



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Efectividad del genotipado del virus del papiloma humano frente a la citología anal en la identificación de neoplasia intraepitelial de alto grado



Laura Padilla-España^{a,*}, Juan Bosco Repiso-Jiménez^a, Fernando Fernández-Sánchez^b, Teresa Pereda^c, Francisco Rivas-Ruiz^d, Teresa Fernández-Morano^a, Javier de la Torre-Lima^e, Fermín Palma^f, Maximino Redondo^g y Magdalena de Troya-Martín^a

^a Dermatología, Hospital Costa del Sol, Marbella, España

^b Microbiología, Hospital Costa del Sol, Marbella, España

^c Anatomía Patológica, Hospital Costa del Sol, Marbella, España

^d Unidad de Apoyo a la Investigación, Hospital Costa del Sol, Marbella, España

^e Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, España

^f Cirugía General, Hospital Costa del Sol, Marbella, España

^g Universidad de Málaga, Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de agosto de 2015

Aceptado el 3 de febrero de 2016

On-line el 11 de marzo de 2016

Palabras clave:

Despistaje
Virus papiloma humano
Genotipo
Citología
Biopsia

R E S U M E N

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

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

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

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

© 2016 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: laura.padilla.espana@gmail.com, laupadesp@gmail.com (L. Padilla-España).

Keywords:
Screening
Human papillomavirus
Genotype
Cytology
Biopsy

Effectiveness of human papillomavirus genotyping for detection of high-grade anal intraepithelial neoplasia compared to anal cytology

A B S T R A C T

Introduction: The incidence of high-grade anal intraepithelial neoplasia (HGAIN) -with an aetiological based on high-risk types of human papillomavirus- is increasing in some high-risk groups. Screening for HGAIN includes routine anal cytology and, more recently, HPV genotyping. The main objective of this study was to determine the sensitivity and specificity of anal cytology and HPV genotyping for the detection of HGAIN.

Materials and methods: This is a study to determine the correlation of cytological and microbiological findings with anal biopsy findings in a cohort of patients at high risk of developing AIN referred to the department of sexually transmitted infections of the Hospital Costa del Sol, Spain, between January 2008 and December 2014.

Results: Of the 151 patients subjected to screening, a total of 92 patients, all of them with the result of three screening test (anal cytology, genotyping and biopsy) were included in the study. Just under two-thirds (62%) of them were HIV-positive. The sensitivity and specificity of anal cytology to detect HGAIN were 52.8 and 85.7%, respectively (k: 0.328), and 78 and 62.8% to detect two or more HPV oncogenic genotypes (k: 0.417). The detection of oncogenic HPV genotypes allowed the identification of 23 new cases of HGAIN that had been underdiagnosed with anal cytology, with 14 cases containing at least three high-risk genotypes.

Conclusion: Anal cytology did not show enough sensitivity in HGAIN screening. HPV genotyping has shown to be a useful tool to detect HGAIN cases, although it could lead to an over-diagnosis as a solitary screening procedure.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La neoplasia intraepitelial anal (NIA) y en concreto la NIA de alto grado (NIAAG) se considera el precursor del carcinoma anal invasivo y existe evidencia de que algunos genotipos del virus del papiloma humano (VPH) desempeñan un papel fundamental en su etiopatogenia, estando presente en el 93% de los casos¹, fundamentalmente los genotipos oncogénicos VPH16, VPH18 y VPH31².

Aunque se desconoce la evolución natural de la NIA y se han descrito tasas de regresión de hasta el 29%, hay casos de progresión a formas infiltrantes, especialmente en pacientes VIH con cifras de CD4 por debajo de 200 cels/ μ l y edad más avanzada en seguimiento por NIAAG³.

Su incidencia está en aumento en la última década, especialmente en determinados grupos de riesgo como son los pacientes inmunodeprimidos, en concreto los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), antecedentes de condilomas en la región peri y/o endoanal, mujeres con displasia cervical y aquellos con relaciones sexuales receptivas anales⁴.

No existe un protocolo de cribado de NIA consensuado y bien establecido, entre otras razones por la falta de datos acerca de la contribución del cribado a la disminución de la morbimortalidad del cáncer anal. El objetivo principal de los programas de cribado es detectar los pacientes con NIAAG que son los casos con mayor probabilidad a progresar a formas infiltrantes⁵.

El cribado de NIA se basa en el uso de la citología anal y en la anoscopia de alta resolución y la biopsia de las lesiones sospechosas de displasia anal como prueba de referencia^{6,7}.

Se ha defendido el uso sistemático de la citología anal a ciegas como una prueba de cribado sencilla, no invasiva con una sensibilidad equiparable a la citología cervical⁸. Sin embargo, recientemente se ha propuesto el genotipado de VPH como la herramienta de despistaje más sensible y específica⁹. Se han publicado varios estudios de correlación, en concreto en población VIH, que comparan los hallazgos de ambos métodos diagnósticos con una alta asociación entre la NIAAG y la infección por múltiples genotipos de VPH de alto riesgo¹⁰.

Nuestro objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la citología anal y la detección de genotipos oncogénicos de VPH en el cribado de NIAAG en una cohorte de pacientes atendidos en una consulta de ITS de un hospital público del sur de España.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal descriptivo de periodo de aquellos pacientes a los que se realizó cribado de neoplasia intraepitelial anal mediante toma de citología anal, detección de VPH mediante captura de híbridos y genotipado mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) evaluados en la consulta de ITS del Departamento del Hospital Costa del Sol desde enero de 2008 a diciembre de 2014. Del total de pacientes sometidos a anoscopia de alta resolución, se seleccionaron finalmente aquellos pacientes de los que se disponía resultado de las tres pruebas de cribado.

La población de riesgo a la que se realizó el cribado fueron pacientes con infección por VIH, independientemente de sus hábitos sexuales; aquellos con antecedentes de carcinomas escamosos y/o neoplasias intraepiteliales en la región anogenital; presencia de condilomas acuminados peri y/o endoanales y población en general con relaciones receptivas anales.

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

El procedimiento de cribado consistió en la realización de una primera citología anal a ciegas mediante un cepillado del canal anal sin anoscopia previa y el grado de displasia fue determinado mediante la técnica de Papanicolaou. Dentro de los hallazgos citológicos se distinguieron lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado y lesiones escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US) de acuerdo a los criterios de Bethesda¹¹.

La detección de VPH se realizó mediante cepillado anal en el mismo momento que la citología anal y posterior detección de DNA de VPH por captura de híbridos (*HC2 HPV test* (Qiagen GmbH,

Hilden, Alemania) e identificación de los diferentes genotipos del virus mediante PCR, CLART® *Papillomavirus humano 2* (Genomica, Madrid, España) con una reproducibilidad descrita en torno al 92%¹², llevado a cabo por la Unidad de Microbiología.

En un segundo tiempo, a los pacientes con alguno de los test positivos se les realizó biopsia de lesiones sospechosas de la mucosa anal sugestiva de NIA bajo anoscopia de alta resolución¹³.

Los hallazgos histológicos fueron clasificados en neoplasias intraepiteliales de bajo grado (NIA 1) y neoplasias intraepiteliales de alto grado (NIA 2,3 y carcinoma in situ)¹¹.

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

Se registraron variables demográficas (edad, sexo) y antecedentes de displasia cervical en la población femenina. Se analizaron variables específicas de la población infectada por VIH como la carga viral, los niveles de CD4 y presencia o no de tratamiento antirretroviral. Asimismo se registró la presencia de condilomas acuminados peri y/o endoanales así como otras infecciones de transmisión sexual (sífilis, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, virus herpes simple, virus hepatitis B y C) mediante serología y toma de exudado uretral y/o anal. Además se interrogó a los pacientes estudiados acerca de sus hábitos sexuales teniendo en cuenta número de parejas en el último mes y último año, uso de preservativo y antecedentes de relaciones receptivas anales en mujeres y en hombres que mantenían sexo con otros hombres.

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

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

Se valoró la concordancia entre los resultados dicotomizados tanto de la citología, como del número de genotipos oncogénicos de alto riesgo (NHR: *number of HPV high-risk genotypes*), frente al resultado de la biopsia de alto grado, mediante el valor de kappa de acuerdo absoluto, junto con las medidas de valoración de rendimiento diagnóstico: sensibilidad, especificidad y los valores predictivos negativos y positivos. Además, se calculó la curva de ROC para valorar el test positivo en la biopsia de alto grado frente al valor de NHR, valorando el área bajo la curva junto su IC 95%.

Resultados

De los 151 pacientes valorados por sospecha de NIA sometidos a anoscopia de alta resolución, se incluyeron en el estudio un total de 92 pacientes a los que se les realizaron las tres pruebas de cribado y posterior biopsia confirmatoria. La edad media fue de 37 años (σ 9,5), 76 (82,6%) eran varones, de los cuales 68 (73,9%) afirmaron haber mantenido sexo con otros hombres. De las 16 (17,4%) mujeres, 10 (62,5%) tenían antecedentes de displasia cervical (tabla 1).

De la muestra estudiada, 62 (67,4%) tenían condilomas peri y/o endoanales y 57 (62%) fueron pacientes VIH, de los que 44 pacientes estaban en tratamiento antirretroviral y 30 con carga viral indetectable, la mediana de CD4 fue 600.

En cuanto a los hábitos sexuales de la población estudiada, 72 (78,3%) pacientes reseñaron haber mantenido alguna forma de sexo anal, 73,9% de los hombres reconocieron haber mantenido sexo con otros hombres y el 62,5% de las mujeres y solo 48 (52,2%) pacientes utilizaban de forma constante el preservativo, el resto lo hacían de forma ocasional y hasta 14 casos (15,2%) nunca lo empleaban.

En cuanto a los resultados tras el procedimiento de cribado de NIA, de forma global, se encontró algún grado de displasia anal en la

Tabla 1
Estudio descriptivo de la población estudiada

	n	%
Sexo		
Varón	76	82,6
Mujer	16	17,4
Edad		
Media (DE)	38,8	10,3
Condilomas peri/endoanales		
No	30	32,6
Sí	62	67,4
Sífilis primaria/secundaria		
No	67	72,8
Sí	25	27,2
VHB		
No	80	86,9
Sí	12	13,1
VHC		
No	88	95,6
Sí	4	4,4
VIH		
No	36	39,1
Sí	56	62,2
CD4*		
Media (DE)	555,9	273,4
Carga viral*		
Media (DE)	0,5	0,5
Gonococo		
No	87	94,5
Sí	5	4,5
Chlamydia		
No	75	81,5
Sí	17	18,4
Uso preservativo		
Nunca	14	15,2
Ocasional	30	32,6
Siempre	48	52,2
Número de parejas último año		
Menos de 5	66	71,7
Más de 5	26	28,2
Receptor anal		
No	20	21,7
Sí	72	78,3

*56 pacientes VIH

citología en 73 (79,3%) pacientes, y en 32 (33%) de ellos la displasia fue de alto grado.

En cuanto al genotipado de VPH, se detectó DNA de VPH en 81 (88%) casos y en 72 (82%) de estos pacientes se evidenció al menos algún genotipo oncogénico. De los genotipos de alto riesgo, el VPH31 (32%), el VPH16 (27%) y el VPH18 (16%) fueron los más frecuentes, y el VPH6 (56%) y el VPH62 (14%) los más comunes dentro del grupo de bajo riesgo. En 12 (13%) casos hubo infección simultánea por dos de los principales genotipos de riesgo y en 8 de ellos se objetivó NIAAG. En 57 (62%) pacientes hubo presencia de genotipos tanto de bajo como alto riesgo y 54 (58,6%) tuvieron más de 3 genotipos de alto riesgo.

Respecto a la biopsia anal, hasta en 87 (94,5%) pacientes, se objetivó algún grado de NIA. En 56 (60,86%) pacientes se diagnosticó NIAAG, de las cuales 24 (26%) fueron NIA 2, 22 (24%) NIA 3 y hasta en 10 casos (11%) se identificó carcinoma in situ. En cuanto a los pacientes sin NIA, en 4 de ellos se detectó VPH, siendo oncogénicos de alto riesgo en 2 casos.

El estudio de correlación reveló una asociación entre la presencia de displasia de alto grado en la citología y NIAAG en la biopsia definitiva con un índice Kappa de 0,321 y un valor de sensibilidad

Tabla 2

Estudio de correlación entre la presencia de displasia de alto grado y genotipos oncogénicos de alto riesgo con respecto a la presencia de NIAAG

	Biopsia anal						k
	Normal		NIAAG		NIAAG		
	n	%	n	%	n	%	
Genotipo VPH oncogénicos (captura de híbridos)							
Ausencia	1	1,0	8	8,6	7	7,6	0,132
Presencia	4	4,3	23	25,0	49	53,2	
Genotipo oncogénico alto riesgo (genotipado)							
≤2	4	4,3	23	25,0	24	26,1	0,324
≥3	1	1,0	8	8,7	32	34,8	
≤1	3	3,2	20	21,7	12	13,0	0,417
≥2	2	2,1	11	11,9	44	47,8	
Citología anal							
LIBG/ASC-US	4	4,3	28	30,4	28	30,4	0,328
LIAG	1	1,0	3	3,2	28	30,4	

Tabla 3

Valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN)

	S	E	VPP	VPN
Citología anal	52,8%	85,7%	87,5%	48,9%
Presencia de algún genotipo de riesgo (captura de híbridos)	87,5%	25,0%	64,4%	56,2%
Detección de 2 o más genotipos de alto riesgo (PCR)	78,5%	62,8%	65,4%	47,1%

y especificidad de 53 y 86% respectivamente y un valor predictivo positivo y negativo de 87 y 49% respectivamente ($p < 0,001$).

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

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

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

La curva ROC (fig. 1) que mostró los valores de sensibilidad y especificidad para la variable de contraste NHR: presencia de

diferentes genotipos oncogénicos de riesgo de VPH identificados mediante genotipado (PCR) para el cribado de NIAAG evidenció un área bajo la curva de 0,672. La presencia de 5 o más genotipos de alto riesgo fue el valor que presentó mayor valor predictivo positivo (89%) y la presencia de 2 o más genotipos de alto riesgo como aquel valor con mayor capacidad para clasificar correctamente a los pacientes de acuerdo al resultado de la prueba de referencia con una sensibilidad y especificidad de un 79 y 63% respectivamente y para la presencia de 2 o más genotipos oncogénicos de alto riesgo 57 y 78% respectivamente (tabla 3).

Discusión

La detección y genotipado de VPH no solo nos ha permitido conocer la distribución de los diferentes genotipos oncogénicos de riesgo de VPH sino también nos ha permitido clasificar correctamente casos de NIAAG que la citología anal infradiagnosticó en un primer momento y que la biopsia puso de manifiesto en un segundo tiempo.

Hasta el momento, se ha propuesto el uso de la citología anal como herramienta de cribado fundamental y el genotipado como una herramienta que aporta información adicional¹³. Este es el primer estudio a nivel nacional que pone de manifiesto la utilidad del genotipado en términos de sensibilidad y especificidad en la identificación de NIAAG en una cohorte de pacientes valorados en la consulta de ITS que agrupa diferentes perfiles descritos en la literatura susceptibles de desarrollar displasia anal¹⁴. Dentro de esta población, siguen destacando los pacientes VIH como principal diana a la que dirigir el cribado¹⁵.

En nuestra cohorte, se obtuvo un elevado porcentaje de displasia anal en la citología (79%) con una mayoría de bajo grado (44,5%) y detección de VPH (88%) en los pacientes estudiados tal y como reflejan otras series nacionales e internacionales^{16,17}.

Sin embargo, al realizar la biopsia guiada por anoscopia de alta resolución se identificó algún grado de NIA hasta en el 94,5% de los pacientes, al tratarse de una cohorte de alto riesgo, siendo NIAAG el 61% de los casos.

Los genotipos de alto riesgo fueron mayoritariamente el VPH16 y el VPH31¹⁸, tal y como se describe en la literatura, lo cual podría justificar el uso profiláctico de la vacuna nonavalente del VPH para

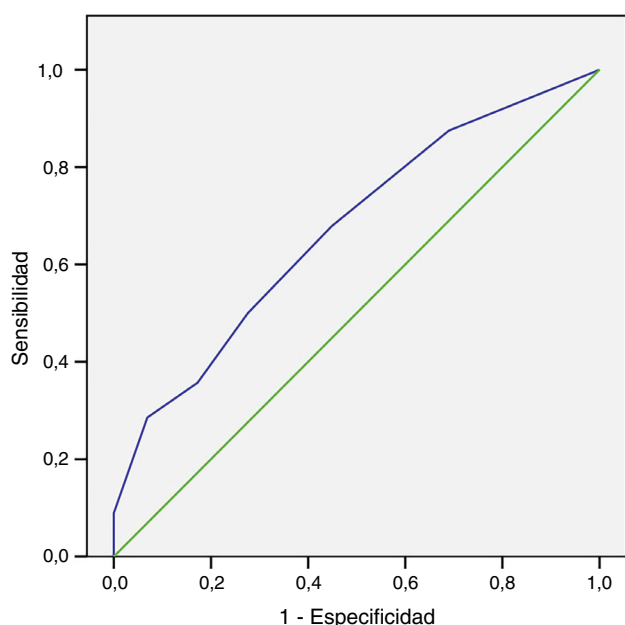


Figura 1. Curva ROC. Sensibilidad y especificidad para los diferentes valores de la variable.

prevenir teóricamente el aumento de la incidencia de infección por estos genotipos de alto riesgo¹⁹.

En cuanto a la correlación entre los hallazgos citológicos y microbiológicos (genotipado VPH), con la biopsia anal, se objetivó un grado de correlación bajo (K: 0,328) entre el grado de displasia en la citología y el grado de neoplasia en la biopsia anal, siendo reseñable que hubo 24 casos de NIAAG infradiagnosticados con la citología anal. A pesar de que el mejor índice de correlación se alcanzó con la variable «2 o más genotipos oncogénicos de alto riesgo en el genotipado» (K: 0,417) y este hecho nos orientaría a pensar que esta herramienta diagnóstica empleada de forma individual presenta una mayor capacidad de identificación de NIAAG; es preciso tener en cuenta que el índice de concordancia sigue siendo bajo y que dado su notable tasa de falsos positivos nos sigue obligando a combinar ambas herramientas diagnósticas.

De acuerdo a lo descrito por otros grupos de trabajo, existe una elevada tasa de concordancia entre la presencia de múltiples genotipos oncogénicos de VPH y la presencia de displasias de alto grado en grupos de riesgo como es la población VIH fundamentalmente^{20,21}, en concreto en nuestro estudio se constató la presencia de al menos un genotipo de riesgo en el 88% de los pacientes, siendo el genotipo VPH31 el más frecuente²² y en el 100% de los casos de NIAAG que fueron mal clasificados con la citología anal a ciegas en displasia de bajo grado.

A la luz de nuestros resultados hemos constatado que aunque existe una aceptable correlación de la citología anal y la biopsia anal, la sensibilidad de esta herramienta diagnóstica no es suficientemente elevada en la identificación de NIAAG^{20,23}. Es en estos casos donde la detección de VPH oncogénicos de alto riesgo puede resultar una herramienta complementaria en el cribado basado en la citología, que incrementa la sensibilidad longitudinal minimizando el impacto en su especificidad, tal y como ya se ha reflejado en el manejo del cáncer de cérvix^{24,25}.

Los resultados obtenidos nos han permitido comparar la capacidad para la correcta clasificación e identificación de NIAAG de las diferentes herramientas de cribado, constatando que la presencia de dos o más genotipos VPH de alto riesgo presentan el mayor índice de correlación con unos notables valores de sensibilidad y especificidad.

Esta información nos hace replantear si la técnica de despistaje basada exclusivamente en la toma de una citología anal a ciegas no es lo suficientemente sensible para detectar aquellos casos de neoplasia intraepitelial de alto grado o precisa de una curva de aprendizaje para optimizar sus resultados, ya que su reproducibilidad es variable y depende de muchos factores externos^{25,26}.

Aunque se ha descrito que la citología anal puede ser una herramienta útil en el cribado de la NIA en pacientes de riesgo, en concreto VIH, también se ha constatado que puede infradiagnosticar casos de displasia severa³, siendo su sensibilidad inferior a la descrita en la citología cervical entre 54,9-80%^{27,28}.

De acuerdo a lo descrito y asumiendo que una primera citología anal a ciegas puede ser insuficiente e infradiagnosticar pacientes con displasia moderada-severa anal, es en estos casos donde el genotipado del VPH puede ser realmente útil²⁹. En aquellos casos donde la sospecha clínica de NIA sea alta y la citología anal a ciegas revele ausencia de displasia o bien esta sea leve o de significado incierto, la presencia de 2 genotipos de alto riesgo debería orientar a la realización de una biopsia dirigida por anoscopia de alta resolución³⁰.

Además, la mayor parte de los casos de displasia de alto grado infradiagnosticados en la citología anal eran pacientes positivos para VIH (60%) y la mayoría con condilomas acuminados perianales, considerados como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado benignas pero que en ocasiones pueden enmascarar NIAAG (54,3%), lo cual reafirma que este grupo de riesgo (HSH infectados

por VIH) debería ser la principal diana a la que dirigir los programas de despistaje de la NIA³¹.

Es por ello, que tras los resultados obtenidos, presentamos el genotipado de VPH como una herramienta de cribado clave y útil para la correcta clasificación de NIAAG en el cribado de NIA en un contexto poblacional de alto riesgo. Aunque la citología anal sigue siendo una prueba útil y específica, su sensibilidad es insuficiente para identificar todos los casos de NIAAG. Por ello, proponemos como algoritmo de cribado aquel que contempla como procedimiento diagnóstico inicial la toma de una citología anal a ciegas y llevar a cabo la detección de genotipos oncogénicos de riesgo en aquellos casos de normalidad citológica o displasia de bajo grado, especialmente si se trata de pacientes infectados por VIH, con escaso control de su enfermedad y edad avanzada³².

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

Serían precisos futuros estudios de coste-eficacia que comparen los diferentes procedimientos diagnósticos empleados en el cribado de la NIA y que contemplan la citología anal, el genotipado de VPH y la anoscopia de alta resolución no solo en población VIH sino también en otros grupos de riesgo de desarrollar NIA.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Smyczek P, Singh AE, Romanowski B. Anal intraepithelial neoplasia: review and recommendations for screening and management. *Int J STD AIDS.* 2013;24:843–51.
2. Darwich L, Videla S, Cañadas MP, Piñol M, García-Cuyàs F, Vela S, et al. Can Ruti HIV-HPV Team. Distribution of human papillomavirus genotypes in anal cytological and histological specimens from HIV-infected men who have sex with men and men who have sex with women. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:1043–52.
3. Betancourt EM, Wahbah MM, Been LC, Chiao EY, Citron DR, Laucirica R. Anal cytology as a predictor of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *Diagn Cytopathol.* 2013;41:697–702.
4. Ong JJ, Temple-Smith M, Chen M, Walker S, Grulich A, Hoy J, et al. Why are we not screening for anal cancer routinely - HIV physicians' perspectives on anal cancer and its screening in HIV-positive men who have sex with men: a qualitative study. *BMC Public Health.* 2015;31:67.
5. Padilla-España L, Repiso-Jiménez B, Fernández-Sánchez F, Frieyro-EliceGUI M, Fernández-Morano T, Pereda T, et al. Usefulness of human papillomavirus testing in anal intraepithelial neoplasia screening in a risk behaviour population. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:560–4.
6. 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.
7. Borghetti A, Cattani P, Maria G, D'Onghia S, Santangelo R, Marchetti S, et al. Prevalence, incidence and predictors of anal high-risk HPV infections and cytological abnormalities in HIV-infected individuals. *J Infect.* 2015;70:60–71.
8. Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, Stier EA, Goldstone SE, Berry MJ, et al. High-grade anal intraepithelial neoplasia among HIV-1-infected men screening for a multicenter clinical trial of a human papillomavirus vaccine. *HIV Clin Trials.* 2013;14:75–9.
9. 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;86:193–201.
10. González C, Torres M, Benito A, del Romero J, Rodríguez C, Fontillón M, et al., CoRIS-HPV Study Group. 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.
11. Bean SM, Chhieng DC. Anal-rectal cytology: a review. *Diagn Cytopathol.* 2010;38:538–46.
 12. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, et al. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009;124:516–20.
 13. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong PV. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:239–47.
 14. Stanley MA, Winder DM, Sterling JC, Goon PK. HPV infection, anal intra-epithelial neoplasia (AIN) and anal cancer: current issues. *BMC Cancer.* 2012;12:398.
 15. Vriend HJ, Lugnér AK, Xiridou M, Schim van der Loeff MF, Prins M, de Vries HJ, et al. Sexually transmitted infections screening at HIV treatment centers for MSM can be cost-effective. *AIDS.* 2013;27:2281–90.
 16. Torres M, González C, del Romero J, Viciano P, Ocampo A, Rodríguez-Fortúnez P, et al. Anal HPV genotype distribution in HIV-infected men who have sex with men by geographical origin, age and cytological status in a Spanish cohort (CoRIS-HPV). *J Clin Microbiol.* 2013;51:3512–20.
 17. Padilla-España L, Repiso-Jiménez JB, Frieyro-Eliceigui M, Rivas-Ruiz F, Robles L, de Troya M. [Screening of anal intraepithelial neoplasia in risk groups: descriptive study of sexual habits and other sexual transmitted infections]. *Med Clin (Barc).* 2014;142:145–9.
 18. Darwich L, Cañadas MP, Videla S, Coll J, Molina-López RA, Sیرera G, et al., Can Ruti HIV-HPV Team. Prevalence, clearance, and incidence of human papillomavirus type-specific infection at the anal and penile site of HIV-infected men. *Sex Transm Dis.* 2013;40:611–8.
 19. García-Espinosa B, Moro-Rodríguez E, Álvarez-Fernández E. Human papillomavirus genotypes in human immunodeficiency virus-positive patients with anal pathology in Madrid, Spain. *Diagn Pathol.* 2013;8:204.
 20. Gaisa M, Sigel K, Hand J, Goldstone S. High rates of anal dysplasia in HIV-infected men who have sex with men, women, and heterosexual men. *AIDS.* 2014;28:215–22.
 21. Grant EJ, Javier JT, Kelley PA, Oliveri TL, Lopez LA. An approach to managing HPV-associated anal dysplasia. *JAAPA.* 2013;26:62–3.
 22. Ramamoorthy S, Liu YT, Luo L, Miyai K, Lu K, Carethers JM. Detection of multiple human papillomavirus genotypes in anal carcinoma. *Infect Agent Cancer.* 2010 Oct 12;5:17.
 23. Donà MG, Benevolo M, Vocaturo A, Palamara G, Latini A, Giglio A, et al. Anal cytological abnormalities and epidemiological correlates among men who have sex with men at risk for HIV-1 infection. *BMC Cancer.* 2012 Oct 16;12:476.
 24. Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T, Koliopoulos G, Daponte A, Constantinidis T, et al. Primary screening for cervical cancer based on high-risk Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One.* 2015;10:3–10.
 25. Ibáñez R, Autonell J, Sardà M, Crespo N, Pique P, Pascual A, et al. Protecting the underscreened women in developed countries: the value of HPV test. *BMC Cancer.* 2014;14:574.
 26. Etienney I, Vuong S, Si-Mohamed A, Fléjoux JF, Atienza P, Bauer P, Cytological Diaconesses Group. Value of cytologic Papanicolaou smears and polymerase chain reaction screening for human papillomavirus DNA in detecting anal intraepithelial neoplasia: comparison with histology of a surgical sample. *Cancer.* 2012;118:6031–8.
 27. Roberts JM, Thurloe JK. Comparison of the performance of anal cytology and cervical cytology as screening test. *Sex Health.* 2012;9:568–73.
 28. Gilani SM, Tashjian R, Fathallah L. Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): a follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by human papillomavirus (HPV) DNA testing. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289:645–8.
 29. Moreau F, Fetouchi R, Micalessi I, Brejeon V, Bacon N, Jannes G, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus by real-time PCR assay. *J Clin Virol.* 2013;56:244–9.
 30. Cheng SH, Wang CC, Chang SL, Chu FY, Hsueh YM. Oncogenic human papillomavirus is not helpful for cytology screening of the precursor lesions of anal cancers in Taiwanese men who are infected with human immunodeficiency virus. *Int J Clin Oncol.* 2015;20:943–51.
 31. Pimenoff VN, Féllez-Sánchez M, Tous S, Clavero O, Godínez JM, Klaustermeier J, et al. Disagreement in high-grade/low-grade intraepithelial neoplasia and high-risk/low-risk HPV infection: clinical implications for anal cancer precursor lesions in HIV-positive and HIV-negative MSM. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:605.
 32. Zhou F, Pulinthanathu R, Elgert P, Cangiarella J, Simsir A. Sensitivity of high-risk HPV Hybrid Capture II (hrHPV HC2) test using SurePath(TM) specimens in the prediction of cervical high-grade squamous lesions. *Diagn Cytopathol.* 2015;43:381–7.