



Original

Nuestra experiencia en el manejo diagnóstico-terapéutico a corto plazo del paciente con displasia anal



Clara Galán Martínez*, M Pilar Hernández Casanovas, Laia Sala Vilaplana, Anna Sánchez López, M Carmen Martínez Sánchez, Jesús Bollo Rodríguez, Elena Pareja Nieto y Eduardo M Targarona Soler

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de enero de 2022

Aceptado el 16 de marzo de 2022

On-line el 23 de mayo de 2022

Palabras clave:

Neoplasia intraepitelial anal

Virus del papiloma humano

Citología anal

Cribado

RESUMEN

Introducción: La neoplasia intraepitelial anal (NIA) es una lesión premaligna del carcinoma escamoso anal. Los varones VIH que tienen sexo con varones, es la población de riesgo más afectada. La citología y anuscopia son los métodos mejor aceptados para su diagnóstico, aunque es controvertido qué pacientes deben completarlo con una biopsia. Tampoco está bien establecido qué pacientes deben someterse a tratamiento y cuál es el mejor. Con este estudio, queremos exponer nuestra experiencia en el manejo diagnóstico-terapéutico de la NIA a corto plazo.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de pacientes con riesgo de NIA con una citología anal alterada a los que se les realizó una anuscopia de alta resolución con biopsia. Tras la confirmación histológica de displasia iniciaron tratamiento con ácido tricloroacético. Se comprobó su efectividad con una citología posterior. Se analizaron las variables demográficas de la muestra y los resultados de las pruebas diagnósticas y de tratamiento.

Resultados: La mayoría eran varones VIH positivos (104/115) y el 50% mantenían relaciones sexuales con otros varones. Se incluyeron 115 pacientes con citología anal alterada, de los cuales el 92% presentaron displasia en la biopsia. El 97% con atipia de significado incierto en la citología presentaron displasia histológicamente. El 60% de los pacientes normalizó la citología tras el tratamiento.

Conclusión: Se debe considerar de forma sistemática la detección precoz de la NIA en poblaciones de riesgo conocidas. Cualquier anomalía citológica debe ser biopsiada. El ácido tricloroacético puede ser un tratamiento efectivo consiguiendo un alto porcentaje de regresión, aunque actualmente la información con la que contamos es de bajo nivel de evidencia.

© 2022 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cgalan@santpau.cat (C. Galán Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2022.03.010>

0009-739X/© 2022 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Our experience in the short-term diagnostic-therapeutic management of the patient with anal dysplasia

ABSTRACT

Keywords:

Anal intraepithelial neoplasia
Human papillomavirus
Anal cytology
Screening

Introduction: Anal intraepithelial neoplasia (AIN) is a premalignant lesion of anal squamous cell carcinoma. HIV-positive males who have sex with males, are the most affected at-risk population. Cytology and anoscopy are the best accepted methods for its diagnosis, although it is controversial which patients should complete it with a biopsy. Neither which patients should undergo treatment nor which is the best treatment is not well established. With this study, we would like to present our experience in the diagnostic-therapeutic management of AIN in the short term.

Methods: Retrospective observational study of patients at risk of AIN with altered anal cytology who underwent high-resolution anoscopy with biopsy. After histological confirmation of dysplasia, they started treatment with trichloroacetic acid. Its effectiveness was verified by subsequent cytology. The demographic variables of the sample and the results of both diagnostic and treatment tests were analyzed.

Results: The majority were HIV-positive males (104/115) and 50% had sexual relations with other men. We included 115 patients with altered anal cytology, of whom 92% had dysplasia on biopsy. 97% with atypia of uncertain significance on cytology had histological dysplasia. Cytology normalized after treatment in 60% of patients.

Conclusion: Early detection of AIN should be routinely considered in known at-risk populations. Any cytological abnormality should be biopsied. Trichloroacetic acid can be an effective treatment achieving a high percentage of regression, although currently, the information we have is of low level of evidence.

© 2022 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La neoplasia intraepitelial anal (NIA) es una lesión premaligna que puede desarrollar un carcinoma escamoso^{1,2}. En la última década, su incidencia ha aumentado aproximadamente un 2% anual³, y en España se estima de 0,2 casos/100.000 habitantes⁴.

Está demostrado el papel del virus del papiloma humano (VPH) en la fisiopatología del carcinoma escamoso anal por la evolución clínica e histopatológica que comparte con la neoplasia intraepitelial cervical o vulvar^{2,5}. Es el mismo virus el implicado en su patogenia, el tipo 16 (85% de los casos) y el tipo 18⁶. El riesgo de progresión a cáncer invasivo a partir de la NIA de alto grado en 5 años puede llegar al 12%, tasas similares a las del cérvix, vulva o vagina⁵.

Clásicamente para describir la NIA, se utilizaba la nomenclatura de Bethesda en 3 niveles: NIA I, II y III. Desde el año 2013 se estandarizó y se definió la atipia de significado indeterminado o ASCUS y NIA I como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (L-SIL) y la NIA II y NIA III como lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL)^{7,5}.

Los factores de riesgo relacionados con la presencia de NIA son: varones que tienen sexo con otros varones (VSV), pacientes inmunodeprimidos (VIH, trasplantados), historia previa de condilomas ano-genitales y mujeres con VPH cérvico-vulvo-vaginal⁶.

Existe controversia sobre qué técnicas son las más aceptadas para la detección precoz de la NIA (citología anal aislada, detección oncogénica de VPH, combinación de ambas,

biopsia anal, etc.), así como del tratamiento, siendo actualmente aceptadas varias opciones terapéuticas.

Se ha demostrado que la detección precoz de la NIA puede evitar su evolución a una neoplasia en las poblaciones de riesgo antes mencionadas, lo que justifica el creciente interés en el estudio y tratamiento de esta enfermedad actualmente.

El objetivo de nuestro estudio ha sido evaluar nuestra experiencia en el manejo diagnóstico-terapéutico a corto plazo del paciente con NIA en nuestro hospital.

Métodos

Análisis estadístico

Estudio observacional descriptivo de una serie de pacientes afectados de NIA que fueron diagnosticados y tratados en nuestro servicio.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes con una citología anal alterada que presentaban una lesión escamosa de bajo grado LSIL (ASCUS o NIA I) o alto grado HSIL (NIA II/III)².

La mayoría de ellos eran varones VIH positivos que provenían del programa de cribado del servicio de enfermedades infecciosas, que consiste en citologías anales cada año. A las mujeres con VPH cérvico-vulvo-vaginal de difícil control se les realizó una citología anal por parte del servicio de

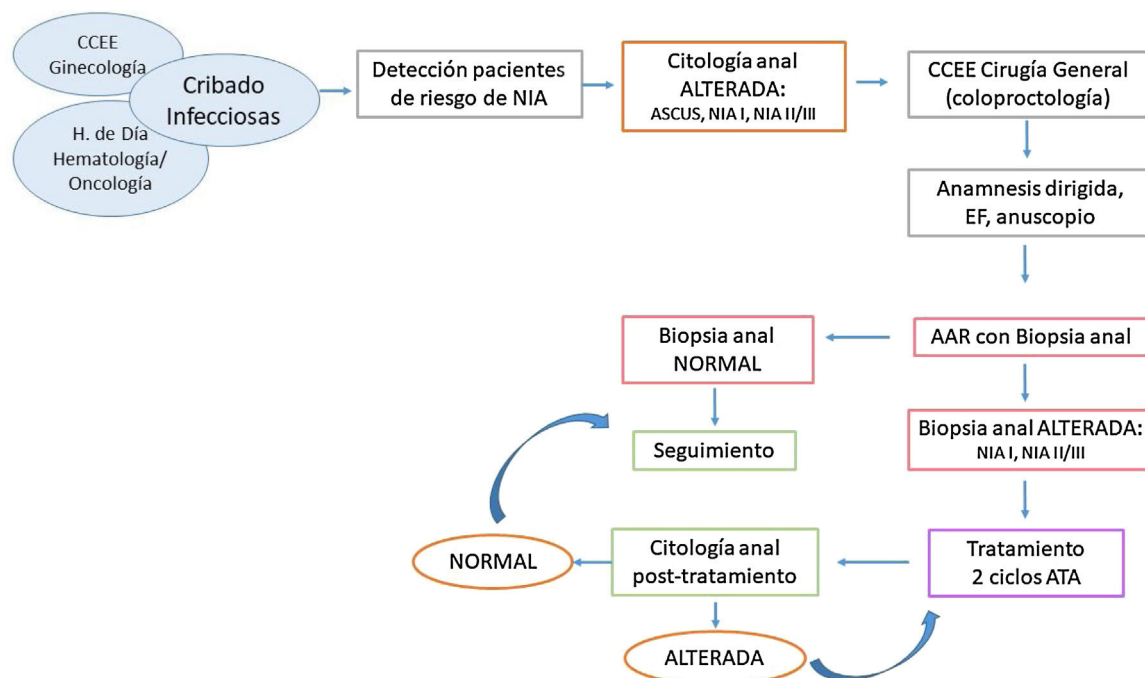


Figura 1 – Protocolo diagnóstico-terapéutico de la NIA en la población de riesgo seleccionada.

ginecología y fueron derivadas si la citología anal estaba alterada. Los pacientes con otras inmunosupresiones (trasplantados o con enfermedades hematológicas), eran mujeres con VPH ginecológico concomitante o con displasia en muestras tomadas en colonoscopias realizadas por su enfermedad de base. Una vez derivados a nuestra unidad, se aplicó un protocolo estandarizado diagnóstico-terapéutico de la NIA (fig. 1).

En nuestras consultas se llevó a cabo una exploración física mediante tacto rectal y anoscopia de alta resolución (AAR) con toma de biopsia, colocando al paciente en decúbito lateral para el procedimiento. Durante la AAR realizamos una impregnación con ácido acético al 5% del epitelio anal bajo visualización directa. Posteriormente aplicamos lugol para evidenciar aquellas lesiones «acetoblancas» no captantes que son susceptibles de ser preneoplásicas (test de Shiller)⁸. Estas lesiones se biopsiaron mediante pinza de biopsia rectal, así como cualquier otra lesión sugestiva de malignidad.

A decisión del servicio de anatomía patológica se determinó el genotipo del VPH en la citología y en la biopsia de algunos pacientes, no de forma estandarizada.

A los pacientes en los que la histología confirmó displasia anal se les propuso para tratamiento que consistió en la aplicación tópica de dos ciclos de ácido tricloroacético (ATA al 80%) en dos sesiones separadas por 30 días. Para ello utilizamos una torunda empapada en ATA que contacta con toda la circunferencia de la mucosa anal durante 30 segundos, tras la aplicación tópica de anestésico local.

La efectividad del tratamiento se evaluó mediante una citología anal efectuada entre 30-60 días después de la segunda tanda de tratamiento. Los pacientes con regresión completa tras el tratamiento se siguieron mediante el cribado

del servicio de enfermedades infecciosas. Si tras el tratamiento persistía la alteración citológica, se sometieron a tandas más de ATA al 80% (fig. 1).

Resultados

Análisis demográfico

Entre enero-2018 y febrero-2020 se atendió una serie de 115 pacientes que presentaban una citología anal alterada: 106 hombres y 9 mujeres, con una edad media de 42,5 años (19-65).

La distribución de acuerdo a los factores de riesgo asociados fue: 104 pacientes eran VIH positivos, de los cuales 57 eran VSV; 7 enfermos presentaban otro tipo de inmunosupresión (trasplante de órgano sólido o enfermedades reumatológicas/hematológicas/EEII) y 5 enfermos que no presentaban ningún tipo de inmunodepresión (4 varones con contacto de riesgo homosexual y una mujer con condilomas).

En el subgrupo de las mujeres (9), 3 eran VIH positivas, 3 trasplantadas y una presentaba un LNH en tratamiento quimioterápico. Seis de las mujeres presentaban VPH cérvico-vaginal concomitante. Dos de ellas estaban vacunadas contra el VPH (tabla 1).

Resultados de las pruebas diagnósticas

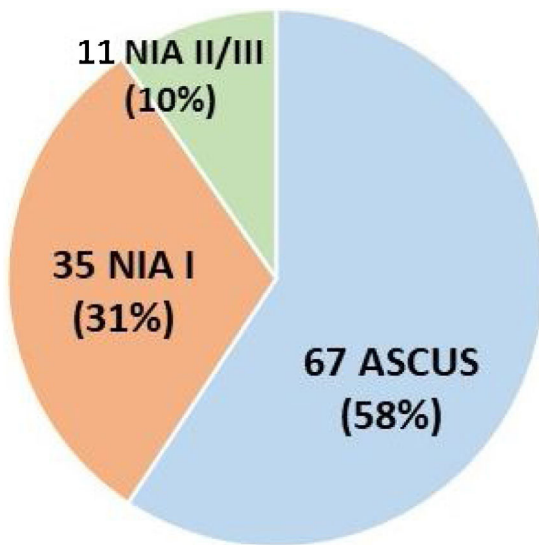
Citología inicial

De 115 enfermos, 2 fueron diagnosticados por biopsia sin citología previa, por lo que 113 presentaban una citología anal alterada. De estos: 67 presentaron atipia de significado

Tabla 1 – Resumen de las características demográficas de la serie

	Número (n)	Porcentaje (%)
Total muestra	115	100
Varones	106	92,2
Mujeres	9	7,8
Infección por VIH	104	90,4
VSV	57	49,6
Trasplantados órgano sólido	3	2,6
Otras inmunosupresiones ^a	4	3,5
Mujeres con VPH ginecológico concomitante	6	5,2
Inmunocompetentes	5	4,4

EEII: enfermedad inflamatoria intestinal; vih: virus de la inmunodeficiencia humana; vph: virus del papiloma humano; VSV: varones que tienen sexo con varones.
^a Enfermedades hematológicas/reumatológicas o EEII.

**Figura 2 – Resultados de la citología anal diagnóstica.**

indeterminado/ASCUS (58%), 35 NIA I (31%) y 11 NIA II/III (10%) (fig. 2).

Biopsia

De los 115 pacientes, se biopsiaron 112 tras una citología inicial alterada, ya que 2 pacientes tenían biopsia sin citología previa y un paciente inició tratamiento directamente tras la citología sin biopsia. De los pacientes con biopsia (112): 9 presentaron una biopsia normal (8%), 55 (49%) con resultado de NIA I y 48 (43%) con resultado de NIA II/III.

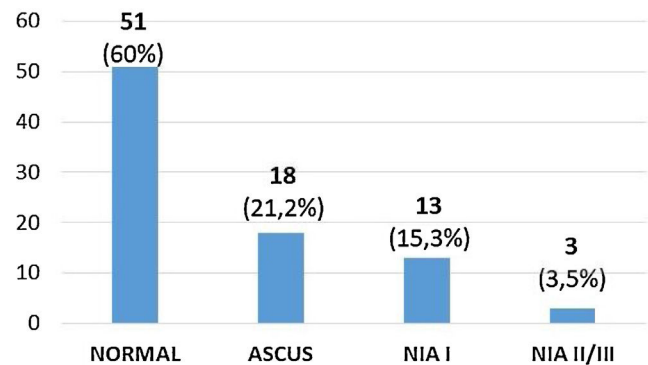
El 92% de los pacientes con citología inicial alterada presentaron displasia confirmada por biopsia (103/112). Es de destacar que de 66 pacientes con ASCUS en la citología, 64 (97%) presentaron displasia histológicamente.

Siete de 9 pacientes en los que la biopsia resultó normal presentaban un resultado citológico previo de NIA I. Los pacientes con biopsia normal no fueron tratados y continuaron el seguimiento con citologías periódicas anuales. De 48

Tabla 2 – Relación entre los resultados de la citología y la biopsia anal diagnósticas

	Resultados de la biopsia anal			Total
	Normal	NIA I	NIA II/III	
<i>Resultados de la citología anal</i>				
ASCUS	2	32	32	66
NIA I	7	21	7	35
NIA II/III	0	2	9	11
Total	9	55	48	112

De 115 pacientes de la muestra total: 112 presentaban citología y biopsia anal (2 pacientes presentaban biopsia sin citología y un paciente citología sin biopsia).

**Figura 3 – Resultados de la citología posterior al tratamiento tras 2 ciclos de ATA al 80%.**

pacientes con displasia grave en la biopsia, 9 presentaban previamente HSIL en la citología (tabla 2).

Resultados del genotipado VPH

El genotipo del VPH 16 se analizó en la citología inicial de 93 pacientes, siendo positivo en 31 (33%) y en la biopsia de 45 pacientes, siendo positivo en 6 (13%). Cinco de estos 6 tenían resultado de ASCUS en la citología.

Análisis del tratamiento

En 98 pacientes se completó los 2 ciclos de ATA en el momento del estudio. De ellos tenemos control en 85 pacientes con citología, la cual se normalizó en 51 pacientes (60%), 18 (21,2%) presentaron ASCUS, 13 (15,3%) NIA I y 3 (3,5%) NIA II/III (fig. 3). De acuerdo a estos resultados, el tratamiento fue efectivo en el 60% de los casos tabla 3.

Aquellos pacientes con alteración citológica persistente postratamiento (34), se sometieron a 2 tandas más de ATA al 80%, y posteriormente nueva citología de control. Actualmente no contamos con los resultados de esta última citología dado que los tiempos de actuación se alargan mucho, por lo que no podemos mostrar los resultados del seguimiento de este grupo de enfermos en este estudio.

De los 51 pacientes con citología normal tras el tratamiento, en 27 enfermos se repitió una nueva citología posterior al año

Tabla 3 – Relación entre los resultados de la biopsia diagnóstica y la citología posterior al tratamiento con ATA al 80%

	Resultados citología postratamiento.				Total
	Normal	ASCUS	NIA I	NIA II/III	
<i>Resultados biopsia pre-tratamiento</i>					
NIA I	27	7	7	0	41
NIA II/III	24	11	6	3	44
Total	51	18	13	3	85

por parte del servicio de enfermedades infecciosas en su cribado habitual. En estos 27 enfermos: 18 persistían con citología normal y 9 presentaron ASCUS. En conclusión, 18/27 (66%) de pacientes con regresión completa tras el tratamiento y en los que se continuó el seguimiento, no han presentado recidiva de la displasia hasta la actualidad.

Discusión

Se ha comprobado un incremento en la incidencia del carcinoma escamoso anal en las últimas décadas en ciertas poblaciones de riesgo como pacientes VIH positivos^{9,10}. Actualmente se considera que la NIA es una lesión pre-neoplásica que puede evolucionar a un cáncer anal, por lo que ha aumentado el interés en detectarla precozmente, intensificándose los sistemas de vigilancia en poblaciones de riesgo conocidas y planteándose en otras poblaciones con factores de riesgo que todavía no están bien definidas. En nuestra serie, la mayor parte de pacientes (104/115) padecían VIH, y en el momento del estudio se conocía que 57 de ellos eran VSV (49% del total), aunque no se había interrogado por el tipo de hábitos sexuales en toda la muestra, por lo que probablemente este porcentaje sea más alto, tal y como se describe en la literatura.

Nuestro estudio también incluía a pacientes que habían recibido un trasplante o tratamiento corticoideo/quimioterápico. La prevalencia de la NIA en un paciente trasplantado puede alcanzar hasta un 40%⁵. Larsen et al. evaluaron la prevalencia de HSIL anal en pacientes trasplantados renales en comparación con inmunocompetentes, constatando el mayor riesgo de estos a padecer HSIL y cáncer anal, y detectando la presencia de condilomas genitales y prácticas homosexuales como factores de riesgo¹¹. Las 3 pacientes trasplantadas de nuestra serie presentan VPH anal de difícil control requiriendo varias líneas de tratamiento.

En la mujer, la infección por el VPH cervical coexistente aumenta el riesgo de la NIA, independientemente de si además presentan VIH^{12,5}. Recientemente Wohlmuth et al. establecen que las mujeres mayores de 40 años con VPH ginecológico presentan altas tasas de NIA, y que la edad avanzada y tabaquismo se consideran factores de riesgo significativos para desarrollar alteraciones en la citología anal¹³. En nuestra muestra, 6 mujeres presentaban VPH concomitante cérvico-vaginal.

El análisis demográfico de nuestra población sugiere la necesidad de incluir otras poblaciones consideradas de riesgo en la detección precoz de la NIA de forma más precisa y estandarizada.

Respecto al diagnóstico de la displasia anal, no existe evidencia suficiente que haya demostrado cuál es el mejor método de *screening* en la actualidad, pero la exploración física con anuscopio y citología son considerados el «gold standard». La asociación de varios métodos diagnósticos puede reducir la tasa de falsos negativos y positivos, y acercarnos a un diagnóstico más preciso.

La citología es un método no invasivo en el diagnóstico de la NIA. Presenta mayor sensibilidad (70-95%), que especificidad (40-50%), por lo que una proporción significativa de muestras diagnosticadas de LSIL posteriormente presentarán NIA II/III en el diagnóstico histológico. Según estos datos, cualquier anomalía citológica debería ser completada con una AAR y biopsia^{5,2}.

En nuestro estudio, el 92% de los pacientes con citología alterada presentaron displasia en la biopsia diagnóstica, y el 97% de pacientes con atipia de significado incierto/ASCUS en la citología presentaron displasia confirmada histológicamente (la mitad de estos, displasia de alto grado). Estos datos apoyan la necesidad de completar el diagnóstico de cualquier citología anormal con una biopsia, dado que la tasa de displasia por biopsia en paciente con ASCUS por citología no es despreciable en nuestra serie (64/66). Actualmente existe discrepancias sobre qué hacer ante un resultado citológico de ASCUS, realizando únicamente seguimiento en muchos centros. En nuestra opinión, los pacientes con una citología anal alterada incluyendo ASCUS requieren la realización de una biopsia y seguimiento más exhaustivo.

Recientemente la detección del genotipo del VPH se ha establecido como un método diagnóstico más sensible y específico que la citología para el diagnóstico de la displasia anal. Así lo demuestra un estudio de cohortes retrospectivo de 84 pacientes con factores de riesgo de NIA (la mitad VIH positivos), en los que el genotipado permitió identificar 17 casos (22%) de displasia severa que habían sido infra-diagnosticados en la citología, concluyendo que la detección de VPH puede complementar a la citología y ayudar a identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar displasia anal de alto grado¹⁰. Es en el cáncer de cérvix donde existe mayor experiencia respecto a la utilidad del genotipado del virus. Cuatro ensayos aleatorizados europeos demostraron que la detección del VPH puede proporcionar hasta un 60-70% de mayor protección contra el carcinoma invasor cervical en mujeres en comparación con la citología⁵.

En nuestro estudio, el 33% de los enfermos con citología alterada presentaban positividad para VPH 16, la mayoría con resultado de ASCUS. Dado que casi la mitad de los pacientes con ASCUS presentaron displasia de alto grado en la biopsia posterior, consideramos que el genotipado del VPH es una herramienta rentable en el diagnóstico inicial de NIA, y puede ayudarnos a identificar qué pacientes deben someterse a biopsia si presentan genotipos de alto riesgo.

La AAR con biopsia sigue considerándose un procedimiento diagnóstico imprescindible, ya sea de forma única o asociada a la citología y/o genotipado del VPH, dado que nos permite la confirmación histológica de displasia¹⁴. La principal desventaja es que no todos los centros cuentan con ello, y requiere personal experto en su realización.

En la actualidad el tratamiento del NIA es muy controvertido por varias razones: a) no existe consenso respecto qué

pacientes deben someterse a vigilancia sin tratamiento; b) cuál es el tratamiento idóneo, y c) qué opción terapéutica ha demostrado tasas de regresión completa más altas. Han sido utilizados múltiples tratamientos, desde técnicas ablativas como láser CO₂, electrocauterio, infrarrojos, crioterapia hasta aplicación de agentes tópicos como ácido tricloroacético, 5-fluoracilo o imiquimod. Todos se asocian con una morbilidad variable debido a efectos secundarios leves como dolor, sangrado, escozor o efectos más importantes como estenosis o incontinencia fecal².

En una revisión sistemática reciente (2020) en la que se analizan las modalidades de tratamiento actuales, se identificaron varios tratamientos capaces de inducir la regresión de la NIA, sin embargo, las tasas de recurrencia fueron elevadas y la evaluación de la eficacia a largo plazo se vio limitada por los cortos periodos de seguimiento¹⁵. Los resultados de los estudios que comparan las terapias ablativas y agentes tópicos son muy variables.

Respecto al ácido tricloroacético, Singh et al. (2009) realizaron un estudio retrospectivo en VSV, 35 VIH positivos y 19 VIH negativos, que se sometieron a tratamiento con ATA al 85%. De 28 pacientes con displasia de alto grado, el 32% presentó regresión completa y el 29% regresaron a displasia de bajo grado. Las lesiones de bajo grado se eliminaron completamente en el 73% de los casos¹⁵; Cranston et al. (2014) evaluaron la eficacia del tratamiento con ATA al 80% en varones VIH positivos con NIA de alto grado obteniendo una tasa de respuesta completa del 72%, el 11% respuesta parcial y un 15% de recurrencia a los 3-6 meses¹⁶.

El ATA es un agente corrosivo con efectos secundarios leves y de bajo coste económico. Su aplicación es íntegramente hospitalaria, por lo que ofrece una mayor fiabilidad en el cumplimiento del tratamiento por parte del enfermo. En nuestro centro utilizamos 2 ciclos de ATA que fue efectivo en más de la mitad de los pacientes sometidos a tratamiento, dado que el 60% normalizó la citología tras este. De los pacientes que experimentaron regresión completa (51), 24 presentaban displasia de alto grado en la biopsia previa (47%) y 27 displasia de bajo grado (53%).

Comparando nuestros resultados con los estudios anteriormente mencionados, nuestra muestra presentó un porcentaje de regresión tras el tratamiento en pacientes con displasia de alto grado mayor que la serie de Sing et al. (47 vs. 32%), pero menor que Cranston et al. (72%). Sin embargo, nuestro porcentaje de regresión en pacientes con displasia de bajo grado fue menor que la serie de Sing et al. (53 vs. 73%). El ATA es nuestro tratamiento de elección, aunque los resultados en la literatura a cerca de su efectividad son variables y es insuficiente su evidencia sobre los efectos de prevención a largo plazo.

En nuestro estudio, conocemos los resultados del seguimiento posterior de los pacientes con normalización de la citología tras el tratamiento en un número muy reducido de enfermos (27), por lo que el porcentaje de persistencia de regresión al año del tratamiento (66%) debe interpretarse con prudencia. Las limitaciones de nuestro análisis son las propias de un estudio descriptivo retrospectivo, con una población pequeña y un seguimiento corto de los pacientes.

Con nuestra experiencia queremos concluir: a) la necesidad de estandarizar aquellas poblaciones de alto riesgo que se

beneficiarían del cribado de displasia anal; b) la importancia de biopsiar cualquier anomalía en la citología anal, y c) considerar el ATA como un tratamiento efectivo que consigue altas tasas de regresión a corto plazo. Sin embargo, son necesarios estudios con muestras más grandes y seguimientos más largos para consensuar el manejo diagnóstico-terapéutico correcto en pacientes de alto riesgo de NIA y demostrar que al inducir la regresión de la NIA se puede reducir el riesgo de desarrollar un carcinoma escamoso anal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Power Foley M, Kelly ME, Kerr C, Kennedy C, Gallagher D, Gillham C, et al. Management of anal intraepithelial neoplasia and anal squamous cell carcinoma at a tertiary referral centre with a dedicated infectious diseases unit: An 18-year review. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:1855-64. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-020-03640-9>.
- Limoges-Gonzalez M, Al-Juburi A. Anal Intraepithelial Neoplasia. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:203-7. <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000000721>.
- Herranz-Pinto P, Sendagorta-Cudós E, Bernardino-De La Serna JI, Peña-Sánchez De Rivera JM. Carcinoma anal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: ¿Es la hora del cribado? *Rev Clin Esp.* 2014;214:87-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2013.08.011>.
- Padilla-España L, Repiso-Jiménez JB, Frieyro-EliceGUI M, Rivas-Ruiz F, Robles L, de Troya M. Cribado de neoplasia intraepitelial anal en grupos de riesgo: estudio descriptivo sobre hábitos sexuales y otras infecciones de transmisión sexual. *Med Clin (Barc).* 2014;142:145-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.05.047>.
- Chittleborough T, Tapper R, Eglinton T, Frizelle F. Anal squamous intraepithelial lesions: An update and proposed management algorithm. *Tech Coloproctol.* 2020;24:95-103. <http://dx.doi.org/10.1007/s10151-019-02133-4>.
- Elorza G, Saralegui Y, Enríquez-Navascués JM, Placer C, Velaz L. ELORZA-Anal intraepitelial neoplasia-A review. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:31-8.
- Darragh T, Colgan T, Cox T, Heller D, Henry M, Luff R, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1266-97.
- Iribarren-Díaz M, Hermida AO, Fojón JGC, Alonso-Parada M, Rodríguez-Girondo M. Consideraciones prácticas de la anoscopia de alta resolución en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:676-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2013.07.017>.
- Padilla-España L, Bosco Repiso-Jiménez J, Fernández-Sánchez F, Pereda T, Rivas-Ruiz F, Fernández-Morano T, et al. Efectividad del genotipado del virus del papiloma humano frente a la citología anal en la identificación de neoplasia intraepitelial de alto grado. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:400-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.003>.

10. Padilla-España L, Bosco Repiso-Jiménez J, Fernández-Sánchez F, Frieyro-Elicegui M, Fernández-Morano T, Pereda T, et al. Utilidad de la detección del virus del papiloma humano en el cribado de neoplasia intraepitelial anal en pacientes con conductas de riesgo. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:560-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.03.008>.
11. Larsen HK, Bonde J, Hansen JM, Palefsky JM, Thomsen LT, Hædersdal M, et al. Risk of anal high-grade squamous intraepithelial lesions among renal transplant recipients compared with immunocompetent controls. 2015;37-41.
12. Knight K, Al-Wahid M, Xun Choong J, Burton K, Lindsay R, McKee R, et al. "Multidisciplinary management of anal intraepithelial neoplasia and rate of progression to cancer: A retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47:304-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2020.08.011>.
13. Wohlmuth C, Ghorab Z, Shier M, Tinmouth J, Salit I, Covens A, et al. Cytology-based screening for anal intraepithelial neoplasia in women with a history of cervical intraepithelial neoplasia or cancer. *Cancer Cytopathol.* 2021;129:140-7. <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.22360>.
14. Burgos J, Curran A. Diagnóstico precoz de las neoplasias intraepiteliales anales asociadas con el virus del papiloma humano ¿Cuál es la mejor estrategia?.,” *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34:397-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2016.07.005>.
15. Brogden DRL, Walsh U, Pellino G, Kontovounisios C, Tekkis P, Mills SC. Evaluating the efficacy of treatment options for anal intraepithelial neoplasia: A systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36:213-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-020-03740-6>.
16. Cranston RD, Baker JR, Liu Y, Wang L, Elishaev E, Ho KS. Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. *Sex Transm Dis.* 2014;41:420-6. <http://dx.doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000145>.