los HSH y personas VIH-positivo. Por lo que su uso tiene un mayor beneficio en poblaciones de bajo riesgo de infección para VPH anal.^{88, 91}

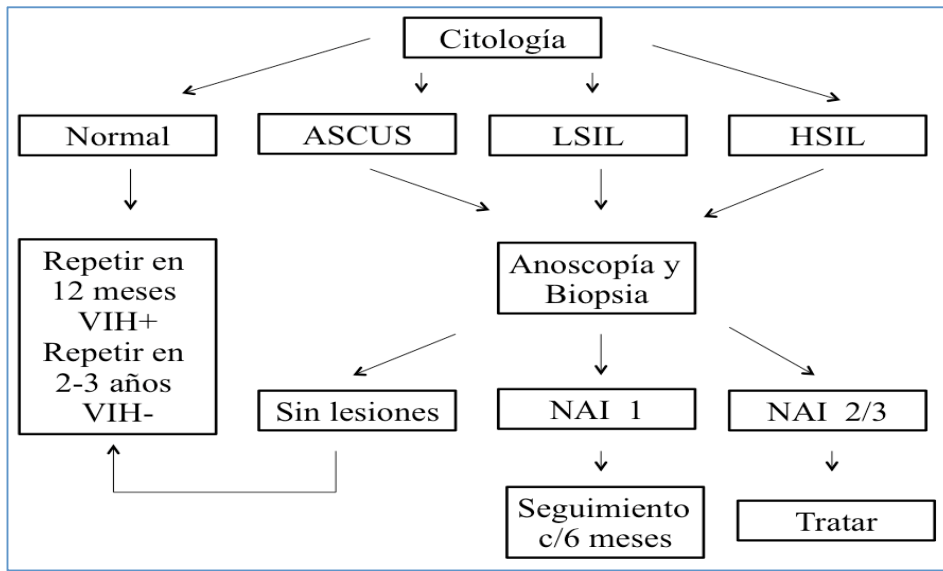
Además, una prueba por PCR VPH negativa no descarta la presencia de alteraciones en la citología anal como pudieron ver en el estudio de Indinnimeo y cols. En el grupo de personas VIH positivo 17,9% tenían una citología positiva y la PCR por VPH negativa y de los VIH negativo 22,4% tenían una citología anal positiva y una PCR por VPH negativa.⁶⁰ Un sesgo de este estudio podría ser que no se compararon la citología y la PCR por VPH con histología para determinar la cantidad de verdaderos y falsos positivos, además de tratarse de una población relativamente pequeña.

Tampoco se debe dejar de lado la posibilidad de infección por nuevos tipos de VPH que no se determinan por las pruebas comerciales convencionales como causa de no detección de VPH en las muestras.¹⁰¹

5. Evaluación del paciente con citología anal alterada:

Una vez obtenidos los resultados de la citología se siguen las guías locales para valoración del paciente. El grupo de trabajo de Joel Palefsky publicó la guía utilizada en la Clínica de Neoplasia Anal de la Universidad de San Francisco, California (UCSF por sus siglas en inglés). Ellos recomiendan que toda citología anormal debe ser referida a valoración por anoscopía de alta resolución (figura 5).⁷⁷ En caso de que la muestra de citología haya sido inadecuada esta se debe repetir.

Figura 5: Algoritmo de evaluación del paciente con citología anal.



Tomado y modificado de las guías de la Clínica de Neoplasia Anal de UCSF.

IV. Conclusiones:

- El cáncer anal tiene una baja incidencia en la población general, sin embargo en las últimas décadas ha aumentado a nivel mundial, duplicándose en países como EUA.
- El aumento de las poblaciones de alto riesgo para desarrollo de cáncer anal podría ser el causante del incremento en la incidencia de esta neoplasia.
- Dos de las poblaciones con más alto riesgo para desarrollo de cáncer anal son las personas VIH positivo y los HSH, con una incidencia de hasta 70 veces la esperada en la población general.
- Los factores de riesgo con los que se ha relacionado el cáncer anal y las lesiones anales intraepiteliales son: la infección por VPH, la edad, el género, el tabaquismo, el sexo anal, un número elevado de compañeros sexuales y la inmunosupresión por: VIH, trasplante de órganos, uso de corticoides y tratamiento de enfermedades autoinmunes.

- En la población VIH positivo, una carga viral elevada y un conteo bajo de linfocitos T CD4 +, se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de cáncer anal y NAI.
- Es necesaria la realización de estudios que profundicen en la historia natural de la infección por VPH anal y su papel en la evolución de las lesiones anales intraepiteliales.
- En las poblaciones de alto riesgo se justifica la búsqueda de un método de tamizaje, para un diagnóstico temprano de la enfermedad.
- La toma de la citología anal es una técnica sencilla, costo-efectiva y ha mostrado una sensibilidad adecuada para ser utilizado como método de tamizaje en personas VIH positivo.
- La técnica de citología líquida ha mostrado tener un mejor rendimiento que la citología convencional.
- La detección de ADN de VPH anal podría utilizarse como método de apoyo a la citología anal para mejorar la sensibilidad en poblaciones con menor prevalencia de VPH anal.
- Se sugiere para una futura aplicación de este método a nivel local: evaluar la magnitud del problema por medio de un estudio epidemiológico y posteriormente capacitar al personal médico y técnico para garantizar una adecuada atención del paciente.

V. Bibliografia

1. Selik R, Mokotoff E, Branson B, et al. Revised Surveillance Case Definition
2. Yang CH, Huang YF, Hsiao CF, et al. Trends of mortality and causes of death among HIV-infected patients in Taiwan, 1984-2005. *HIV Med.* 2008; 9(7): 535-43.
3. Simard EP, Engels EA. Cancer as a cause of death among people with AIDS in the United States. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(8):957-62.
4. Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008; 22: 2143–2153.
5. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. HIV Outpatient Study Investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853–860.
6. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Medicine* (2013), 14, 195–207.
7. Rodger AJ, Lodwick R, Schechter M, et al; INSIGHT SMART, ESPRIT Study Groups. Mortality in well controlled HIV in the continuous antiretroviral therapy arms of the SMART and ESPRIT trials compared with the general population. *AIDS.* 2013; 27(6):973-9.
8. Krentz HB, Kliwer G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med.* 2005; 6(2):99-106.
9. Ruppik M, Ledergerber B, Rickenbach, M et al. Changing patterns of causes of death: SHCS, 2005 to 2009. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2011. Abstr. 789.
10. Grulich A, T van Leeuwen M, Falster M, Vajdic C. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet.* 2007; 370(9581): 59-67.
11. Shiels M, Pfeiffer R, Gail M, et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:753–76
12. Patel P, Hanson D, Sullivan P, 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: 728-736.

-
13. Informe Nacional sobre los avances en la lucha contra el Sida 2010-2011. Costa Rica. Ministerio de Salud
14. Datos epidemiológicos casos de VIH/sida en control en las clínicas de VIH CCSS al 31 de diciembre de 2013.
15. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
16. Ministerio de Salud de Costa Rica, Registro Nacional de Tumores. Documentos Incidencia 2009-2010-2011 Diferentes características. <http://www.ministeriodesalud.go.cr>
17. 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 May;32(5):314–320.
18. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 37(5): 1563–1565.
19. Daling J, Madeleine M, Johnson L, et al. Papillomavirus, Smoking, and Sexual Practices in the Etiology of Anal Cancer. *Cancer* 2004; 101(2): 270-280.
20. Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R (2000) Tumours of the anal canal. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System (eds Hamilton SR, Aaltonen LA), pp. 145–56. IARC Press, Lyon, France.
21. Carvalho N, Albergaria D, Lebre R, et al. Anal canal gastrointestinal stromal tumors: case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(1):319-22.
22. 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.
23. Ryan D, Compton C, Mayer R. Carcinoma of the Anal Canal. *N Engl J Med.* 2000; 342(11):792-800.
24. Palefsky J, Holly E, Ralston M, Arthur S, et al. Anal Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Positive and HIV-Negative Homosexual and Bisexual Men: Prevalence and Risk Factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 17 (4): 320-326.

-
25. Scwartz L, Castle P, Follansbee S, 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: 1768-1775.
26. Bertisch B, Franceschi S, Lise M, et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2013; 178 (6): 877-884.
27. EINaggar A, and Santoso J. Risk factors for anal intraepithelial neoplasia in women with genital dysplasia. *Obstet Gynecol.* 2013; 122(2): 218-223.
28. Mabruk M. The mystery of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2008; 8(1): 1-4.
29. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.*1999; 189 (1): 12-19.
30. Grulich A, Jin F, Conway E, Stein A, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sexual Health,* 2010; 7, 244-252.
31. Palefsky J, Holly E. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995 Jun; 4(4): 415-28.
32. IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic risk to humans, Volumes 1–109. Last update: 25 July 2014. Acceso a datos: 9 de setiembre de 2014.
33. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens. Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10: 321-322.
34. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003 Feb 6; 348(6): 518-27
35. Crow J. HPV: The Global Burden. *Nature.* 2012; Vol 488: S2-S3.
36. Herrero R, Castle P, Schiffman M, et al. Epidemiologic Profile of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005; 191:1796-807.
37. Machalek DA, Poynten M, Jin F et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2012 May; 13(5): 487-500.
38. Castro FA, Quint W, Gonzalez P, et al; for the Costa Rica Vaccine Trial Group. Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus

Infection Among Young Healthy Women in Costa Rica. *J Infect Dis.* 2012 Oct; 206(7): 1103-1110.

39. Trottier H, Franco E. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine.*2006; S1/4-S1/15.

40. Wiley D, Xiuhong L, Hsu H, et al. Factors affecting the prevalence of strongly and weakly carcinogenic and lower-risk Human Papillomaviruses in anal specimens in a cohort of men who have sex with men. *PLOS ONE*, 2013; 8(11)

41. Nyitray A, Carvalho da Silva R, Baggio ML, et al. Age-Specific Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus (HPV) among Men Who Have Sex with Women and Men Who Have Sex with Men: The HPV in Men (HIM) Study. *J Infect Dis* 2011; 203:49–57

42. Chin-Hong P, Vittinghoff E, Cranston R, 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): 2070-2076.

43. Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, et al. Population-based study of human papillomavirus infection and cervical neoplasia in rural Costa Rica. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(6): 464-474.

44. Oriel JD, Whimster IW. Carcinoma in situ associated with virus-containing anal warts. *Br J Dermatol* 1971; 84:71-3.

45. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, et al. Age related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: The EXPLORE study. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97: 896-905.

46. Hoots BE, Palefsky JM, Pimienta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer.* 2009; 124: 2375-2383.

47. Abramowitz L, Jacquard AC, Jaroud F, et al. Human Papillomavirus genotype distribution in anal cancer in France: The EDiTH V study. *Int J Cancer.* 2011; 129(2):433-9.

48. Salit I, Tinmouth J, Chong S, et al. Screening for HIV-Associated Anal Cancer: Correlation of HPV genotypes, p16, and E6 transcripts with Anal Pathology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009. 18: 1896-1992.

49. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer.* Article first published online : 30 MAY 2014, DOI: 10.1002/ijc.28963

-
50. Darragh, T and Winkler, B. Anal Cancer and Cervical Cancer Screening: Key Differences. *Cancer Cytopathology*. 2011: 5-19.
51. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in woman from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180 (5): 1415-1423.
52. Rodríguez A, Burk R, Herrero R, et al. The Natural History of Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia Among Young Women in the Guanacaste Cohort Shortly After Initiation of Sexual Life. *Sexually Transmitted Diseases*. 2007; 34(7): 494-502.
53. McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008; 9 (5): 425-434.
54. Gravitt, P. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest*. 2011; 121(12): 4593-4599.
55. Grulich AE, de Visser RO, Smith AM, Rissel CE, Richters J. Sex in Australia: homosexual experience and recent homosexual encounters. *Aust N Z J Public Health*. 2003; 27(2):155-63.
56. Shvetsov YB, Hernández BY, McDuffie K, et al. Duration and clearance of anal papillomavirus (HPV) infection among women: the Hawaii HPV cohort study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 536-46.
57. Machalek D, Grulich A, Hillman R, et al. The Study of Prevention of Anal Cancer (SPANAC): design and methods of a three-year prospective cohort study. *BMC Public Health* 2013; 13:946.
58. Van Leeuwen MT, Vajdic CM, Middleton MG, et al. Continuing declines in some but not all HIV-associated cancers in Australia after widespread use of antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23: 2183-2190.
59. Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, et al. HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15): 2550-7.
60. Indinnimeo M, d'Étorre G, Fiore A, et al. Diagnosis of anal human papillomavirus infection: polymerase chain reaction or cytology? *International Journal of Infectious Diseases* 2011; 15: e232-e235.
61. Veazey R, Lackner A. The mucosal immune system and HIV-1 infection. *AIDS Rev*. 2003; 5(4): 245-252.

-
62. Theiler RN, Farr SL, Karon JM, et al. High-risk human papillomavirus reactivation in human immunodeficiency virus-infected women: risk factors for cervical shedding. *Obstet Gynecol.* 2010; 115(6): 1150-1158.
63. Melo VH, Crosland Guimaraes MD, Machado Rocha G, et al. Prevalence and Risk Factors Associated With Anal Intraepithelial Neoplasia Among HIV-Positive Men in Brazil. *J Low Genit Tract Dis* 2014 Apr;18(2): 128-35.
64. D'Souza G, Wiley D, Li X, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the Multicenter AIDS Cohort study. *Journal of Acquired Immunodeficiency Syndrome.* 2008, 48 (4): 491-499.
65. Palefsky J, Holly EA, Ralston M, et al. Effect of Highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and human papillomavirus infection. *J Acquir Immune Defic Syndrome* 2001; 28: 422-8.
66. Piketty C, Darragh TM, Heard I, et al. High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men despite the use of highly active antiretroviral therapy. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 96-99.
67. Rosa-Cunha I, Degennaro VA, Hartmann R, et al. Description of a pilot Anal pap Smear screening Program Among Individuals attending a Veteran's Affairs HIV Clinic. *AIDS PATIENT CARE and STDs.* 2011: 25 (4).213-219.
68. Guiguet M, Boué F, Cadranel J, et al. Effect of immunodeficiency, HIV viral load, and antiretroviral therapy on the risk of individual malignancies: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1152-1159.
69. Cheng SH, Chu FY, Wang CC, Hsueh YM. Screening and Risk Factors for Anal Cancer Precursors in Men Infected With HIV in Taiwan. *J Med Virol.* 2014 Feb;86(2):193-201.
70. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual Practices, Sexually Transmitted Diseases, and the Incidence of Anal Cancer. *N Engl J Med* 1987; 317:973-977.
71. Beachler D, D'Souza G, Sugar E, et al. Natural History of Anal vs Oral HPV Infection in HIV-Infected Men and Women. *J Infect Dis.* Jul 15, 2013; 208(2): 330-339.
72. Frisch M, Smith E, Grulich a and Johansen C. Cancer in a population-based Cohort of men and women in registered homosexual partnerships. *Am J Epidemiol.* 2003, 157 (11): 966-972.
73. Wilkin T, Palmer S, Chiasson K, Wright T. Anal Intraepithelial Neoplasia in Heterosexual and Homosexual HIV-Positive Men with Access to Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis.* 2004; 190: 1685-91.

-
74. Piketty C, Darragh TM, Costa 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: 453-459.
75. Schabath M, Villa L, Lin HY, et al. A prospective analysis of smoking and human papillomavirus infection among men in the HPV in Men Study. *Int J Cancer*. 2014; 134, 2448–2457.
76. Tandon R, Baranoski AS, Huang F, et al. Abnormal Anal Cytology in HIV-infected Women. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203 (1): 21.
77. Park I, Palefsky J. Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Curr Infect Dis Rep*. 2010; 12: 126–133.
78. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA* 1999; 1999; 281: 1822-9.
79. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013. Update by the HIV Medicine Association of IDSA. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (1) 1-10.
80. New York Department of Health AIDS Institute: www.hivguidelines.org
81. Ortoski R and Kell C. Anal Cancer and Screening Guidelines for Human Papillomavirus in Men. *J Am Osteopath Assoc*. 2011; 111 (3 suppl): S35-S43.
82. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 15; 43(2): 223-33.
83. Palefsky J, Holly E, Hogeboom C, et al. Anal Cytology as a Screening Tool for Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*. 1997; 14(5):415-422.
84. Arain S, Walts AE, Thomas P, Bose S. The anal Pap smear: cytomorphology of squamous intraepithelial lesions. *Cytojournal* 2005; 2(1): 4.
85. De Ruiter A, Carter P, Katz DR, et al. A comparison between cytology and histology to detect anal intraepithelial neoplasia. *Genitourin Med*. Feb 1994; 70(1): 22–25.
86. Etienney I, Vuong S, Si-Mohamed A, et al. Value of Cytologic Smears and Polymerase Chain Reaction Screening for Human Papillomavirus DNA in Detecting Anal Intraepithelial Neoplasia. *Cancer*. 2012; 15;118(24):6031-8
87. Papaconstantinou HT, Lee AJ, Simmang CL, et al. Screening methods for

high-grade dysplasia in patients with anal condyloma. *J Surg Res* 2005; 127: 8–13.

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 Feb; 52(2):239-47.

89. Nathan M, Singh N, Garret N, et al. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *AIDS* 2010, 42: 373-379.

90. Bean S, Chhieng D, Roberson J, et al. Anal-Rectal Cytology: Correlation With Human Papillomavirus Status and Biopsy Diagnoses in a Population of HIV-Positive Patients. *J Low Genit Tract Dis*. 2010 Apr; 14(2):90-6.

91. Salit I, Lytwyn A, Raboud J, et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *AIDS* 2010, 24:1307–1313.

92. Panther L, Wagner K, Proper J, et al. High Resolution Anoscopy Findings for Men Who Have Sex with Men: Inaccuracy of Anal Cytology as a Predictor of Histologic HighGrade Anal Intraepithelial Neoplasia and the Impact of HIV Serostatus. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1490-1492.

93. Darragh TM, Winkler B. Screening for anal neoplasia: anal cytology? sampling, processing and reporting. *Sex Health*. 2012; 9(6): 556-61.

94. Anal Pap Smear: A Simple Fast and Easy Procedure CD-ROM from the Pennsylvania/ MidAtlantic AIDS Education and Training Center.

95. Darragh TM, Jay N, Tupkelewicz BA, et al. Comparison of conventional cytologic smears and ThinPrep preparations from the anal canal. *Acta Cytol*. 1997; 41(4):1167-70.

96. Sherman ME, Friedman HB, Busseniers AE, et al. Cytologic diagnosis of anal intraepithelial neoplasia using smears and cytyc thin-preps. *Mod Pathol*. 1995 Apr; 8(3): 270-4.

97. Roberts JM, Ekman D. The reporting of anal cytology and histology samples: establishing terminology and criteria. *Sex Health*. 2012 May 25.

98. Bakotic WL, Willis D, Birdsong G, Tadros TS. Anal cytology in an HIV-positive population: a retrospective analysis. *Acta Cytol* 2005; 49(2): 163–8.

99. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda system: terminology for reporting results of cervical cythology. Bethesda 2001 Workshop. *JAMA* 2002; 287: 2114-9.

100. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul; 16(3): 205-42

101. Menzo S, Ciavattini A, Bagnarelli P, et al. Molecular epidemiology and pathogenic potential underdiagnosed human papillomavirus types. *BMC Microbiol* 2008; 8:112.