

Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Carcinoma anal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: ¿es la hora del cribado?

P. Herranz-Pinto^{a,*}, E. Sendagorta-Cudós^a, J.I. Bernardino-de la Serna^b
y J.M. Peña-Sánchez de Rivera^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Unidad VIH, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Disponible en Internet el 16 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Carcinoma anal;
Virus de la
inmunodeficiencia
humana;
Virus del papiloma
humano;
Neoplasia
intraepitelial;
Cribado;
Diagnóstico;
Anoscopia;
Citología

KEYWORDS

Anal carcinoma;
Human
immunodeficiency
virus;
Human papilloma
virus;
Intraepithelial
neoplasia;
Screening;
Diagnosis;
Anoscopy;
Cytology

Resumen Varón de 38 años, diagnosticado de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hace 10 años, y que seguía desde entonces terapia antirretroviral. Nunca había presentado enfermedades oportunistas y se encontraba en buena situación inmunológica, con recuento de CD4 de 450 células/mm³ y carga viral de VIH indetectable. Consultaba por presentar molestias anales persistentes desde hacía 2 meses, con prurito y leve sangrado ocasional. Al haber presentado varios episodios previos de verrugas anales, el paciente se había autoadministrado diversos tratamientos tópicos, sin eficacia y con empeoramiento de los síntomas. La exploración de la región perianal evidenció eritema inespecífico y signos de rascado. En el tacto rectal se detectaba una pequeña tumoración de 0,5 cm y base infiltrada, dolorosa a la palpación y localizada a 15 mm del orificio anal. Se realizó una anoscopia de alta resolución con biopsia de la lesión descrita, que confirmó la presencia de un carcinoma epidermoide infiltrante.

¿Habría podido prevenirse el desarrollo de esta neoplasia?

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Anal carcinoma and HIV infection: Is it time for screening?

Abstract A 38-year-old white man had a 10-year history of human immunodeficiency virus (HIV) infection (A3), with no episodes of opportunistic diseases and in good immunologic recovery (CD4 cell count: 450 and indetectable HIV viral load) while on HAART. He presented with a two-month history of mild anal symptoms, including pruritus and episodic bleeding. He referred past episodes of anal warts, self-treated with several topical compounds, all proven unsuccessful. Perianal examination showed erythema and scratching. A 0.5 cm sized tumor, with infiltration at the base was detected on digital exam, located at 15 mm from the anal margin. Local biopsy driven by high-resolution anoscopy (AAR) yielded a final diagnosis of infiltrative epidermoid carcinoma.

Might that neoplasia have been prevented?

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: pherranzp@gmail.com, pedro.herranz@salud.madrid.org (P. Herranz-Pinto).

El problema clínico: carcinoma anal

El carcinoma anal es una neoplasia asociada a la infección por el virus del papiloma humano (VPH)¹, que supone un problema de salud de importancia creciente. Clásicamente, se consideraba una neoplasia rara, que afectaba a individuos de edad avanzada y con predominio en mujeres (3:1). En la última década, se ha constatado un incremento de su incidencia, de aproximadamente un 2% anual². Estas cifras se explican por el creciente número de nuevos casos diagnosticados en determinados grupos de pacientes inmunodeprimidos, en especial de individuos infectados por el VIH, en los que el riesgo asciende a 60 casos por cada 100.000 pacientes/año, lo que supone una incidencia entre 10 y 50 veces superior a la de la población general³. El grupo de mayor riesgo lo forman los varones homosexuales en los que la prevalencia ha aumentado hasta cifras cercanas a 92 a 144 casos por 100.000 pacientes/año^{4,5}.

Etiología y factores de riesgo: infección anogenital por virus del papiloma humano de alto riesgo

La infección anogenital por el VPH es una de las infecciones de transmisión sexual (ITS) más frecuentes a nivel mundial, especialmente en la población joven sexualmente activa. Se considera que la infección persistente por genotipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR) es el factor etiológico fundamental para la aparición de la mayoría de carcinomas genitales^{1,6}. El espectro de genotipos de VPH-AR implicados en el carcinoma anal y sus lesiones precursoras es similar al descrito en el carcinoma de cérvix. El tipo más frecuentemente aislado es VPH-16, presente en el 65-75% de los casos, seguido del tipo 18. Solos o en asociación, ambos tipos se encuentran en el 78% de todos los carcinomas anales⁷. También se ha sugerido que el número de VPH-AR aislados en una citología anal es un factor adicional de riesgo; la presencia de más de 5 genotipos incrementa por 7 el riesgo de displasia anal⁸.

La práctica de sexo anal receptivo es la principal conducta de riesgo para el desarrollo de carcinoma anal (riesgo relativo [RR] 33:1)¹ y dicho riesgo es muy superior (84:1) en varones infectados por el VIH⁹. Otros importantes factores de riesgo son los antecedentes de un elevado número de parejas sexuales a lo largo de la vida, el haber presentado condilomas anales o genitales¹⁰ u otras ITS. Cualquiera de ellos aumenta el riesgo de carcinoma anal, tanto en mujeres como en varones, independientemente de su orientación sexual^{1,11}.

En algunas de las cohortes publicadas, las tasas de displasia citológica severa entre varones homosexuales y heterosexuales fueron similares, lo que sugiere que este hallazgo es independiente de la conducta sexual¹². Además, el riesgo de experimentar neoplasia intraepitelial anal (NIA) o carcinoma anal invasivo no es exclusivo de los varones infectados por el VIH, sino que afecta a ambos sexos, ya que también está aumentado en mujeres seropositivas^{3,11}.

Por tanto, a pesar de que las relaciones sexuales anales deben ser consideradas como un factor de riesgo crucial para la aparición de displasia anal, su ausencia no debe ser considerada como un motivo suficiente que justifique la exclusión de los pacientes del cribado.

Historia natural del carcinoma anal

El canal cervical femenino y el canal anal comparten características embriológicas e histológicas. Ambos presentan una zona anatómica de transformación, en las que se localizan regiones de metaplasia fisiológica en las que el epitelio glandular se sustituye por epitelio escamoso (del ectocervix o del canal anal, respectivamente). En dicha zona se originan lesiones displásicas intraepiteliales, que se clasifican según su severidad en displasia de bajo grado (BG) (neoplasia intraepitelial cervical y anal [CIN/NIA-1] o de BG), o de alto grado (AG) (CIN/NIA-2 y 3 o de AG), en las que la displasia epitelial es más extensa y que constituyen las verdaderas precursoras del carcinoma epidermoide, tanto anal como cervical^{13,14}. Este escenario dinámico ha sido ampliamente demostrado en el caso del carcinoma de cérvix uterino, y en él es posible la regresión espontánea, la persistencia sin cambios o la progresión a lesiones invasivas de carácter maligno. Existe un consenso generalizado para aplicar este mismo modelo a las lesiones del canal anal, aún admitiendo que las evidencias clínicas que se sustentan este planteamiento no son definitivas.

En el caso de las lesiones anales, no se conoce el riesgo de progresión de NIA incipiente (atipia epitelial basal) hasta el carcinoma invasivo. Se considera que, una vez que se desarrolla NIA-AG en el epitelio anal, la posibilidad de regresión espontánea es muy escasa, incluso en individuos no infectados por el VIH. Por lo tanto, el riesgo teórico de progresión de NIA-AG a carcinoma en pacientes inmunodeprimidos, en los que la infección por VPH es más prevalente y de más difícil control, debe ser aún mayor. Sin embargo, los datos epidemiológicos disponibles son optimistas, e indican que el riesgo de transformación de la NIA-AG a carcinoma epidermoide invasivo es menor que el atribuido a la displasia cervical. La prevalencia de displasia anal de AG publicada en la literatura varía mucho según las series, pero datos de un metaanálisis reciente¹⁵ indican que es cercano al 29% en varones homosexuales infectados por el VIH. Si se compara esta elevadísima prevalencia de NIA-AG en comparación con la mucho más reducida de carcinoma anal, resulta muy verosímil que tan solo una minoría de los casos progresen a carcinoma invasivo, y que este proceso requiera un periodo prolongado, de años a incluso décadas, para completarse.

Displasia anal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

El aumento progresivo en el número de casos ha convertido al carcinoma anal en una de las neoplasias no definitorias de sida más frecuentes en los países occidentales. Desde 1986, se ha confirmado un aumento notable de la incidencia de displasia anal en varones homosexuales VIH (+) con respecto a los no infectados (RR de 5,7 y 3,7, respectivamente)^{16,17}, así como un riesgo creciente de progresión a lesiones invasivas a medida que la inmunodepresión por el VIH se intensifica. Estos datos se originan de nuevo en la asociación entre la infección por VIH avanzada y el aumento de la incidencia de infección por VPH-AR y la aparición de lesiones preneoplásicas o de tumores invasivos asociados. En el contexto de la infección por VIH, el riesgo de carcinoma anal se ha relacionado con cifras de CD4 nadir por debajo de 200 células/mm³,

así como con la duración prolongada de la infección VIH (riesgo 12 veces mayor en los pacientes con más de 15 años de evolución frente a los de menos de 5 años)¹⁸.

Desafortunadamente, la incidencia del cáncer anal no ha disminuido tras el uso generalizado de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Por el contrario, en número de diagnósticos tanto de carcinomas invasivos como de sus lesiones precursoras se ha multiplicado desde la introducción de la misma. En el seguimiento de la serie de Crum-Cianfore et al.¹⁹, que incluye a 4.901 individuos infectados por VIH, la tasa de carcinoma anal aumentó progresivamente desde 11 casos por 100 pacientes/año, en la era pre-TARGA, hasta 128 casos en el periodo 2006-2008. Si se tiene en cuenta la larga latencia en la progresión de las lesiones displásicas producidas por el VPH, el aumento en la incidencia del cáncer anal puede deberse en parte al aumento actual de la supervivencia de los pacientes VIH (+)²⁰. Por otra parte, se ha planteado que la infección por VIH pueda desempeñar *per se* un papel facilitador sobre la progresión de estos tumores²¹, circunstancia que se ve reflejada en la progresión más rápida y en la incidencia en pacientes 2 décadas más jóvenes que en los seronegativos. Si estas ideas fueran correctas, es previsible que la incidencia de la neoplasia siga aumentando en los próximos años en los pacientes con acceso a la terapia antirretroviral. Según las estimaciones de Palefsky et al.¹⁶, el 32% de los pacientes homosexuales infectados por el VIH con citología anal normal y el 52% de los que tienen displasia de BG podrían desarrollar lesiones intraepiteliales de AG en un periodo de 4 años.

Otras poblaciones de pacientes con riesgo aumentado

La experiencia en otras poblaciones inmunodeprimidas es menor, pero se considera que cualquier paciente que presente una disfunción de la inmunidad celular como consecuencia de una enfermedad o tratamiento inmunosupresor puede tener un mayor riesgo de cáncer anal. En el registro nacional sueco, el riesgo de carcinoma anal es 10 veces mayor en los pacientes trasplantados de órgano sólido frente a la población general²². Requieren seguimiento especial los pacientes sometidos a trasplante, y aquellos que presentan enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, y reciban un tratamiento inmunosupresor.

Repercusión del diagnóstico y tratamiento precoz en la morbilidad del carcinoma anal

El tratamiento de la NIA y del carcinoma anal en pacientes inmunodeprimidos, y especialmente en los infectados por el VIH, es especialmente difícil, ya que los resultados de las terapias convencionales son peores que en la población seronegativa²³. Aun en la era TARGA, la supervivencia del carcinoma anal es inferior en pacientes con infección por el VIH que en la población no infectada²⁴. Además, dichos pacientes presentan peor tolerancia a la quimioterapia y a la radioterapia, con dificultades para un correcto cumplimiento de los protocolos oncológicos hasta en el 50% de los casos²⁵. Todos estos datos refuerzan la necesidad del diagnóstico precoz tanto de las lesiones precursoras

del carcinoma anal, como de las lesiones ya invasivas antes de su diseminación regional o general.

Diagnóstico del carcinoma anal

Puesto que el carcinoma epidermoide anal se desarrolla sobre lesiones precursoras (NIA-AG) que se pueden diagnosticar y tratar, nos encontramos ante un tumor teóricamente prevenible. El diagnóstico clínico del carcinoma anal avanzado es sencillo, pero debe recordarse que el 20% de los carcinomas localmente avanzados son asintomáticos²⁶, por lo que pudiera ser razonable aplicar en determinados grupos de riesgo protocolos de búsqueda activa.

La presentación clínica del carcinoma anal invasivo con frecuencia resulta anodina; muchos de los síntomas iniciales de la enfermedad (dolor, sangrado o aparición de masas rectales) pueden ser superponibles a los de otros procesos frecuentes en varones homosexuales, tales como algunas ITS, síndromes diarreicos de diverso origen o bien fisuras, fístulas y abscesos anales²⁷. La primera etapa diagnóstica del cáncer anal comprende la inspección visual y el tacto rectal, que deben ser efectuados a toda la población de riesgo con periodicidad anual. Los pacientes deben ser instruidos para participar activamente en el proceso de diagnóstico precoz, realizando autoexploraciones periódicas y consultar en caso de percibir cualquier hallazgo o sintomatología inusual. El examen perianal es sencillo y permite detectar lesiones tumorales en estadio precoz. En este punto, debe tenerse en cuenta que la apariencia clínica de la displasia intraepitelial o de los carcinomas *in situ* es muy inespecífica y muchas veces motivo de confusión con afecciones anales benignas. Es mucho más difícil el diagnóstico de las neoplasias intraanales incipientes, que normalmente pasan desapercibidas a la exploración digital y no son diagnosticables sin la ayuda de la anoscopia de alta resolución (AAR), término acuñado para describir la *colposcopia* del canal anal y la región perianal. La AAR permite guiar la toma de biopsias para el diagnóstico definitivo de la displasia del canal anal¹⁴.

Antecedentes y justificación del cribado mediante citología y anoscopia

Los programas de cribado del carcinoma de cérvix mediante citología en la población general se iniciaron en Estados Unidos hace 50 años y la incidencia de carcinoma invasivo ha disminuido desde entonces desde 35-40 casos/100.000 antes de su generalización, hasta 8/100.000 con posterioridad²⁸. Sobre la base de las similitudes entre ambos tumores, en los últimos 10 años se han instaurado programas de detección precoz del carcinoma anal que, con la esperanza de que su aplicación obtenga parecidos efectos positivos, siguen protocolos de actuación y guías clínicas similares a las establecidas para el carcinoma cervical²⁸.

La citología anal como prueba de cribado

Se trata de una técnica sencilla y cómoda de realizar que permite la obtención de células para el análisis citológico; además permite la determinación cualitativa del VPH cuando se realiza en medio líquido. Para su

interpretación, se utiliza la clasificación de Bethesda²⁹, que diferencia varias categorías: a) normal; b) lesión escamosa intraepitelial de BG (L-SIL) (displasia en el tercio basal del epitelio); c) lesión escamosa intraepitelial de AG (H-SIL) (displasia en el tercio medio o en todo el espesor del epitelio); d) células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), y e) células escamosas atípicas no se excluye H-SIL. El rendimiento de la citología anal es similar al de la citología y biopsia cervicales. Su sensibilidad para el diagnóstico de NIA total está comprendida entre el 69 y el 93%, con una especificidad del 32-59%. Lamentablemente, la especificidad de la citología en la detección de NIA-AG es limitada, lo que condiciona su utilidad práctica, ya que muchos pacientes son sometidos innecesariamente a AAR y biopsia. Por tanto, está justificada la búsqueda de pruebas adicionales que, combinadas o en solitario, mejoren los resultados actuales. El estudio de diversos biomarcadores en muestras citológicas anales, tales como el ARN mensajero de determinados genotipos virales o el uso de la tinción citológica de las proteínas P16ink4a y Ki67, suscitan gran interés.

Anoscopia de alta resolución

Constituye la técnica de elección para el diagnóstico dirigido de las lesiones de NIA. Requiere la utilización de un colposcopio con luz, equipado con una lente magnificadora de imágenes que nos permitirá el estudio del epitelio de transición del canal anal. Al igual que en la colposcopia cervical, en esta exploración se utiliza una gasa empapada en una solución de ácido acético al 3% y una tinción con lugol. Se debe sospechar la presencia de NIA ante la presencia de placas acetoblancas, placas que no captan lugol y zonas de la mucosa que presenten un patrón vascular anómalo o de mosaicismo, hallazgos similares a los descritos en el cérvix displásico³⁰.

La biopsia de las zonas sospechosas permite detectar la presencia de displasia y determinar su profundidad en el epitelio estudiado. Así pues, teniendo en cuenta la división del epitelio en 3 partes, la NIA se clasifica en grado 1 (NIA-BG), 2 y 3 (NIA-AG, ambos), en función de la aparición de cambios morfológicos que afecten al epitelio de menor a mayor profundidad³¹.

Correlación entre citología y biopsia del canal anal

Debido a la falta de correlación entre sus hallazgos y los de las biopsias posteriores en una proporción estimable de casos, la interpretación de las citologías anales plantea algunas controversias. Mientras que la presencia de una citología de AG predice adecuadamente la presencia de displasia grave en la biopsia, esta correlación se pierde en las citologías de BG (ASCUS y L-SIL), que tienden a infraestimar la gravedad histológica real³²; por este motivo, se recomienda la realización de AAR y biopsia ante cualquier paciente con factores de riesgo y citología anormal³³. En los casos con biopsia normal tras una citología alterada, debe mantenerse un alto índice de sospecha, ya que es probable que la biopsia no haya identificado las zonas displásicas, siendo aconsejable la repetición de una AAR²⁸.

La búsqueda combinada de VPH-AR en las muestras citológicas no ofrece ventajas en la mayoría de los pacientes,

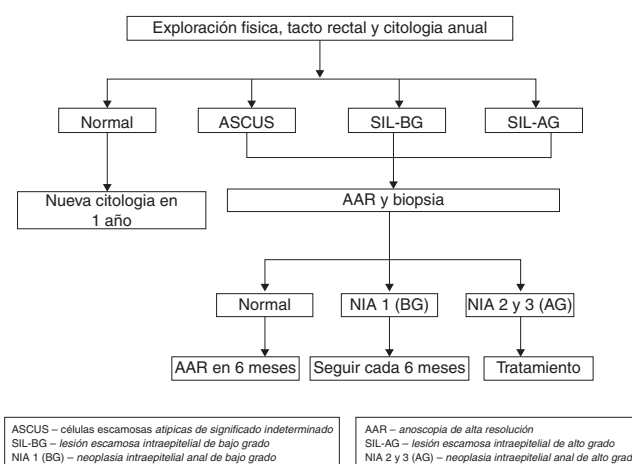


Figura 1 Algoritmo de actuación en el cribado del carcinoma anal.

Fuente: Palefsky et al²⁸.

dado que la práctica totalidad de los varones homosexuales infectados por el VIH están coinfectados por VPH oncogénico. Se ha propuesto que la determinación de VPH-AR sería de ayuda para diferenciar dos grupos dentro de las citologías de significado incierto (ASCUS): a) las asociadas a VPH-AR (+), que requerirían anoscopia y biopsia, y b) los casos, poco frecuentes, en que no se aisle VPH-AR, en los que bastaría con seguimiento clínico y citologías repetidas³⁴.

Desarrollo práctico: ¿cómo efectuar el cribado?

La inspección visual y el tacto rectal constituyen los procedimientos diagnósticos básicos a realizar en todos los individuos, seguidos de la toma de muestras para citología anal. Respecto al cribado mediante citología, no existe un esquema universal y la mayoría de los algoritmos se basan en el inicial propuesto por Palefsky (fig. 1)²⁸. A los pacientes con factores de riesgo se les realiza una citología anal mediante la técnica previamente comentada. Si el resultado es negativo y se trata de un paciente inmunodeprimido, se repetirá la citología en un año. Por el contrario, cualquier alteración en la citología será indicación de exploración mediante AAR y biopsia. Si se detecta en la biopsia una NIA grado 1, está indicada repetir la anoscopia en 6 meses. Si se encuentra una NIA-AG, estará indicado tratarla. Si tras una citología alterada no encontramos hallazgos en la anoscopia, la actitud propuesta depende de los autores, aunque lo más prudente es repetir la anoscopia en 6 meses. En situaciones concretas, puede ser aconsejable la realización directa de anoscopia y biopsia, sin necesidad de citología previa. Es el caso de los pacientes con hallazgos positivos en tacto rectal inicial y los que presentan antecedentes de displasia genital, además del seguimiento de pacientes ya tratados.

¿A quién ofertar el cribado?

Considerando la imposibilidad práctica de efectuar el cribado del carcinoma anal a todos los pacientes que lo pudieran requerir (individuos con infección anal por

VPH-AR), se aconseja priorizar la atención a las personas con mayor riesgo, los pacientes inmunodeprimidos y en particular a los infectados por el VIH. En esta población, los protocolos de cribado de carcinoma anal deberían formar parte de los procedimientos de seguimiento clínico rutinario, con la periodicidad que se estime oportuna.

Ya se ha comentado que la infección VPH-AR afecta a pacientes seropositivos de ambos sexos. No obstante, las guías publicadas priorizan la atención a varones homosexuales, por ser este grupo el que presenta tasas más elevadas de infección por VPH-AR, seguidos de varones heterosexuales y mujeres con antecedentes de condilomas anales o displasia en el área anogenital³⁵. Los pacientes con deterioro inmunológico más severo y los que estén infectados por el VIH durante períodos más largos teóricamente tendrían mayor riesgo de presentar displasia anal¹⁹; sin embargo, en la actualidad casi todos los pacientes reciben tratamiento antirretroviral y se mantienen en buena situación inmunitaria, por lo que estas diferencias podrían no ser significativas.

El tratamiento de la neoplasia intraepitelial anal

Supone un reto terapéutico, tanto por el riesgo de recurrencias y de lesiones metacrónicas, como porque ninguno de los tratamientos existentes es capaz de erradicar definitivamente la infección anal por VPH oncogénico³⁶. Consecuentemente, es obligatoria la monitorización clínica a largo plazo de los pacientes tratados. Entre las técnicas disponibles, dado que ninguna ha demostrado una mayor eficacia, la elección deberá considerar factores tales como la localización y extensión de la enfermedad, la disponibilidad de medios técnicos y la experiencia del equipo médico responsable.

El tratamiento de la NIA puede abordarse mediante tratamientos tópicos, tratamientos ablativos o procedimientos quirúrgicos. En las formas localizadas el tratamiento resulta relativamente sencillo y las posibilidades son múltiples: crioterapia, ácido tricloroacético, tratamiento mediante coagulador infrarrojo, electrobisturí, láser CO₂ o cirugía convencional. El abordaje de las formas extensas es más complejo y en ellas es preferible la aplicación tópica de imiquimod, 5-fluorouracilo o cidofovir. En cualquier caso, debe valorarse el tratamiento con coagulador infrarrojo, el cual actúa mediante coagulación térmica y tiene la ventaja de que permite tratar zonas extensas en consulta³⁷. Varios estudios retrospectivos indican que se trata de un procedimiento seguro y que presenta una eficacia en el tratamiento de lesiones localizadas de NIA del 60-70%³⁷.

Por último, la eficacia real de los programas de vacunación frente a VPH en la prevención de la displasia anal, tanto en población general como en pacientes infectados por el VIH, supone una posibilidad esperanzadora que deberá ser confirmada a medio y largo plazo.

Luces y sombras del cribado: áreas de incertidumbre

Las pruebas diagnósticas utilizadas en los protocolos de cribado de cáncer anal no han sido validadas por

ningún organismo oficial y su uso se basa en la analogía con su utilidad en el cribado del carcinoma de cérvix. Aunque numerosos estudios documentan la aparición de carcinoma epidermoide infiltrante sobre lesiones de NIA-AG, carecemos de datos precisos acerca de la historia natural de la neoplasia anal y del riesgo real de progresión de la NIA-AG a carcinoma anal.

Quedan además otras cuestiones por resolver. La más importante de ellas es la ausencia hasta la fecha de estudios aleatorizados que hayan podido demostrar una disminución en la incidencia del carcinoma anal invasivo tras la implantación de programas de cribado y diagnóstico precoz frente a la conducta expectante, con resultados similares a los ya demostrados en el caso del carcinoma de cérvix³⁸. Resultan poco alentadores los datos recientemente publicados de un estudio en pacientes con cáncer anal e infección por el VIH, en el que 7 de 74 pacientes diagnosticados de cáncer anal habían seguido protocolos de cribado previo y en los que los tumores que mostraban no se encontraban en estadios más precoces, ni tuvieron mejor supervivencia³⁹.

Algunos autores advierten de que el uso indiscriminado de citología, AAR y biopsia puede ser poco rentable, e incluso tener un efecto negativo en el seguimiento de estos pacientes. Por una parte, la situación en la mayoría de los ámbitos sanitarios no presenta condiciones adecuadas para la aplicación generalizada de estas pautas de actuación, bien por los incrementos en la carga asistencial y en los costes económicos que conllevarían, como por las carencias materiales y formativas del personal sanitario. Además, las técnicas de cribado, aunque sencillas y poco cruentas, pueden conllevar cierta iatrogenia y aumentar el malestar psicológico de los pacientes, ante la incertidumbre de los resultados y la necesidad de seguimiento a largo plazo⁴⁰.

Recomendaciones y conclusión

El carcinoma anal es un tumor prevenible, de etiología conocida, y constituye un problema de salud pública de importancia creciente en subpoblaciones concretas, claramente identificadas. Sabemos además que se desarrolla a partir de lesiones precursoras identificables y tratables, que progresan lentamente a lo largo de periodos prolongados antes de hacerse invasivas, lo que supone una oportunidad para la intervención clínica preventiva.

Aun admitiendo las cuestiones pendientes acerca de su rentabilidad y repercusión futuras, la instauración de programas de cribado adaptados a las características de cada entorno sanitario ofrecen una gran oportunidad de incidir positivamente en la morbimortalidad asociada a esta neoplasia. No conoceremos hasta dentro de varios años la verdadera repercusión de estas propuestas, pero en la práctica los protocolos de diagnóstico precoz del carcinoma anal ya son una realidad en muchos centros de los Estados Unidos y Europa, en los que se incluyen de forma rutinaria en el seguimiento clínico de los pacientes con infectados por el VIH.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

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;337:1350-8.
2. 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;101:281-8.
3. 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;92:1500-10.
4. Chiao EY, Giordano TP, Richardson P, El-Serag HB. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell cancer of the anus: Epidemiology and outcomes in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2008;26:474-9.
5. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C, Bonmarchand M, Abramowitz L, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008;22:1203-11.
6. Palefsky J. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med*. 2007;15:130-3.
7. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: burden of other HPV-related cancers among men and women. *J Adolesc Health*. 2010; 46 (4 Suppl): S20-6.
8. González C, Torres M, Benito A, Del Romero J, Rodríguez C, Fontillón M, et al. Anal squamous intraepithelial lesions are frequent among young HIV-infected men who have sex with men followed up at the Spanish AIDS Research Network Cohort (CoRIS-HPV). *Int J Cancer*. 2013;133:1164-72.
9. 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;343:636-9.
10. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walker F, Rioux C, Jestin C, et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: Prevalence and associated factors. *AIDS*. 2007;21:1457-65.
11. Hessol NA, Holly EA, Efird JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS*. 2009;23:59-70.
12. Rosa-Cunha I, Degennaro VA, Hartmann R, Milikowski C, Irizarry A, Heitman B, et al. Description of a pilot anal pap smear screening program among individuals attending a Veteran's Affairs HIV Clinic. *AIDS Patient Care STDs*. 2011;25:213-9.
13. Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:36-40.
14. Watson AJ, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg*. 2006;76:715-7.
15. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13:487-500.
16. 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;12:495-503.
17. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Arthur SP, Jay N, Berry JM, 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;17:320-6.
18. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, Ganesan A, Weintrob A, Barthel RV, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS*. 2010;24:535-43.
19. 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;23:41-50.
20. 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;43:223-33.
21. Gervaz P, Hirschel B, Morel P. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus. *Br J Surg*. 2006;93:531-8.
22. Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, Ekström K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003;89:1221-7.
23. Kim JH, Sarani B, Orkin BA, Young HA, White J, Tannebaum I, et al. HIV-positive patients with anal carcinoma have poorer treatment tolerance and outcome than HIV-negative patients. *Dis Colon Rectum*. 2001;44:1496-502.
24. 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;40:451-5.
25. Wexler A, Berson AM, Goldstone SE, Waltzman R, Penzer J, Maisonet OG, et al. Invasive anal squamous-cell carcinoma in the HIV-positive patient: Outcome in the era of highly active antiretroviral therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:73-81.
26. Robb BW, Mutch MG. Epidermoid carcinoma of the anal canal. *Clin Colon Rectal Surg*. 2006;19:54-60.
27. Ryan DP, Mayer RJ. Anal carcinoma: Histology, staging, epidemiology, treatment. *Curr Opin Oncol*. 2000;12:345-52.
28. 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;14:415-22.
29. Darragh TM, Birdsong GG, Luff RD, Davey DD. Anal-rectal cytology. En: Solomon D, Nayar R, editores. The Bethesda system for reporting cervical cytology definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer Science+Business Media, Inc; 2004. p. 169-78.
30. 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;40:919-28.
31. 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;81:142-6.
32. Zhao C, Domfeh AB, Austin RM. Histopathologic outcomes and clinical correlations for high-risk patients screened with anal cytology. *Acta Cytol*. 2012;56:62-7.
33. 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;38:1490-2.
34. Goldstone SE, Moshier E. Detection of oncogenic human papillomavirus impacts anal screening guidelines in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1135-42.
35. New York State Department of Public Health AIDS Institute. Clinical guidelines: Neoplastic complications of HIV infection; Section V. Anal dysplasia and cancer. Anal dysplasia and cancer [consultado 30 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/anal-dysplasia-and-cancer/>
36. Park IU, Palefsky JM. Evaluation, management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men

- who have sex with men. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12:126–33.
37. Goldstone SE, Hundert JS, Huyett JW. Infrared coagulator ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative males who have sex with males. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:565–75.
38. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, Weissenborn SJ, Stücker M, Swoboda J, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:603–8.
39. Newsom-Davis T, Fox P, Bradley V, Dalla Pria A, Nelson M, Bower M. The features and outcome of HIV-associated anal cancer in screened and unscreened populations [abstract e14574]. *J Clin Oncol.* 2012; Suppl.
40. Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: A review. *Diagn Cytopathol.* 2010;38:538–46.