

Pesquisa de neoplasia anal y virus del papiloma humano en mujeres con lesiones cervicouterinas de alto grado

Screening for anal neoplasia and human papillomavirus in women with high-grade cervical squamous intraepithelial lesions

Yudira Soto Brito^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-2426-9517>

Anmé Constantén Cárdenas² <https://orcid.org/0009-0005-9750-5420>

Águeda Antonia Santana Martínez² <https://orcid.org/0009-0009-1824-527X>

Mercedes Bandera Ramírez³ <https://orcid.org/0000-0003-0496-7481>

Celeste Ramírez Cardentey¹ <https://orcid.org/0000-0002-7710-9114>

Yanet Abreu Ferrer⁴ <https://orcid.org/0009-0005-9433-6895>

Yara Gloria Leonard Torres⁴ <https://orcid.org/0009-0006-7003-4064>

Vivian Kouri Cardellá¹ <https://orcid.org/0000-0001-7878-7542>

Celine Naranjo González¹ <https://orcid.org/0000-0002-7736-5687>

Darien Alejandro Fonseca Castro¹ <https://orcid.org/0000-0002-7899-4792>

¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

²Hospital Universitario Ginecobstétrico 10 de Octubre. La Habana, Cuba.

³Hospital Clínico-Quirúrgico Joaquín Albarrán. La Habana, Cuba.

⁴Hospital Ginecobstétrico Eusebio Hernández. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yudira@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las mujeres con lesiones cervicales de alto grado (LIEAG), positivas a virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) tienen mayor peligro de desarrollar una neoplasia intraepitelial anal (NIA) y cáncer anal.

Objetivos: Determinar la frecuencia de infección por VPH-AR y de NIA en mujeres cubanas con LIEAG; evaluar los indicadores de desempeño clínico de las pruebas diagnósticas para estas lesiones y las variables asociadas.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal (enero 2021-diciembre 2022) en 102 mujeres con diagnóstico de LIEAG. Se realizó detección y genotipado de VPH-AR en muestras cervicales y anales. Se evaluó el desempeño clínico de la citología anal y la anoscopia de alta resolución contra la histología como diagnóstico de referencia.

Resultados: La infección concomitante en el cérvix y ano se detectó en el 63,7% de los casos (65/102), de ellas, el 66,2% (43/65) estuvo infectado con el mismo genotipo en ambas localizaciones y predominó el VPH 16. El 82,3 % (84/102) tuvo una citología anal anormal. El 57,8 % de las pacientes estudiadas (59/102) tuvo un diagnóstico histológico de NIA con predominio de alto grado. La citología anal resultó ser sensible (95,56 %) y el 72,8 % (43/59) de las pacientes se diagnosticaron correctamente, a pesar de su baja especificidad (28,07 %). La infección viral estuvo presente en el 96 % (57/59) de los casos con biopsias anales positivas.

Conclusiones: Los resultados indican una probabilidad elevada de cáncer anal en mujeres con LIEAG y demuestran la necesidad de establecer algoritmos de pesquisa activa para detección precoz de las NIA y las pruebas moleculares para VPH-AR.

Palabras clave: neoplasia intraepitelial anal; lesión intraepitelial cervical escamosa de alto grado; virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico; anoscopia de alta resolución; Cuba.

ABSTRACT

Introduction: Women with high-grade cervical squamous intraepithelial lesions (HSIL), positive for high oncogenic risk human papillomavirus (HR-HPV) have a higher risk for developing anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal cancer.

Objective: Determine the frequency of HR-HPV infection and AIN in Cuban women with HSIL; evaluate the clinical performance of diagnostic tests for these anal lesions and the associated variables.

Methods: Descriptive cross-sectional study (January 2021 to December 2022) was developed including 102 Cuban women diagnosed with HSIL. Molecular HR-HPV detection and genotyping of cervical and anal samples was achieved. Clinical

performance was evaluated for anal cytology and high-resolution anoscopy (HRA) *versus* histology as the gold standard diagnostic technique.

Results: Concomitant infection in cervix and anus was detected in 63.7% of cases (65/102), of them 66.2% (43/65) were infected with the same genotype in both anatomical sites. HPV 16 was the most prevalent. In general, 82.3% (84/102) of women had abnormal anal cytology and 57.8% (59/102) had histological diagnosis of AIN, with a predominance of high-grade lesions. Anal cytology was highly sensitive (95.56%), and 72.8% (43/59) of the patients were diagnosed correctly, despite its low specificity (28.07%). Viral infection was present in 96% (57/59) of cases with positive anal biopsies.

Conclusions: The results indicate a high probability of anal cancer in women with HSIL and demonstrate the need to establish active screening algorithms for early detection of AIN and molecular testing for HR-HPV.

Keywords: anal intraepithelial neoplasia; high-grade squamous cervical intraepithelial lesions; high risk human papillomavirus; high-resolution anoscopy; Cuba.

Recibido: 13/11/2023

Aceptado: 05/04/2024

Introducción

La mayoría de los casos de cáncer anal son carcinomas de células escamosas (CCE) y constituyen más del 65 % de estas neoplasias en el mundo.⁽¹⁾ La neoplasia intraepitelial anal (NIA) es una lesión premaligna que puede evolucionar hacia un CCE de margen y/o canal anal de cuya historia natural se desconocen muchos aspectos.⁽²⁾ En Cuba durante el año 2021 se reportaron 397 defunciones por cáncer de recto, porción rectosigmoidea y ano; de ellas, 221 ocurrieron en el sexo femenino para una tasa de 3,9 por 100 000 mujeres, indicadores que se han incrementado en los últimos años.⁽³⁾

Se ha demostrado que la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) es el agente etiológico del cáncer cervicouterino;⁽⁴⁾ asimismo, se asocia con más del 90 % de los casos de NIA. Debido a la proximidad anatómica de la zona genital y anal y a la facilidad con la que se transmite la infección por VPH, existe una alta probabilidad de que las pacientes que padecen enfermedades ginecológicas relacionadas con el VPH-AR puedan tener un mayor riesgo de desarrollar cáncer anal, como una segunda neoplasia relacionada con el virus.⁽⁵⁾ Específicamente, el VPH-AR tipo 16 se ha detectado en el 85 % y el VPH-AR tipo 18 en el 7 % de los casos de NIA. Las mujeres positivas a VPH-AR en la vulva, vagina o el cuello uterino, o que hayan tenido alteraciones en la citología cérvico-vaginal, tienen un riesgo más elevado de cáncer anal.⁽⁵⁾ La evolución del cáncer anal es similar a la del cáncer cervical, asociados a la infección por VPH-AR y tienen un tropismo marcado por la unión del epitelio escamo-columnar cervical y anal.⁽⁶⁾ Se ha demostrado que la incidencia de CCE anal es mayor en determinados grupos de riesgo, como los pacientes inmunocomprometidos, específicamente, los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) seropositivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).⁽⁷⁾ Sin embargo, las mujeres con lesiones intraepiteliales cervicales escamosas de alto grado (LIEAG) positivas a VPH-AR también constituye un grupo de riesgo para desarrollar NIA y CCE anal.⁽⁸⁾ Según un meta-análisis reciente, las pacientes con LIEAG tienen un riesgo de incidencia promedio de 10,37 por 100 000 mujeres por año, en comparación con la mujeres sanas.⁽⁵⁾

La citología del canal anal y la anoscopia de alta resolución (AAR) son las técnicas de referencia en los programas de pesquisa para el diagnóstico precoz de la NIA. La histología es la “prueba de oro” confirmatoria para el diagnóstico y estratificación de las lesiones. Estas técnicas combinadas con la detección molecular del VPH-AR permitirían el cribado y la detección precoz de las NIA para, así, prevenir la progresión hacia CCE anal invasivo.⁽¹⁾

En Cuba existe una información insuficiente acerca de la frecuencia de NIA en mujeres con LIEAG y su asociación con la infección por el VPH-AR. La investigación tuvo como objetivo determinar la frecuencia de VPH-AR en la mucosa anal y cervical de mujeres con LIEAG, así como las NIA en estas pacientes. Evaluar los

indicadores de desempeño clínico de la citología anal, la ARR y el PCR-TR con respecto a la histología como técnica de referencia. Asimismo, se propone describir las variables sociodemográficas, clínico-epidemiológicas y virológicas en las pacientes estudiadas. La información derivada puede contribuir sustancialmente al Programa Integral de Control del Cáncer que se lleva a cabo en Cuba por parte del Ministerio de Salud Pública y por la Sección Independiente para el Control del Cáncer Cervicouterino.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal desde enero de 2021 hasta diciembre de 2022, dirigido por del Laboratorio de Infecciones de Transmisión Sexual del Departamento de Virología del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK). Se estudiaron mujeres atendidas en consultas de patología de cuello uterino de dos instituciones: el Hospital Docente Materno Infantil 10 de Octubre y el Hospital Ginecobstétrico Eusebio Hernández. El universo se constituyó por todas las pacientes con diagnóstico histológico de LIEAG confirmado en el momento del estudio y previamente, que acudieron a la consulta para seguimiento, pero no habían recibido tratamiento en el mismo período.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todas las pacientes con LIEAG con edades comprendidas entre 26 y 65 años. Se excluyeron a las que padecían estenosis del canal anal, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, fístulas perianales y aquellas que habían recibido radiaciones o tratamiento quirúrgico en región genital y anal.

Muestras clínicas

Las muestras para la detección viral fueron cepillados exo-endocervicales y del canal anal de cada paciente incluida en el estudio. Para la toma de muestras clínicas las pacientes no debían introducir objetos en el ano, realizar enema o practicar coito anal o vaginal las 24 horas previas a la toma de las muestras.

Para coleccionar las muestras de ambas localizaciones anatómicas se emplearon dos cepillos citológicos muescados (Digene, Inc., Gaithersburg, MD, EE.UU.) que se introdujeron, uno en el canal anal y el otro en el canal endocervical para, posteriormente, realizar un barrido en la zona con el fin de obtener las células para la extracción del ADN. Una vez obtenidas las muestras de células de cada región, se mantuvieron individualmente en una solución de transporte comercial (Digene Inc., Gaithersburg, MD, EE.UU.), destinada a la conservación, traslado y almacenamiento de muestras clínicas para el diagnóstico virológico. Luego, se conservaron a -20 °C hasta su procesamiento.

Extracción del ADN

Para el diagnóstico virológico las células coleccionadas mediante cepillados del canal anal y la región exo-endocervical se sometieron, de forma individual, a un procedimiento de extracción del ADN. Se utilizaron 200 µL de la suspensión de células obtenidas para este fin, mediante el estuche comercial QIAamp® DNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Alemania), según las indicaciones del fabricante.⁽⁹⁾

Detección y genotipado del VPH-AR

El ADN obtenido de cada localización anatómica se utilizó para la detección del VPH-AR, mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR). Se emplearon sondas de hidrólisis sobre la plataforma *Light Cycler* 1.5 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, EE.UU.). La sensibilidad de detección del PCR-TR fue de 10 copias de genoma viral por mL de muestra clínica.⁽¹⁰⁾ Se realizó una reacción de PCR-TR por genotipo para cada muestra; se identificaron los siete genotipos virales de VPH-AR de mayor relevancia clínica en la etiología del cáncer anogenital (VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).⁽¹¹⁾ Los cebadores, las sondas para cada tipo de VPH y para el gen de la β-globina humana (Biomers net, Alemania), así como los parámetros de amplificación se describieron previamente por Schmitz y Seaman y otros.^(12,13)

Estudio citológico anal

La citología anal se realizó en un momento diferente al de la toma de la muestra anal para el estudio virológico. Para el estudio citológico las células de la mucosa anal se coleccionaron en el margen del canal anal mediante un hisopo exfoliativo (DeltaLab S.L. Rioja, España), humedecido en solución salina, que se introdujo unos

3 cm mediante movimiento de rotación de 360 grados sobre la pared del canal anal, ejerciendo presión suficiente para la colecta citológica. El material obtenido se procesó según la técnica convencional.⁽¹⁴⁾

Las muestras se clasificaron mediante el sistema de clasificación citológica de Bethesda,⁽¹⁵⁾ que se utiliza, igualmente, para las citologías cervicouterinas y anales. El sistema establece las siguientes categorías: negativas para células neoplásicas, infección con VPH y neoplasia intraepitelial anal de grado 1 (NIA 1), que constituyen las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG), la neoplasia intraepitelial anal grado 2 (NIA 2), la neoplasia intraepitelial anal grado 3 (NIA 3) y el carcinoma anal *in situ* (CAIS), que constituyen las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG). Los casos de CCE anal se clasifican en carcinoma anal infiltrante e invasor.

Anoscopia de alta resolución y estudio histológico anal

A todas las pacientes se les realizó ARR o magnificada, independientemente del resultado de la citología anal, en la consulta de coloproctología del Hospital Clínico Quirúrgico Joaquín Albarrán. Se realizó la captura de imágenes a través del video-colposcopio (Sumascope, Centro de Inmunoensayo, Cuba) para determinar las alteraciones anoscópicas. El procedimiento se llevó a cabo según el protocolo estándar⁽¹⁶⁾ y los hallazgos se catalogaron según la Clasificación Internacional de Colposcopia de Rio.⁽¹⁷⁾ Se realizó una biopsia a todas las lesiones sugestivas de cambios en la mucosa anal por inspección anoscópica y las muestras obtenidas para el diagnóstico histológico se clasificaron por el Sistema de Richart clásico.⁽¹⁸⁾

Análisis de la información

Los datos sociodemográficos, clínico-epidemiológicos y virológicos se colectaron en un modelo de recogida de información, referida por las pacientes, obtenida de las historias clínicas y de los resultados de la investigación. Dicha información se almacenó en una base de datos de Microsoft Excel, versión 15.0. Los análisis se realizaron mediante la estadística descriptiva y se basaron en el cálculo de frecuencias absolutas y relativas.

Para evaluar los indicadores de desempeño clínico de la citología anal la ARR y el PCR-TR en muestras de la mucosa anal se calcularon todos los parámetros de las

pruebas diagnósticas para su validación con respecto a la histología como técnica de referencia. Para ello se empleó el paquete estadístico Epidat, versión 3.1.

Aspectos éticos

En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado y firmado de las pacientes para participar en la investigación, la cual se desarrolló según las normas actualizadas de la Declaración de Helsinki⁽¹⁹⁾ y las Guías Éticas Internacionales para estudios biomédicos en sujetos humanos (CIOMS).⁽²⁰⁾ La investigación, como parte de un proyecto de investigación, se aprobó por la comisión de ética del IPK con código CEI-IPK 2320.

Resultados

Detección de VPH-AR en las muestras cervicales y anales

Se analizaron 102 pacientes con diagnóstico de LIEAG en el período de estudio. Se detectó infección por VPH-AR en la mucosa cervical en el 81,4 % (83/102) y se observó un predominio del VPH 16 (67,5 %; 56/83), seguido del VPH 33 (38,6 %; 32/83) y VPH 31 (24,1%; 20/83). El genotipo 58 se identificó en el 13,2 % (11/83) de los casos y el VPH 18 en el 12 % (10/83). El genotipo 52 se identificó en ocho muestras (9,6 %), mientras que el VPH 45 se pudo detectar en cuatro (4,8 %). La suma de los porcentajes sobrepasa el 100 %, debido a las coinfecciones que se detectaron en el 20,5 % de las muestras (17/83).

La infección por VPH-AR en el canal anal fue de un 70,6 % (72/102), también con predominio del VPH 16 (56,9 %; 41/72), seguido del VPH 31 (25 %; 18/72), VPH 58 (18 %; 13/72), VPH 33 (15,2 %; 11/72) y VPH 52 (13,9 %; 10/7). El genotipo 45 se detectó en el 9,7 % (7/72) y el genotipo 58 en igual porcentaje. En el 51,4 % (37/72) de las muestras anales se manifestaron coinfecciones. La suma de los porcentajes sobrepasa el 100 % debido a la presencia de dichas coinfecciones.

La infección concomitante en el cérvix y en el ano se detectó en el 63,7 % de los casos (65/102) y, de ellas, el 66,2 % (43/65) estuvo infectada con el mismo genotipo en ambas localizaciones anatómicas.

Citología anal, correspondencia con el diagnóstico histológico de las lesiones anales

El 82,3 % (84/102) de los casos tuvo una citología anal anormal, de ellas, el 64,3 % (54/84) con lesiones intraepiteliales anales de bajo grado. De las 102 pacientes estudiadas, 59 (57,8 %) tuvo un diagnóstico histológico de NIA de diferente grado. Cuando se realizó la evaluación de la citología anal con respecto a la histología, como prueba de referencia, la citología anal resultó ser sensible (95,56 %), pero muy poco específica (28,07 %). El 72,8 % (43/59) de las pacientes coincidieron con el diagnóstico histológico de referencia. Sin embargo, no hubo coincidencia con respecto al grado de las lesiones, ya que más de la mitad de las lesiones citológicas, resultaron ser de alto grado según la histología (69,8 %; 30/43). El índice Kappa indica que la robustez diagnóstica de la citología anal es moderada (tabla 1).

Tabla 1 - Indicadores de desempeño clínico de la citología anal con respecto a la biopsia anal como técnica de referencia

Resultado de la citología anal (n = 102)	Resultado histológico de la biopsia anal		
	Positiva a NIA	Negativa a NIA	Total
Citología anormal (positiva)	43	41	84
Citología normal (negativa)	16	2	18
Total	59	43	102

Leyenda: NIA: Neoplasia intraepitelial anal.

Nota al pie: Sensibilidad: 95,56 %, IC 95 % (88,42 % - 100 %); especificidad: 28,07 %, IC 95 % (15,53 % - 40,51 %); VPP: 60 %, IC 95 % (61,9 % - 88,1 %); VPN: 51,19 %, IC 95 % (39,91 % - 62,43 %); índice de validez: 57,84 %, IC 95 % (47,77 % - 54,24 %); índice Kappa = 0,578 (moderada).

Fuente: Resultados de la investigación.

ARR y su correspondencia con el diagnóstico histológico de las lesiones anales

La ARR mostró algún tipo de alteración en la mucosa anal en el 89,2 % (91/102) de las pacientes. Sin embargo, solamente 58 (56,8 %) mostraron lesiones de grado 1 (bajo) o de grado 2 (alto), sugestivas de NIA; el resto fueron laceraciones o procesos inflamatorios, debido a infecciones bacterianas o parasitarias. En la tabla

2 se muestran los indicadores de desempeño de la ARR para lesiones sugestivas de NIA, con respecto al estudio histológico confirmatorio mediante la biopsia anal.

Tabla 2 - Indicadores de desempeño clínico de la ARR para lesiones sugestivas de neoplasia intraepitelial anal con respecto a la biopsia anal como técnica de referencia

Resultado de la ARR (n = 102)	Resultado histológico de la biopsia anal		
	Positiva a NIA	Negativa a NIA	Total
Positiva lesión sugestiva de NIA	56	2	58
Negativa lesión sugestiva de NIA	3	41	44
Total	59	43	102

Leyenda: NIA: Neoplasia Intraepitelial anal, ARR: anoscopía de alta resolución.

Nota al pie: Sensibilidad: 94,92 %, IC 95 % (88,46 % - 100 %); especificidad: 95,35 %, IC 95 % (87,89 % - 100 %); VPP: 96,55 %, IC 95 % (90,99 % - 100 %); VPN: 93,18 %, IC 95 % (84,60 % - 100 %); índice de validez: 95,10 %, IC 95 % (90,42 % - 99,78 %); índice Kappa = 0,916 (muy buena).

Fuente: Resultados de la investigación.

El diagnóstico histológico de las biopsias guiadas por ARR para lesiones sugestivas de NIA fue sensible (94,92 %) y específico (95,35 %). El índice Kappa muestra el desempeño diagnóstico de la ARR como muy bueno desde el punto de vista estadístico.

De las pacientes con hallazgos anoscópicos grado 1, sugestivos de NIA (20/58), dos presentaron biopsias negativas para un 90 % de coincidencia. Todas las pacientes con hallazgos anoscópicos grado 2 presentaron biopsias positivas para un 100 % de coincidencia con el NIA 2/3.

Relación entre la detección de VPH-AR en la mucosa anal y el diagnóstico histológico de las lesiones

De las 59 biopsias anales con NIA, 57 (96,6 %) resultaron positivas a VPH-AR; sin embargo, la infección viral se detectó en 72 de las 102 pacientes, por lo que 13 mujeres, que también tenían infección por VPH-AR anal, no mostraron alteraciones histológicas en la mucosa anal. La detección viral tuvo una sensibilidad elevada (96,61 %) y una especificidad moderada (65,12 %), sin embargo, el VPN fue superior al 90 %, lo cual indica la escasa probabilidad de falsos negativos (tabla 3). El índice

Kappa muestra que la prueba de PCR-TR para los siete genotipos de VPH-AR es buena para complementar el estudio de las NIA.

Tabla 3 - Relación entre el resultado positivo de la biopsia anal en lesiones sugestivas de alteración anoscópica y las pruebas para detección viral

Resultado de la detección de VPH-AR (n = 102)	Resultado histológico de la biopsia anal		
	Positiva a NIA	Negativa a NIA	Total
Positivo	57	15	72
Negativo	2	28	30
Total	59	43	102

Leyenda: NIA: Neoplasia intraepitelial anal; VPH-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico.

Nota al pie: Sensibilidad: 96,61 %, IC 95 % (91,15 % - 100 %); especificidad: 65,12 %, IC 95 % (49,71 % - 80,52 %); VPP: 79,15 %, IC 95 % (69,09 % - 89,24 %); VPN: 93,33 %, IC 95 % (82,74 % - 100 %); índice de validez: 83,33 %, IC 95 % (75,61 % - 91,06 %); índice Kappa = 0,741 (buena).

Fuente: Resultados de la investigación.

Características generales de las pacientes estudiadas y relación de las variables sociodemográficas, clínico-epidemiológicas y virológicas con el diagnóstico de NIA

En la tabla 4 se muestran las características generales de la población analizada. La mayoría de las mujeres tenían más de 36 años; el 64,7 % eran casadas, casi la mitad (48,0 %) había tenido tres o menos parejas en su vida sexualmente activa. Se encontró el antecedente de ser o haber sido fumadora en el 37,2 % de las mujeres. El 64,7 % tenía antecedentes patológicos familiares de cáncer en cualquier localización anatómica. La práctica de sexo anal fue referida por el 73,5 % de las pacientes estudiadas.

Con respecto a las variables sociodemográficas, virológicas y clínico-epidemiológicas, se puede observar que la NIA fue más frecuente en las mujeres con más de cuatro parejas sexuales y con hábito de fumar. Además, en aquellas con antecedentes patológicos familiares de cáncer en cualquier localización y con un porcentaje marcadamente elevado en las que refirieron la práctica de sexo anal. Asimismo, la infección por VPH oncogénico se evidenció en más del 96 % de las mujeres con NIA.

Tabla 4 - Características generales de las pacientes estudiadas y relación de las variables sociodemográficas, clínico-epidemiológicas y virológicas con el diagnóstico de NIA. Período: entre enero de 2021 y diciembre de 2022

Variables	Grupos o rangos	Total (n = 102)	NIA+ (n = 59)
		n (%)	n (%)
Edad en años	26 - 35	40 (39,2)	23 (57,5)
	36 - 45	22 (21,6)	13 (59,1)
	46 - 55	14 (13,7)	8 (57,1)
	56 - 65	26 (25,5)	15 (57,7)
Color de la piel	Blanca	24 (23,5)	12 (50,0)
	Mestiza	30 (29,4)	16 (53,3)
	Negra	48 (47,1)	31 (64,6)
Estado civil	Casada	66 (64,7)	40 (60,6)
	Soltera/divorciada	29 (28,4)	16 (55,2)
	Unión consensual	7 (6,9)	3 (42,8)
Número de parejas sexuales	1 - 3	49 (48,0)	15 (30,6)
	4 - 9	20 (19,6)	15 (75,0)
	≥ 10	33 (32,4)	29 (87,9)
Hábito de fumar	Fumadora o exfumadora	38 (37,2)	30 (78,9)
	Nunca ha fumado	64 (62,7)	29 (49,2)
APF de cáncer	Sí	66 (64,7)	48 (72,7)
	No	36 (35,3)	11 (30,6)
Práctica de sexo anal	Sí	74 (73,5)	50 (75,8)
	No	28 (27,5)	9 (32,1)
Lesión cervical	NIC II/III	76 (74,5)	45 (59,2)
	Carcinoma <i>in situ</i>	26 (25,5)	14 (53,8)
Positivo a VPH-AR en la mucosa anal	Sí	72 (70,6)	57 (96,6)
	No	30 (29,4)	2 (6,7)

Leyenda: NIA: Neoplasia Intraepitelial anal; VPH-AR: virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico; APF: antecedentes patológicos familiares.

Fuente: Resultados de la Investigación y datos del modelo de recogida de la información.

Discusión

Se ha demostrado que, al igual que la neoplasia intraepitelial cervical puede evolucionar hacia el cáncer cervicouterino, la NIA puede evolucionar hacia el cáncer anal. La infección anal por VPH-AR se asocia con más del 90 % de los casos de

cáncer anal, sobre todo con los genotipos 16 (85 %) y 18 (7 %).⁽⁵⁾ En este estudio se encontró una frecuencia elevada de infección por VPH-AR en el canal anal de mujeres con LIEAG cervicales y los genotipos VPH 16 y VPH 31 fueron los más frecuentes. Asimismo, de las pacientes diagnosticadas con NIA, más del 96 % presentaron infección por VPH-AR en el ano.

Estudios que involucran mujeres con lesiones de alto grado en el tracto anogenital aportan fuertes evidencias sobre la asociación entre la historia natural de las lesiones precursoras y su evolución hacia los cánceres en esta localización. Los datos apuntan hacia la fuerte relación de las NIC (especialmente NIC 3) con el cáncer cervical, vulvar, vaginal y también el cáncer anal. Esta relación establece a la infección por VPH-AR como el principal factor de riesgo común para todos estos tipos de cáncer del tracto anogenital.^(21,22)

Un estudio reciente realizado en Estados Unidos involucró a 163 mujeres con un diagnóstico de carcinoma vulvovaginal o lesión cervical de alto grado. En el examen anoscópico se observaron anomalías en el 18,9 % de las mujeres; de ellas, el 9,5 % fue remitida para evaluación quirúrgica colorrectal y en el 85,7 % se cumplieron los protocolos cirugía y de tratamiento. Los exámenes clínicos, como las pruebas de Papanicolaou, la inspección vulvovaginal y la anoscopia en mujeres con NIC 3 o carcinoma vulvovaginal asociadas con la infección detectable por VPH-AR, contribuyeron a la detección precoz de lesiones anales premalignas en una de cada cinco mujeres con estas lesiones.⁽²³⁾

Las guías internacionales actuales de la Sociedad Americana de Cáncer Anal establecen que la citología del canal anal y la ARR son hoy las “pruebas de oro” en el programa de pesquisa para el diagnóstico precoz de las NIA y del cáncer anal. La histología es la prueba confirmatoria de referencia para el diagnóstico y gradación de la gravedad de las NIA.⁽¹⁾ En el presente estudio se pudo constatar la alta coincidencia diagnóstica entre los resultados de la ARR y la histología, sobre todo para los casos con hallazgos anoscópicos de grado 2.

Al calcular la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la citología anal, con respecto a los resultados histológicos de la biopsia anal, se encontró una sensibilidad elevada; por lo que, según el presente estudio la citología anal tiene alta capacidad para detectar la NIA pero baja especificidad. La concordancia de la

citología anal con la histología fue moderada, según el índice Kappa, lo que demuestra que esta técnica no se debe utilizar como diagnóstico definitivo. Sin embargo, los indicadores de desempeño de la ARR fueron muy buenos, con una sensibilidad y especificidad elevadas. El índice de Kappa definió la coincidencia diagnóstica como muy buena para el desempeño clínico de la ARR con respecto a la histología.

Diversos trabajos señalan que la alteración citológica anal se correlaciona pobremente con la alteración histológica, pues se constata que la citología subdiagnostica la enfermedad y que una citología a ciegas resultaría insuficiente. La diferencia entre una lesión premaligna y maligna es la integridad de la membrana basal y para ello se precisa de una biopsia con cortes histológicos. Por ello, las lesiones sospechosas deben tener un diagnóstico histológico con biopsia dirigida bajo ARR. La sensibilidad y especificidad de la citología anal varía mucho entre diferentes estudios, por lo que hoy es controversial su utilización como prueba de cribado.^(24,25) Estos estudios se realizan fundamentalmente en grupos de mayor riesgo, como los HSH seropositivos y seronegativos al VIH. No obstante, las mujeres con diagnóstico y/o antecedentes de LIEAG asociadas a VPH-AR constituyen un grupo donde se evidencia la necesidad de la detección precoz de las NIA, por la alta probabilidad de aparición de este tipo de lesiones.⁽⁶⁾

En la presente investigación, al analizar los resultados de la detección de NIA mediante la citología anal y la ARR, apoyada con video-colposcopia en mujeres con LIEAG, se pudo detectar la presencia de NIA en más de la mitad de las pacientes estudiadas. Al mismo tiempo se demostró que la citología anal, por si sola, no constituye una herramienta diagnóstica valiosa por su baja especificidad, pero que la histología combinada con la AAR puede elevar la calidad del diagnóstico de las NIA en grupos de riesgo, como es el caso de mujeres con LIEAG.

Asimismo, el presente trabajo permitió demostrar la frecuencia elevada de infección por VPH-AR en mujeres con LIEAG y NIA concomitantes, donde los genotipos 16 y 31 fueron los más frecuentes. No obstante, los indicadores de desempeño del PCR-TR para los siete VPH-AR estudiados resultó menos específica y su concordancia con la histología fue inferior a la obtenida para la ARR. Esto es debido a que la infección anal por VPH es muy frecuente y tiene un período de

persistencia más prolongado que en el cérvix, aun cuando no aparecen alteraciones en la mucosa anal.⁽²⁶⁾

En la población analizada las frecuencias de NIA fueron similares en todos los grupos etarios. Asumiendo que estas lesiones estén asociadas a la infección por los siete VPH-AR detectados en el presente estudio, existen evidencias de que la frecuencia de las infecciones anales por VPH es similar en grupos de individuos de diferentes edades, en contraste con las infecciones cervicouterinas, donde la prevalencia del virus disminuye con la edad.⁽²⁷⁾

Por otra parte, las mayores frecuencias de NIA se detectaron en mujeres con más de cuatro parejas sexuales, fumadoras o exfumadoras y con antecedentes patológicos familiares de cáncer en cualquier localización anatómica. Además, dichas lesiones se diagnosticaron más frecuentemente en las pacientes que refirieron la práctica frecuente de sexo anal. Asimismo, la infección por VPH-AR se evidenció en más del 96 % de las mujeres con NIA. Todas estas variables se han descrito como factores de riesgo para la aparición y desarrollo del cáncer anal y sus lesiones precursoras (NIA). Como sucede en otros tipos de cáncer, el cáncer anal es multifactorial y depende de factores virales, del hospedero, epidemiológicos, sociodemográficos y de las condiciones socioeconómicas, que pueden variar entre individuos de diferentes regiones de un mismo país.⁽²⁸⁾

La presente investigación tiene como limitación que las pacientes estudiadas solo correspondieron a dos hospitales ginecobstétricos de La Habana, lo que circunscribe la información al área de donde provienen. Por tal motivo, no se cuenta con datos de mujeres atendidas en consultas de patología de cuello en otras provincias del país, donde la casuística de NIA y la circulación de VPH-AR pudieran ser diferentes y modificar los resultados en alguna medida. A pesar de esta limitante, el presente estudio aporta datos valiosos acerca de la elevada frecuencia de neoplasia intraepitelial anal en mujeres con lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado y su asociación con la infección por VPH-AR.

Estos elementos hacen que la presente investigación sirva como punto de partida para futuros estudios y aporta hallazgos novedosos que pudieran contribuir a la elaboración de algoritmos para la detección precoz del cáncer anal en grupos de riesgo de la población cubana. En este sentido, se pudiera proponer un algoritmo

que incluyera la realización de la citología anal con anoscopia simple o magnificada y pruebas moleculares para la detección de VPH-AR en los grupos de mayor riesgo; mujeres con LIEAG y HSH seropositivos y seronegativos al VIH. Aún serán precisos otros estudios que comparen y evalúen el costo-eficacia de los diferentes procedimientos diagnósticos empleados en el cribado de las NIA en diferentes poblaciones de riesgo, para identificar la mejor estrategia a seguir. Es posible que se tenga que diseñar estrategias distintas (respecto a técnicas y periodicidad) para los distintos grupos de riesgo, en función de la prevalencia de infección por VPH-AR, de LIEAG, de cáncer anal y otros factores que puedan influir en la reinfección y persistencia de estos VPH-AR, como podría ser la inmunosupresión.

Referencias bibliográficas

1. Barroso LF, Stier EA, Hillman R, Palefsky J. Anal Cancer Screening and Prevention: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infection Guidelines. Clin Infect Dis. 2022 [acceso 17/07/2022];74(Suppl_2):S179-s92. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/74/Supplement_2/S179/6567970?login=false
2. Albuquerque A, Nathan M, Cappello C, Dinis-Ribeiro M. Anal cancer and precancerous lesions: a call for improvement. The lancet Gastroenterology & hepatology. 2021 [acceso 17/07/2022];6(4):327-34. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(20\)30304-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(20)30304-6/fulltext)
3. Anuario Estadístico de Salud 2022. Especial edición. La Habana: Oficina Nacional de Estadísticas e Información de la Dirección Nacional de Registros Médicos del Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2022 [acceso 17/07/2022]. p. 1-212. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/fatesa/files/2022/11/Anuario-Estad%C3%ADstico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>

4. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clinical microbiology reviews*. 2003 [acceso 18/09/2022];16(1):1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC145302/pdf/0007.pdf>
5. Krzowska-Firych J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk L. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health*. 2019 [acceso 18/09/2022];12(1):1-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034118301011>
6. Brzeziński M, Stukan M. Anal Cancer and Anal Intraepithelial Neoplasia Risk among Patients Treated for HPV-Related Gynecological Diseases-A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*. 2023 [acceso 18/09/2022];12(13). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10342585/pdf/jcm-12-04216.pdf>
7. Kobayashi T, Sigel K, Kalir T, MacLeod IJ, Liu Y, Gaisa M. Anal Cancer Precursor Lesions in HIV-Infected Persons: Tissue Human Papillomavirus Type Distribution and Impact on Treatment Response. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(5):579-585. DOI: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001307>
8. Almeida GF, Heráclio S, Souza ASR, Amorim MM. Profile of women with anal neoplasia associated with cervical neoplasia receiving care at a tertiary healthcare facility in northeastern Brazil. *J Coloproctol (Rio J, Impr)*. 2019 [acceso 18/09/2022];39(4):297-302. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jcol/a/cfyLjBGNbdJVySv3VvpLwBh/?format=pdf&lang=en>
9. Ip SC, Lin SW, Lai KM. An evaluation of the performance of five extraction methods: chelex® 100, QIAamp® DNA blood mini kit, QIAamp® DNA investigator kit, QIASymphony® DNA Investigator® kit and DNA IQ™. *Science & Justice*. 2015 [acceso 20/09/2022];55(3):200-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1355030615000064?via%3Dihub>
10. Soto Y, Kourí V, Martínez PA, Correa C, Torres G, Goicolea A, *et al*. Standardization of a real-time based polimerase chain reaction system for the quantification of human papillomavirus of high oncogenic risk. *Vaccimonitor*. 2012

- [acceso 28/09/2022];21(1):30-7. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/vaccimonitor/vcm-2012/vcm121g.pdf>
11. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, *et al.* A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women. *N Engl J Med.* 2015 [acceso 30/09/2022];372(8):711-23. Disponible en:
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1405044?articleTools=true>
12. Schmitz M, Scheungraber C, Herrmann J, Teller K, Gajda M, Runnebaum IB, *et al.* Quantitative multiplex PCR assay for the detection of the seven clinically most relevant high-risk HPV types. *J Clin Virol.* 2009 [acceso 30/09/2022];44(4):302-7. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653209000389?via%3Dihub>
13. Seaman WT, Andrews E, Couch M, Kojic EM, Cu-Uvin S, Palefsky J, *et al.* Detection and quantitation of HPV in genital and oral tissues and fluids by real time PCR. *Virol J.* 2010;7:194. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-194>
14. Salcedo MP, Phoolcharoen N, Schmeler KM. Intraepithelial neoplasia of the lower genital tract (cervix, vagina, vulva): etiology, screening, diagnosis, management. *Comprehensive Gynecology*: Elsevier; 2021 [acceso 30/09/2022]. p. 637-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-65399-2.00038-3>
15. Nayar R, Wilbur DC. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology*. Third ed. Nayar R, Wilbur DC, editors. Chicago, IL. USA: Springer; 2014 [acceso 12/10/2022]. 342 p. Disponible en:
<https://www.karger.com/Article/FullText/477556>
16. Presencia, GJ. Protocolo para la pesquisa de la displasia anal mediante citología y anoscopia de alta resolución. *Rev. argent. Coloproctología.* 2015 [acceso 12/10/2022];26(2):45-53. Disponible en:
https://revistasacp.com/anteriores/files/PDF/26_02/SACP_26_02_03_presencia.pdf
17. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, *et al.* Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCCP 2011. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior.* 2012

- [acceso 12/10/2022];3(7). Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2012/tgi127f.pdf>
18. Richart RM. Screening. The next century. Cancer. 1995 [acceso 17/10/2023];76(10):1919-27. Disponible en:
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/1097-0142%2819951115%2976%3A10%2B%3C1919%3A%3AAID-CNCR2820761308%3E3.0.CO%3B2-9>
19. World Medical Association. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2018 [acceso 17/10/2023];310(20):2191-94. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1760318?applied=scweb>
20. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016 [acceso 17/10/2023]. ISBN: 978-92-9036088-9. Disponible en:
https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf
21. Isnard C, Seta V, Cesbron E, Bergeron C, Chanal J, Aynaud O. Human papillomavirus-induced lesions of the anogenital tract among women with vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions. J Am Acad Dermatol. 2021 [acceso 17/10/2023];84(6):1749-50. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)32653-0/pdf](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)32653-0/pdf)
22. Watson CH, Spinosa D, Hayes T, Scott A, Jackson L, Thacker JK, *et al*. A Pilot Study of a Screening Program for Human Papillomavirus-Related Squamous Intraepithelial Lesion and Malignancy in Gynecologic Oncology Patients. J Low Genit Tract Dis. 2023 [acceso 17/10/2023];27(2):120-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36745862/>
23. Mpunga T, Chantal Umulisa M, Tenet V, Rugwizangoga B, Milner DA, Jr., Munyanshongore C, *et al*. Human papillomavirus genotypes in cervical and other HPV-related anogenital cancer in Rwanda, according to HIV status. Int J Cancer. 2020;146(6):1514-22. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32491>

24. Pernot S, Boucheron P, Péré H, Lucas ML, Veyer D, Fathallah N, *et al.* Comparison of anal cancer screening strategies including standard anoscopy, anal cytology, and HPV genotyping in HIV-positive men who have sex with men. *Br J Cancer*. 2018 [acceso 17/10/2023];119(3):381-6. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6068120/pdf/41416_2018_Article_176.pdf
25. Bull-Henry K, Morris B, Buchwald UK. The importance of anal cancer screening and high-resolution anoscopy to gastroenterology practice. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 [acceso 17/10/2023];36(5):393-401. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32701604/>
26. Pino MD, Matas I, Carrillo P, Martí C, Glickman A, Carreras-Diéguez N, *et al.* Natural History of Anal HPV Infection in Women Treated for Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Cancers*. 2023 [acceso 17/10/2023];15(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9954768/pdf/cancers-15-01147.pdf>
27. Pache B, Jacot-Guillarmod M, Hübner M, Mathevet P. Human Papillomavirus: screening of cervical and anal cancers. *Rev Med Suisse*. 2022 [acceso 20/10/2023];18(800):1950-5. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/36259700>
28. Faber MT, Frederiksen K, Palefsky JM, Kjaer SK. A nationwide longitudinal study on risk factors for progression of anal intraepithelial neoplasia grade 3 to anal cancer. *Int J Cancer*. 2022 [acceso 20/10/2023];151(8):1240-7. DOI: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.34143>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Yudira Soto, Anmé Constantén, Águeda Santana.

Curación de datos: Yudira Soto, Anmé Constantén, Águeda Santana, Mercedes Bandera, Celeste Ramírez, Yanet Abreu, Yara Leonard, Vivian Kouri, Celine Naranjo, Darien Fonseca.

Análisis formal: Yudira Soto, Anmé Constantén, Águeda Santana, Mercedes Bandera, Celeste Ramírez, Yanet Abreu, Yara Leonard, Vivian Kouri.

Validación: Yudira Soto, Águeda Santana.

Supervisión: Yudira Soto, Anmé Constantén, Mercedes Bandera, Yanet Abreu, Yara Leonard.

Recursos: Mercedes Bandera, Yanet Abreu, Yara Leonard, Vivian Kouri.

Investigación: Yudira Soto, Anmé Constantén, Águeda Santana, Mercedes Bandera, Celeste Ramírez, Yanet Abreu, Yara Leonard, Vivian Kouri, Celine Naranjo, Darien Fonseca.

Metodología: Yudira Soto, Anmé Constantén, Águeda Santana.

Visualización: Yudira Soto, Anmé Constantén, Mercedes Bandera, Celeste Ramírez, Yanet Abreu, Yara Leonard, Vivian Kouri.

Redacción – borrador original: Yudira Soto, Anmé Constantén.

Redacción – revisión y edición: Yudira Soto, Anmé Constantén.

Financiación

Ministerio de Salud Pública de Cuba.