



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DE LA NEOPLASIA
INTRAEPITELIAL ANAL: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA, ESTADO ACTUAL DE LA
LITERATURA O “UP TO DATE”

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC PROTOCOL OF ANAL INTRAEPITHELIAL
NEOPLASIA: BIBLIOGRAPHICAL REVIEW, CURRENT STATE OF THE
LITERATURE OR “UP TO DATE”

Autor

Alfonso García Ruiz

Directores

Manuela Elia Guedea

Elena Córdoba Díaz de Laspra

Facultad de Medicina

2020

ÍNDICE:

ÍNDICE:	2
RESUMEN:	3
ABSTRACT:	3
1.- INTRODUCCIÓN:	4
1.1.- CLASIFICACIÓN y PATOGENIA:	5
1.2.- DIAGNÓSTICO:	6
1.3.- TRATAMIENTO	8
1.4.- SEGUIMIENTO:	9
2.- OBJETIVOS:	9
3.- METODOLOGÍA:	9
4.- RESULTADOS:	10
5.- DISCUSIÓN:	12
5.1.- CITOLOGÍA ANAL:	13
5.2.- ANOSCOPIA CONVENCIONAL Y DE ALTA RESOLUCIÓN:	18
5.3.-TRATAMIENTO:	21
5.4.- PERIODOS DE SEGUIMIENTO:	25
6.- CONCLUSIONES:	27
7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	28
8.- ANEXOS	34
Anexo 1:	34
Anexo 2:	35
Anexo 3:	36
Anexo 4:	37
Anexo 5:	38
Anexo 6:	39

RESUMEN:

Estudios recientes han demostrado un repunte en los últimos años de la Neoplasia Intraepitelial Anal (NIA) asociadas a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) fundamentalmente en población de riesgo: múltiples parejas antes de los 30 años, hombres y mujeres con diez o más parejas sexuales, pacientes con antecedentes de Enfermedades de Transmisión Sexual (gonorrea, clamidia) o con condilomas perianales y mujeres con antecedentes de neoplasia cervical o vulvar. Otro grupo de riesgo elevado lo constituyen la población homosexual, especialmente si están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), aquellas personas inmunodeprimidas por infección del virus del papiloma humano (VPH) o por toma de corticosteroides y pacientes con aloinjerto renal.

Existe controversia en la actualidad en cuanto al cribado (población de riesgo), diagnóstico, tratamiento y seguimiento, fundamentalmente para disminuir el número de NIA que llegarán a cáncer invasor. Todavía son desconocidos algunos factores de progresión o regresión de la infección por VPH y, en guías y protocolos publicados, no existe consenso claro de actuación.

El objetivo principal de este trabajo es realizar una revisión sistemática de la literatura existente de los 10 últimos años con el fin de llevar a cabo en población de riesgo un protocolo de cribado, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, basado en la mejor evidencia disponible y su puesta en marcha en el Hospital Clínico Universitario.

ABSTRACT:

In the last few years, recent studies have proven a rebound of Anal Intraepithelial Neoplasia (AIN) associated with the human papillomavirus infection (VPH), mainly in the population at risk: multiple partners before the age of 30, males and females with ten or more sexual partners, patients with a history of sexually transmitted diseases (STD) –like gonorrhea and chlamydia- or perianal condilomas and females with background of cervical or vulvar neoplasia. Other high-risk group is the homosexual community, particularly if it is infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV); as well as, those who have depressed immune systems due to human papillomavirus infection or who have taken corticosteroids and also patients with kidney allograft.

Nowadays, there is controversy about screening (population at risk), diagnosis, treatment and follow-up, mainly to reduce the number of AINs that will progress to invasive cancer. Some factors of progression or regression of HPV infection are still unknown and, in published guidelines and protocols, there are no clear consensus for management.

The major objective of this work is to perform a systematic review of the existing literature of the last 10 years in order to carry out, in a population at risk, a protocol of screening, diagnosis, treatment and monitoring, based on the best available evidence and its implementation at the Lozano Blesa University Clinical Hospital.

1.- INTRODUCCIÓN:

El carcinoma epidermoide anal constituye el 2% de todos los cánceres gastrointestinales pero, en los últimos años, ha aumentado su incidencia y prevalencia hasta un 2,2% en zonas como Estados Unidos (1). A su vez, las cifras de muertes asociadas a este tipo de tumor también han ido creciendo a razón de 3.2% cada año entre 2004-2013 alcanzando en 2016 unas cifras aproximadas de 1.080 muertes entre 8.080 casos nuevos debidas a un diagnóstico tardío (2). En España, no se tienen registros de la incidencia del cáncer actualizados pero se estimó inicialmente en 2007 una incidencia de 0.2 casos por 100.000 personas-año (3). No obstante, en países europeos como Austria sí se tienen cifras más actualizadas; constatándose un aumento de la tasa incidencia del 1.92% anualmente (4).

Es un tumor caracterizado por desarrollarse en la zona de transición entre el epitelio escamoso anal y la mucosa rectal dando lugar a lesiones precursoras en forma de condilomas que pueden, en función de una serie de factores de riesgo, llevar una progresión natural a lesiones displásicas intraepiteliales (Neoplasia Intraepitelial Anal o NIA) recogidas según la clasificación LAST en lesiones de bajo grado de displasia (LSIL) y lesiones de elevado grado de displasia (HSIL) con mayor riesgo de progresar a carcinoma escamoso anal (el más frecuente histológicamente en dicha localización)(5).

Más del 80% de cánceres anales están relacionados con la infección por el Virus Papiloma Humano (VPH), en concreto, con los genotipo 16 y 18. Estos, forman parte de un grupo más amplio de genotipos, considerado de alto riesgo oncológico (VPH-AR). La infección por este virus se considera actualmente una “epidemia”. Más del 80% de personas mayores de 45 años acaban infectándose. No obstante, la evolución a displasias moderadas/graves (HSIL) anales es más frecuente en un grupo poblacional de riesgo con edades cercanas a los 57 años en hombres y 68 años en mujeres donde, por falta de inmunocompetencia, el VPH puede acantonarse y replicarse más fácilmente provocando la evolución del epitelio anal a displásico (6,7).

	HPV anal (cualquier tipo)	Citología histología anormal	AIN de alto grado	Progresión hacia carcinoma de ano/año
HSH VIH+	85-95% (3)	48% (7)	29-31%(3,7)	1/600 (3) 1/400 (7) 1/760 (13)
HSH VIH-	42-63% (2,8)		19% (3)	1/4.000 (3) 1/50.000 (13)
Hombres heterosexuales	24% (14)			
Mujeres VIH+	80% (9)	10-31% (7,9)	6% (11)	1/204 (7) 1/3.000 (13)
Mujeres VIH-	6,2% (6)	2- 9%	1% (11)	1/770 (10) (mujeres con antecedentes de ca. vulva/cérvix)

Tabla I: Prevalencia del VPH anal, NIA y progresión a carcinoma anal al año. Extraída de: Garazi Elorza, Yolanda Saralegui. Neoplasia intraepitelial anal: una revisión de conjunto (8).

Se ha identificado una población de riesgo asociada a factores predisponentes para desarrollar una NIA, como se observa en la **Tabla I** y se describe en múltiples estudios, *Machalek et al.* y *Repiso-Jiménez et al.*(9,10). Estos son: Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y relaciones sexuales entre hombres (MSM), ya que asocian un riesgo añadido de coinfección por el VPH del 60-70%. Pacientes VIH con un contaje de CD4 <200 o pacientes VIH-MSM (8,11).

Diagnosis	SIR
HIV+	81.1
Systemic lupus erythematosus	26.9
Solid organ transplant patients	14.4
Polyarteritis nodosa	8.8
Wegener's granulomatosis	12.4
Psoriasis	3.1
Crohn's disease	3.1

Tabla II: Razón de Incidencia estandarizado (SIR) de la enfermedad escamosa anal. Extraída de: Svidler L, La Rosa L. Human Papilloma Virus Infection and Anal Squamous Intraepithelial Lesions (5)

En la **Tabla II** se puede observar a través de la razón de incidencias cómo pacientes inmunodeprimidos por otras causas diferentes al VIH, tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer anal con respecto a la población general. Así, pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con inmunosupresión o aquellos sometidos a trasplante de hígado o riñón han demostrado un aumento del riesgo de cáncer anal de 30 a 100 veces superior con respecto a la población general (5,12).

Otros factores de riesgo a considerar en el desarrollo del cáncer anal asociados a genotipos de alto riesgo del VPH, serían: la presencia de condilomas anogenitales incluso después de 10 años de su hallazgo en pacientes VIH, el mantener relaciones sexuales con un número elevado de parejas (diez o más parejas sexuales) o el consumo de tabaco (13,14) y las mujeres con antecedentes de alteraciones en la citología cervical y/o vaginal; incrementándose el riesgo si han presentado un carcinoma “in situ” vulvar con un riesgo de progresión de NIA a carcinoma de 1/700 y si, además, asocian coinfección por VIH el riesgo de progresión pasa a ser de 1/200-625 (7).

Otra población de riesgo a tener en cuenta son mujeres VIH negativas que practican sexo anal y, por tanto, a incluir dentro de un programa de screening (5).

1.1.- CLASIFICACIÓN y PATOGENIA:

Inicialmente la neoplasia intraepitelial anal se clasificó en tres grados: displasia epitelial baja, moderada y alta pero fue considerada por los patólogos precaria y simple. Por eso, cuando se descubrió la correlación existente entre los oncogenes de VPH y el grado de displasia anal existentes en este grupo de pacientes, se redefinieron unos nuevos criterios tomando como referencia el sistema Bethesda del cáncer cervical, ya que asocian el mismo proceso patogénico.

Así desde 2002, se han clasificado las lesiones anales de acuerdo a la clasificación Bethesda en: lesiones NIA I (bajo), II (intermedio) y III (alto riesgo). Sin embargo, en aquellas lesiones clasificadas como de moderado riesgo o NIA II, reflejaban elevadas variaciones inter-observador lo que provocaba un gran desacuerdo en su diagnóstico, consideración clínica y seguimiento (15). Esto condicionó que a partir de 2013 se consensuase una nueva clasificación simplificada, llamada LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) basada en el uso de biomarcadores y que incluía el marcaje inmunohistoquímico con la doble tinción molecular (p16/ki-67). Así la terminología LAST (**Tabla III**) clasifica a las “lesiones intraepiteliales escamosas anales” como de bajo (LSIL) o de alto grado (HSIL) en función de su potencial de progresión a cáncer escamoso anal. Por tanto se acepta que:

- ✓ L-SIL incluirá a: Neoplasias Intraepiteliales 1 (NIA 1), ASCUS (“células atípicas de significado incierto”) y condilomas considerados no preneoplásicos.
- ✓ HSIL incluirá a: NIA 2 y 3.

Según esta clasificación las lesiones HSIL son consideradas premalignas, auténticas neoplasias intraepiteliales con elevado potencial de progresión y constituyen la lesión precursora de la neoplasia anal; mientras que las LSIL no son premalignas pero comparten su misma historia natural y, aunque la mayoría de veces regresa espontáneamente, tienen potencial para progresar a HSIL (16).

Normal	LSIL	HSIL		Anal SCC
	ASCUS Condiloma NIA I	NIA II	NIA III	
	Displasia Leve	Displasia Moderada	Displasia Severa	

Tabla III: Terminología en clasificación LAST de acuerdo a la recogida anteriormente en Bethesda y su correlación con el Cáncer Escamoso Anal (SCC)

En cuanto a su patogenia, no existe un modelo que explique de forma perfecta la historia natural de la neoplasia anal. Se acepta la evolución desde lesiones displásicas intraepiteliales hasta llegar al carcinoma invasivo. Ya se ha referido, que el VPH desempeña un papel fundamental en la etiopatogenia de hasta el 93% de los carcinomas anales. El virus infecta el epitelio de la unión escamo-columnar (epitelio de transición), localizándose la mayoría de las lesiones en la línea de transición anal. Para que se produzca una lesión maligna, el ADN viral debe integrarse en el cromosoma del huésped y de esta forma progresa el NIA a carcinoma invasor. (7)

1.2.- DIAGNÓSTICO:

Dado que la mayor parte de las NIA van asociadas a infección por VPH, y cursan generalmente de forma asintomática, el objetivo va a ser detectar lesiones con alto riesgo de carcinogénesis.

1. **HISTORIA CLÍNICA:** Los factores de riesgo por los que se deberá preguntar son:
 - ✓ Relaciones sexuales con otros hombres
 - ✓ Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual (sífilis, gonorrea, etc.) o actividades sexuales de riesgo (sexo anal, haber mantenido relaciones con diez parejas o más)
 - ✓ Estado inmunitario: Infección por VIH o en tratamiento inmunosupresor por alguna enfermedad reumatológica, inmune o digestiva.
 - ✓ Conocer si ha sido trasplantado recientemente de hígado o riñón.
 - ✓ Existencia o Historia de condilomas anogenitales puesto que se puede observar una NIA en entre el 28-35% de los condilomas anales resecaados.
 - ✓ En el caso de las mujeres: Historia ginecológica o de cáncer cervical o vulvar o alteraciones citológicas (conocer resultados del último examen citológico).
 - ✓ Saber si es fumador o no.
2. **EXPLORACIÓN CLÍNICA:** Consistirá en la realización de un examen visual y un tacto rectal (DARE) que permita la detección de posibles anomalías en el periné, canal anal, vagina o recto distal. Así identificaremos lesiones, masas sospechosas, úlceras anales o condilomas que pueden ir desde crecimientos aislados en forma de verrugas hasta condilomas voluminosos (**Figura I**).



Figura I: Paciente VIH con condilomas acuminados en plica/ tags cutáneos.

Se considera muy aconsejable ante la sospecha de cáncer anal la exploración de la región inguino-femoral buscando la existencia de posibles nódulos/adenopatías porque el drenaje linfático de tumores localizados por debajo de la línea dentada, lo harán hacia el sistema linfático inguinal y femoral.

3. CITOLOGÍA ANAL:

La citología anal se realiza con el paciente en posición de Sims, tanto del margen anal como del canal anal, por medio de un hisopo que es introducido en el canal anal unos 3 cm hasta alcanzar la resistencia del recto distal (zona de transición epitelial). Posteriormente, se realiza un cepillado circunferencial y, tras ello, se envía la muestra en medio líquido para su análisis citológico junto a la tinción dual p16/ki-67 o con genotipado del VPH.

Es importante remarcar que el cepillado se ha de realizar con hisopos o cepillos con punta de Dacrón sin emplear ningún lubricante y sin que, las 24 horas previas, el paciente se haya puesto enemas o haya mantenido relaciones sexuales para evitar resultados falsamente negativos (17). En los pacientes con anomalías en la citología debe realizarse biopsia dirigida.

4. ANOSCOPIA CONVENCIONAL:

La anoscopia convencional se realiza ambulatoriamente con el paciente en decúbito lateral y con sus rodillas pegadas al pecho. Tras ello, se introduce un tubo de 8-10 cm de longitud y 3-4 cm de diámetro (anoscopio) en el canal anal que permite la visualización directa desde la línea dentada hasta la línea anoperineal; empleándolo junto a luz fría, es decir, una lámpara con un cable de fibra óptica que permite ver más ampliamente las paredes del recto y canal anal.

Tras la visualización directa y, en caso de no detectar zonas displásicas a simple vista, se puede teñir el epitelio mediante la introducción de un hisopo largo empapado en ácido acético al 3-5% en el canal anal que teñirá de blanco el epitelio displásico o metaplásico. Tras unos minutos, se retira el hisopo de ácido acético y se instila una solución de Lugol que mejora la visualización de las zonas displásicas puesto que provocará que el epitelio normal, al contener glucógeno, se tiña de negro/marrón oscuro mientras que el epitelio displásico (NIA o condilomas) con poco glucógeno adquiera una coloración amarillenta pudiendo ser biopsiado.

5. ANOSCOPIA DE ALTA RESOLUCIÓN:

Actualmente, es considerada la prueba “Gold Standard” para confirmar el diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Anal en pacientes de alto riesgo; evidencia reforzada más debido a la capacidad de tratamiento “in situ” que lleva asociada (18,19).

Esta prueba se realiza de forma ambulatoria y tiñendo el epitelio anal al igual que la anoscopia convencional pero, tras ello, se introduce en el canal anal un proctoscopio o anoscopio que permite al profesional inspeccionar de forma aumentada y a unos 30 cm del anoscopio: el epitelio del recto distal, la zona de transición, el canal anal y la región perianal en búsqueda de esas zonas con patrones incipientes típicos de tinción NIA, a diferencia de la anoscopia convencional. Además, en caso de detectar epitelio displásico se puede proceder a la toma de biopsias de la zona localizada con un punch cilíndrico (3-4 mm) bajo anestesia local (19).

1.3.- TRATAMIENTO

En la actualidad, no existe a nivel internacional ningún tratamiento aprobado para ser considerado como “Gold Standard” en el manejo de las lesiones NIA. No obstante, se han propuesto diferentes formas de tratamientos que van desde procedimientos tópicos basados en la aplicación directa del medicamento en el canal anal a terapias ablativas del epitelio displásico que se evidencia durante la AAR y, en caso de lesiones muy extendidas, tratamiento quirúrgico basado en la escisión local.

➤ **Tratamiento Tópico:** (20–22)

- 1) **Crema de Imiquimod (5%) (IMI):** Inmunomodulador encargado de la activación del sistema inmune celular para generar la apoptosis de las células displásicas anales infectadas por el VPH, por medio de las interleucinas. Se administra 3 veces por semana en el momento en el que el paciente se acuesta y se lava la zona a la mañana siguiente; manteniendo dicha pauta durante 16 semanas. En el caso de lesiones internas la crema se puede aplicar en forma de supositorio.
- 2) **5-Fluoracilo (5-FU):** Análogo de la pirimidina que se aplica al 5% e inhibe la síntesis de ADN mediante la inhibición de la enzima timidilato sintasa en el tejido neoplásico. Está autorizado su aplicación en lesiones NIA durante 2 veces al día un máximo de 5 días por semana.
- 3) **Ácido tricloroacético (TCA):** Citotóxico aplicado al 85% que provoca la destrucción por coagulación química de las proteínas sintetizadas en las células displásicas anales infectadas por ADN del VPH. En este caso, el tratamiento es aplicado por el médico internamente en el canal anal a través de un bastoncillo guiado por la AAR sobre la lesión hasta conseguir la conversión de la lesión en un aspecto blanco denso.
- 4) **Cidofovir:** Crema empleada al 1% diariamente durante 5 días un máximo de 6 semanas y que presenta acción antiviral en forma de análogo de los nucleósidos contra el ADN del VPH.

➤ **Tratamiento Ablativo:**(21,23–25)

Para la realización del tratamiento ablativo se requiere de una segunda revisión post-diagnóstico histológico donde tras aplicación de anestésico local se proceda a aplicar el tratamiento guiado por la AAR.

- 1) **Electrocauterización (ECA):** Terapia ablativa aplicada a 20-30 W cada 4-6 semanas un mínimo de 2 sesiones y un máximo de 4 hasta completar un ciclo.
- 2) **Radiofrecuencia (RFA):** Se trata de un catéter de ablación circunferencial con un cilindro hinchable que pone en contacto los electrodos con el epitelio anal. Posteriormente se dan aplicaciones de energía de aproximadamente 12 J/cm².
- 3) **Láser:** El láser de CO₂ supone la aplicación de un haz de luz infrarroja que quema y vaporiza las zonas displásicas anales dejando pequeñas cicatrices. Por otro lado, el láser de Diodo o luz térmica actúa a través de una fibra que emite haces de luz a una determinada longitud de onda cauterizando la zona lesionada.
- 4) **Coagulación Infrarroja (IC):** Se inserta un pequeño aplicador de contacto a través del anoscopio de la AAR que se mantendrá sobre la zona la lesión y disparará pequeños pulsos de luz infrarroja a una frecuencia de 1.6 segundos hasta alcanzar los vasos submucosos.

- 5) **Terapia Fotodinámica (TFD):** Consiste en la destrucción selectiva de células del canal anal a través de la administración tópica (lesiones superficiales o localizadas) o intravenosa (lesiones multifocales o con profundidad superior a 2-3 mm) de un fotosensitizador (colorante inocuo en ausencia de luz).

1.4.- SEGUIMIENTO:

Tras la realización de las pruebas diagnósticas y detección de HSIL y LSIL existe controversia entre las guías existentes sobre los periodos de seguimiento ambulatorios y post-tratamiento como de las pruebas a realizar en las sucesivas revisiones. Tendiendo a discriminar en función del estado inmune del paciente y, por tanto, la mayor progresión inherente de la lesión HSIL o LSIL en pacientes inmunodeprimidos (infectados por VIH+).

2.- OBJETIVOS:

1. Realizar una revisión bibliográfica actualizada y detallada de la estrategia diagnóstica y terapéutica actual de la Neoplasia Intraepitelial Anal.
2. Creación de un protocolo diagnóstico-terapéutico y de cribado y seguimiento en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa con visión multidisciplinar para esta patología basado en la mejor evidencia bibliográfica disponible en la actualidad.

3.- METODOLOGÍA:

Se ha realizado una búsqueda electrónica en bases de datos con artículos en español e inglés. En primer lugar, se han consultado descriptores DeCS y MESH con las palabras claves relacionadas con el tema a desarrollar.

Los términos clave empleados han sido: neoplasia intraepitelial anal, diagnóstico, tratamiento, algoritmos de manejo y protocolos clínicos.

- Los términos MeSH han sido: “anal intraepithelial neoplasia”, “diagnosis”, “therapy”, “management algorithm”, “clinical protocols” junto a los sinónimos y variantes de las mismas.

Las bases de datos utilizadas en esta revisión bibliográfica han sido: PubMed Cochrane Library, Scopus, LILACS, IBECs, Scielo, ScienceDirect y Web of Science en las que para realizar la búsqueda con la mayor evidencia y novedad científica existente se delimitó la búsqueda a un periodo de 10 años junto al empleo de los operadores booleanos “AND” y “OR”

La fórmula de búsqueda empleada fue:

- **Búsqueda Inicial:** "anal intraepithelial neoplasia" OR "anal neoplasm" OR "anal cáncer" ("clinical diagnosis" OR "diagnosis" OR "treatment" OR "therapy" OR "therapeutical" OR "practice parameters" OR "management" OR "management algorithm" OR "screening strategy" OR "screening algorithm" OR "surveillance" OR "follow-up studies") ("Clinical Protocols" OR "Clinical Guidelines" OR "Practice Guidelines")

Utilizando estos parámetros se acotaban las búsquedas a protocolos y a un número de artículos muy reducido provocando que hubiese información útil que no estaba siendo recogida. Por lo tanto, se optó por ampliar la búsqueda pasando a recoger los artículos de acuerdo a los siguientes términos:

- **Búsqueda final:** "anal intraepithelial neoplasia" ("clinical diagnosis" OR diagnosis OR treatment OR therapy OR therapeutical OR "practice parameters" OR "management" OR "management algorithm" OR "screening strategy" OR "screening algorithm" OR "surveillance" OR "follow-up studies")

Los criterios de inclusión empleados fueron:

- Tipo de Artículo: Se buscaron artículos de revista, revisiones sistemáticas, revisiones y estudios clínicos.
- Fecha de publicación: Enero de 2010 hasta Abril 2020.
- Humanos
- Texto en inglés o español

Los criterios de exclusión fueron:

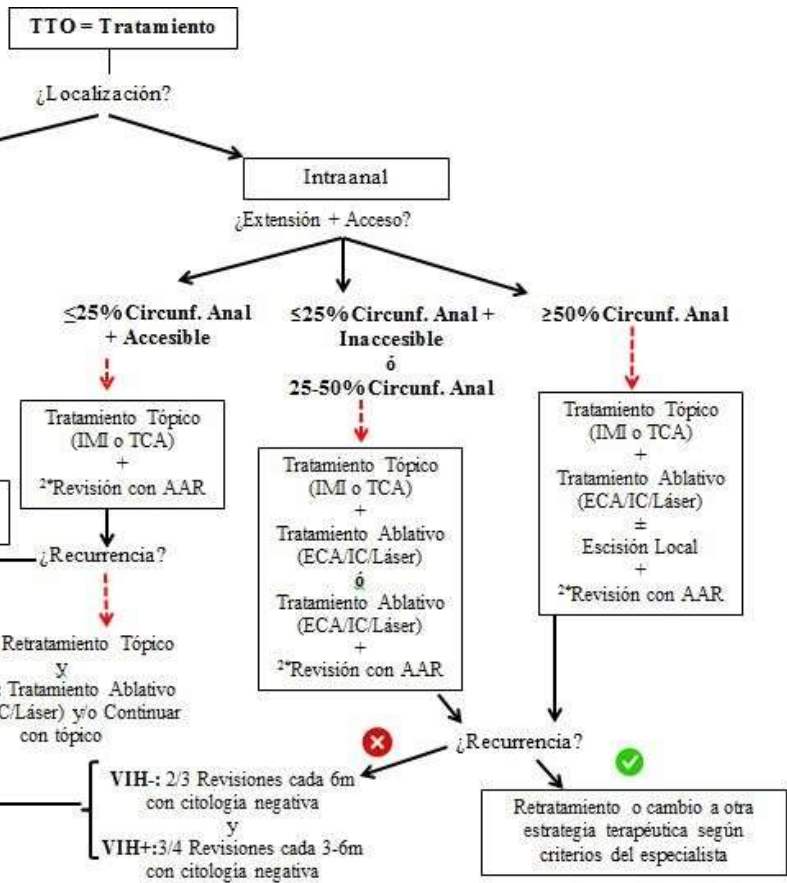
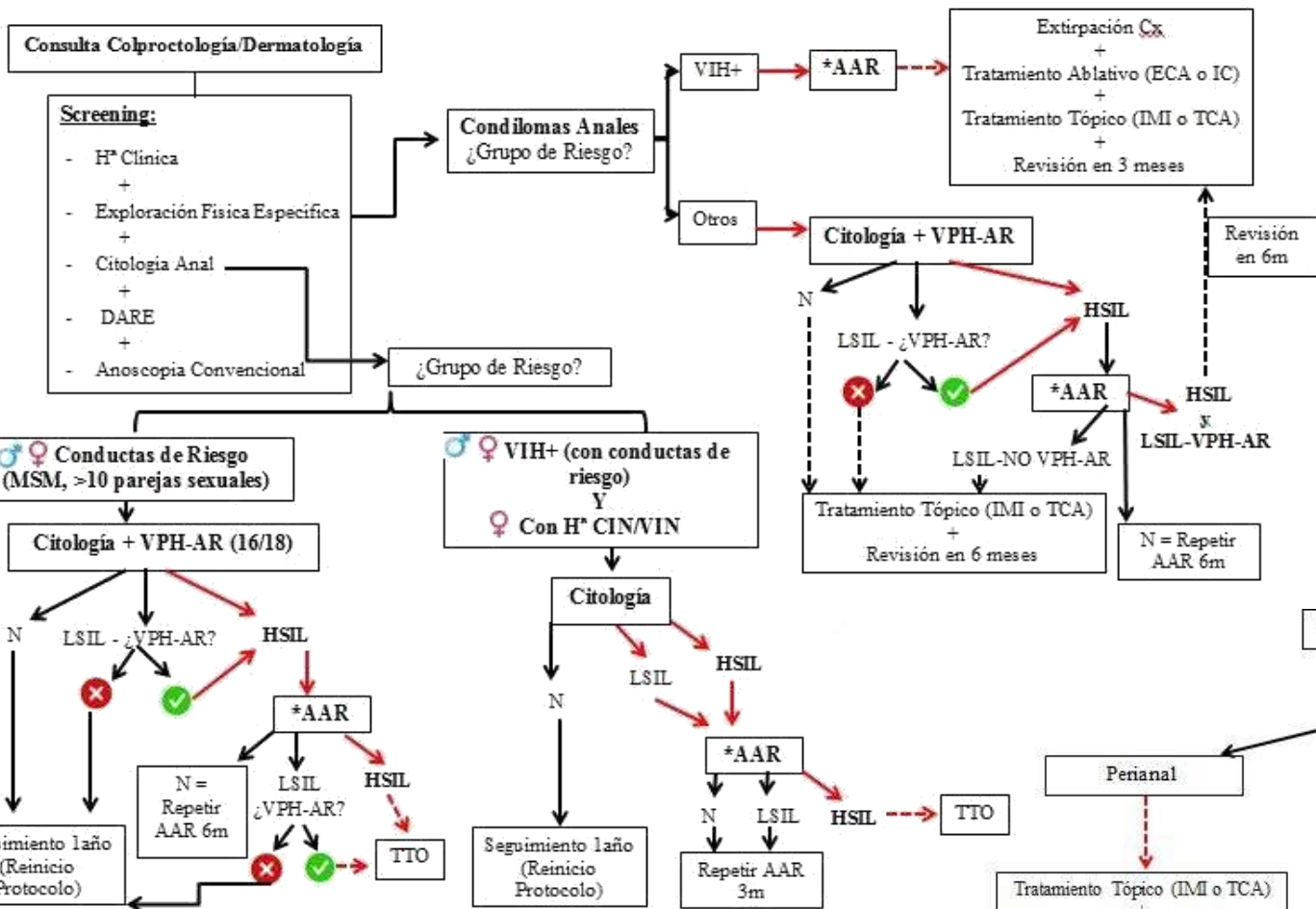
- No disponer de resumen del artículo.
- Estar escrito en otro idioma diferente a los descritos
- Artículos y estudios realizados en poblaciones no humanas
- Fechas de publicación fuera de los márgenes acotados.

Una vez fijados los criterios se inició la búsqueda bibliográfica revisando los resultados obtenidos en cada base de datos mediante una lectura completa y escogiendo los artículos relacionados con el tema según la descripción obtenida del resumen y título. Finalmente, se acabó simplificando el número de artículos empleados mediante una lectura crítica escogiendo, de ellos, 120 que son los que van a ser sometidos a análisis (**Anexo 1**).

Dado que los resultados son el protocolo establecido según la evidencia disponible se hará conjuntamente la discusión del protocolo y la exposición de la evidencia en la que se ha apoyado la elaboración del esquema diagnóstico-terapéutico expuesto en resultados y que servirá de base para el desarrollo futuro de un protocolo más amplio y multidisciplinar en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

4.- RESULTADOS:

En base a la revisión bibliográfica se ha optado por elaborar la siguiente estrategia diagnóstico-terapéutica fundamentada en los artículos retrospectivos comentados en la discusión con mejor elaboración y evidencia científica constatando la inexistencia de ensayos clínicos diagnósticos prospectivos que puedan dar más rigor a una u otra estrategia. Además, en ninguna de las guías y protocolos revisados se ha encontrado ningún algoritmo que fuera accesible plenamente y desgranase detalladamente su estrategia diagnóstico-terapéutica; lo que puede aumentar el valor de esta revisión bibliográfica.



LEYENDA:
 *AAR: Anoscopia de Alta Resolución + p16/ki67
 2*Revisión: Revisión con AAR y tiempo según grupo de riesgo (VIH+: 3 meses y VIH-: 6 meses)
 DARE: Tacto Rectal
 VIH +: Infectado por virus inmunodeficiencia humana.
 VIH -: Inmunocompetente
 VPH-AR: Virus del Papiloma Humano de alto riesgo
 IMI: Imiquimod
 ECA: Electrocauterización
 IC: Coagulación infrarroja
 Circunf.: Circunferencia

5.- DISCUSIÓN:

Actualmente, dada la baja frecuencia del carcinoma escamoso anal en la población en comparación con otros tumores no está recomendada la realización de un screening poblacional pero, tal y como se ha expuesto, sí es aconsejable realizarlo en ciertos grupos de riesgo dado el aumento de incidencia y progresión a SCC como son:

- ✓ **MSM (inmunocompetente/VIH-):** Implica un evidente sesgo de confusión que condiciona la validez de los protocolos existentes, al excluir a pacientes con conductas de riesgo no homosexuales.
- ✓ **Inmunodeprimidos por infección del VIH:** Resulta especialmente remarcable que la extensa mayoría de las revisiones sometidas a estudio de pacientes VIH+ se tienden a centrar en comparativas entre pacientes homosexuales inmunocompetentes e inmunodeprimidos mostrando una clara tendencia a reflejar un número marcadamente menor de mujeres inmunodeprimidas

Estos grupos de riesgo son los recogidos de acuerdo a las principales guías recogidas en el Anexo 2. No obstante, en el protocolo propuesto se van a recoger también otros grupos de riesgo que han estado en constante discusión hasta la reciente evidencia encontrada:

- ✓ **Mujeres con historia de Cáncer Cervical o Vaginal:**

Estudios como el de *Donaire et al.* (26) sobre una muestra de 166 mujeres inmunocompetentes con alteraciones citológicas se contraponen a la realización de screening en este grupo poblacional pese a la evidencia existente ya que encontraron una prevalencia de NIA de tan sólo el 1%. No obstante, en este estudio las cifras podrían estar infraestimadas debido al empleo diagnóstico exclusivo de displasias en citología anal, en lugar de incluir diagnóstico de confirmación por AAR.

Sin embargo, recientes estudios retrospectivos como el realizado por *Diaz del Arco et al* (27) han evidenciado el infradiagnóstico de HSIL en mujeres debido a que parece mayoritariamente aceptado por la comunidad científica que el cribado debe realizarse en pacientes VIH y homosexuales, habiendo sido excluidas aquellas con patología cervical o vulvar (CIN/VIN).

Estudios como éste han mostrado que sólo el 24,53% de un total de 644 citologías anales pedidas a lo largo de siete años en un hospital terciario eran muestras destinadas al screening en mujeres con patología cervical, mientras que el resto de las citologías se dirigían a hombres que mantenían relaciones con otros hombres e inmunodeprimidos. Encontrando que el 6% de las citologías pedidas a mujeres resultasen en hallazgos de displasia anal en estadio avanzado o, incluso, en forma de cáncer anal. Manifestando, de esta forma, la necesidad de una mayor concienciación y reconocimiento de todos los grupos de riesgo de desarrollar NIA y que deberían beneficiarse del cribado anal y, así, conseguir su detección precoz.

- ✓ **Historia de condilomas anogenitales o relaciones sexuales de riesgo (>10 parejas sexuales o sexo anal o existencia de antecedentes de enfermedad de transmisión sexual):**

Respecto a las mujeres heterosexuales con condilomas existen estudios retrospectivos como el realizado por *Repiso-Jiménez et al.*(10) o *Donaire et al.*(26) sobre 105 mujeres heterosexuales donde se encontró que 56 de ellas presentaban alteraciones en la citología anal tras un periodo de seguimiento de 6 años y, de estas, el 34% presentaban lesiones

HSIL. No encontrando una clara correlación con algunos factores de riesgo expuestos anteriormente como el tabaco o el coito anal pero sí con los condilomas anales.

5.1.- CITOLOGÍA ANAL:

La edad de inicio del screening para la mayoría de guías clínicas es MSM \geq 35 años ya que el cáncer anal es poco frecuente a edades más tempranas. Dado el beneficio que tiene en estas personas la vacunación frente al VPH, recientemente introducida en España, aunque no incluida en el calendario vacunal masculino, en futuros años deberá replantearse la edad de inicio. En ninguno de los estudios se observa un límite superior de edad claro para finalizar el seguimiento en esta población de riesgo ; tendiendo a ser sobre los 75 años de edad tras la realización de tres citologías consecutivas negativas o cuando el paciente ya no sea sexualmente activo (28).

La citología anal debe realizarse usando hisopos de Dacron o citocepillos frente a bastoncillos de algodón y sin el empleo de lubricante para tomar la muestra tal y como se ha observado en el reciente estudio realizado por *Morency et al* (29). donde tras el análisis de 1.417 citologías anales (68% de pacientes VIH+ y con muestras tanto de MSM como de mujeres) correlacionadas con sus posteriores biopsias se observó un 17% de resultados insatisfactorios frente al 5-8% habitual que se estaban presentando en otros estudios de referencia como los realizados en la Universidad de San Francisco o el Hospital de Boston. Revisiones sistemáticas recientes como la realizada por *Gonçalves et al.* (30) a partir de los estudios existentes sobre la sensibilidad y especificidad que refleja la citología han demostrado una sensibilidad combinada de la citología del 85% con una especificidad del 43%, con un área bajo la curva global de 0.72 que en pacientes MSM-VIH+ alcanzaba valores de 0.83 para detectar HSIL y 0.92 para LSIL.

Constituyendo una prueba útil ya que clasifica bien pacientes inmunocompetentes con y sin displasia anal citológicas, siendo realmente útil su extraordinaria capacidad para detectar lesiones LSIL, con muy pocos falsos negativos. Los últimos estudios refuerzan esta idea y así, la evidencia existente recomienda, según los diferentes grupos de riesgo:

➤ **Mujeres con citología vaginal patológica:**

En la revisión bibliográfica, resalta la existencia de un sesgo de selección centrado en la baja cantidad de revisiones donde se tenga en cuenta la historia neoplásica vaginal de la mujer como factor de riesgo y de screening encontrando sólo 3 artículos centrados en este grupo de riesgo:

Estudios transversales recientes como el realizado por *Milbourne et al.* (31) en un grupo de 75 mujeres con displasias o cáncer vulvar demostró que el 21% asociaba citologías anales alteradas de las que el 31% en la AAR se correspondían a lesiones compatibles con displasia anal. Otros autores también corroboran la necesidad de screening en este grupo de población demostrando que aquellas mujeres con displasia cervical o vaginal presentan entre el 39-43% alteraciones citológicas anales (32).

Donaire et al. estudiaron a 166 mujeres inmunocompetentes a través de un estudio prospectivo observando una correlación directa entre mujeres con lesiones cervicales y presencia del VPH-AR en el canal; encontrando VPH-AR en el 65% de las mujeres, siendo los genotipos 16/18 los más frecuentes (50%). En este grupo de riesgo la AAR será el segundo escalón en caso de hallazgo de displasia anal citológica; demostrando una Sensibilidad del 60% y Especificidad del 86% junto a una precisión próxima al 80% (33).

En conclusión, existe una proporción considerable de pacientes que pueden presentar displasia cervical y anal a la vez y que deben ser sometidos a estudios. Por lo tanto, ante una mujer VIH+ se debe realizar citología vaginal y anal para descartar una posible displasia, muchas veces asociada, como recogen guías clínicas como la European AIDS Clinical Society (Anexo 2) y como se recoge en nuestro protocolo.

De acuerdo a estas revisiones, en el protocolo propuesto se considera necesario la realización citológica junto a la detección del genotipado VPH-AR (especialmente 16 y/o 18) y, en caso de displasia, remitir a la paciente a estudio bajo AAR. No existen estudios coste-efectividad, terapéuticos ni estrategias de seguimiento concisas sobre este grupo de pacientes. A pesar de la ausencia de esta evidencia, podría ser interesante el seguimiento de aquellas pacientes con resultados citológicos normales y genotipado-AR positivo, especialmente 16 y 18 con sucesivas citologías anales.

➤ **Pacientes con Condilomas Anales:**

Los condilomas anales aunque están causados mayoritariamente por genotipos de VPH no oncogénicos (6 y 11) son un factor de confusión en el screening ya que, en estudios como el realizado por *Hidalgo-Tenorio et al.*(34) son identificados como un factor individual de riesgo en pacientes VIH+ y otros como el de *A. Dietrich et al.*(35) son detectados asociados a displasias NIA II-III.

Papaconstantinou et al. (36) estudiaron a 47 pacientes con condilomas anales mediante citología anal observando que el 17% de la muestra presentaba HSIL y el 57% LSIL, aunque estos resultados no coincidieron con el posterior análisis histológico que mostró un 41% de pacientes con lesiones HSIL y un 60% con LSIL reflejando unas cifras de sensibilidad (42%) muy por debajo de lo esperado para una primera prueba de cribado junto a una elevada especificidad (96%). Estos resultados se revierten cuando la citología anal se combina con el genotipado del VPH, siendo su Sensibilidad del 89% a costa de la especificidad (42%). *Santorelli et al.* (37) en 2018 identificó cánceres escamosos anales hasta en el 7% de una muestra de 204 pacientes VIH+, a los que se les había extirpado quirúrgicamente unos condilomas.

Por tanto, el uso único de citología anal en pacientes con condilomas anales nos haría infradiagnosticar lesiones HSIL considerando mejor opción para nuestro protocolo la detección combinada de citología junto con el genotipado de alto riesgo (VPH-AR) que ha demostrado una mayor sensibilidad. No obstante, esto aplicado a pacientes VIH+ (donde es más frecuente la infección por VPH-AR) nos daría menores valores de especificidad y, además, podría haber lesiones HSIL ocultas en los condilomas visibles. En todo paciente VIH+ con condilomas, sería razonable la realización de una AAR para obtener biopsias de la muestra, independientemente del resultado de la citología.

➤ **Pacientes inmunocompetentes con conductas de riesgo/VIH-:**

Tras la actualización bibliográfica se ha observado un predominio de estudios centrados en un grupo poblacional con una conducta de riesgo en concreto: homosexuales inmunocompetentes frente a los MSM-VIH+; siendo prácticamente inexistente el número de mujeres con conductas de riesgo sometidas a revisión originando otro sesgo de selección y una falta de validez recurrente para extrapolar los resultados provocando que de forma recurrente las mujeres con conductas de riesgo no sean incluidas en las guías existentes (Anexo 2). De acuerdo a esto, se exponen los resultados teniendo de referencia a

pacientes homosexuales con los que se extrapolan los resultados, dada la falta de datos fiables, al resto de conductas de riesgo:

Berry et al.(38) demuestra que la determinación aislada del VPH-AR en pacientes MSM inmunocompetentes presenta una alta sensibilidad (90-80%) con una especificidad (80%) mayor con respecto a los pacientes infectados por VIH (40%). El uso de la citología anal de forma aislada en pacientes MSM inmunocompetentes mostró una menor sensibilidad (55%) con respecto a los VIH+ (87%) en la detección de lesiones HSIL a cambio de una alta especificidad (76%). Se demostró que la realización de citología junto a la detección del VPH-AR en estos pacientes inmunocompetentes conseguía aumentar la Sensibilidad de la prueba (del 55 al 84%) con pequeñas diferencias en los valores de Especificidad pero con Valores Predictivos Negativos (VPN) de hasta el 90%.

Idea apoyada por los resultados del estudio SPANC donde tras evaluar a 617 MSM (inmunocompetentes versus VIH+) no observó diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en lo que respectaba a sensibilidad (83%) y especificidad (53%) de la citología anal siendo en los Valores Predictivos (VP) donde realmente se ocultaba la gran diferencia entre ambos; encontrando en pacientes inmunocompetentes un VP Negativo (VPN) de la prueba del 90% y un Valor Predictivo Positivo (VPP) del 40%.

Estos hallazgos, sumado a la realización de citologías en intervalos de 3 años de acuerdo a las guías existentes, ha mejorado progresivamente el VPP con una mayor capacidad de detección de lesión HSIL llegando hasta el 76% al año, tras la realización de 3 citologías. Incluso algunas series han descrito VPP de hasta un 95% en la detección de HSIL tras sucesivas histologías (39).

Recientemente, *Sambusky et al.* (40) en un estudio retrospectivo de 894 pacientes (92% MSM y 44% VIH) comprobó que los pacientes infectados por VPH-AR y resultados LSIL en la citología tenían hasta 10 veces más de riesgo de desarrollar HSIL que los que no. Incluso fue más allá llegando a indicar la posibilidad de solicitar únicamente genotipado de las cepas VPH 16/18 en esta población de riesgo ya que observó una mayor especificidad (71%) y un VPP (37%) superiores a los encontrados con la detección de todos grupos de riesgo de VPH (E = 48 y VPP = 24%). Situación que no se correlacionó al hacerlo de forma combinada con la citología; siendo la citología junto a la detección de VPH-AR la que mostró un mayor poder de detección de NIA de hasta 31 veces superior al resto de pruebas aisladas.

En conclusión, en el protocolo propuesto, ante un paciente con conductas de riesgo (homosexual o no) conviene realizar citología y detección de genotipos VPH-AR. En caso de HSIL, realizar su exéresis/biopsia mediante AAR dado el elevado VPP asociado a estas lesiones con respecto a su correlación histológica. En caso de resultado histológico negativo, conviene repetir la AAR a los 6 meses para comprobar la correcta correlación citológico-histológica de la lesión citológica inicialmente HSIL. La detección de VPH-AR con resultados citológicos LSIL harán estrechar el periodo de seguimiento a 1 año mediante citología mientras que, en caso de no hallar dichos genotipos de riesgo (16 y/o 18) se optará, de acuerdo a las guías y estudios existentes, por seguimientos más prolongados cada 3 años (41).

➤ **Mujeres y Hombres VIH+ (explorar conductas de riesgo como MSM):**

La mayoría de la bibliografía sometida a revisión se vuelca en la comparativa entre pacientes homosexuales infectados por VIH frente a aquellos inmunodeprimidos. No

obstante, de acuerdo a los resultados encontrados y a la propia propuesta de protocolo de cara al cribado, ambos grupos pueden superponerse en la estrategia diagnóstico-terapéutica.

El screening en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana está justificado por estudios retrospectivos como el realizado por *Revollo et al.* (42) sobre una cohorte de 3.111 pacientes VIH+ a los que sometió a un programa de detección precoz de cáncer anal observando diferencias en las tasas de incidencia de cáncer escamoso anal entre los que siguieron el programa (21.9 por cada 100.000 personas-año) frente a los que no (107 por cada 100.000 personas año).

Esta idea se defiende en otros artículos como el de *Gaisa et al.* (43) donde se realizó un programa de cribado sobre 745 mujeres infectadas con VIH demostrando que la implementación de pruebas de cribado basadas en citologías anales de forma anual permitían detectar hasta un 49% de lesiones HSIL que, de otra forma, habrían pasado desapercibidas siendo de especial relevancia dado el constante infra-diagnóstico de NIA en la mujer observado anteriormente.

Además, a todas mujeres con HSIL citológicas las sometió a AAR demostrando que el número de muestras HSIL citológicas resultantes se correlacionaba hasta en un 44% con su resultado homólogo en la histología. Estos resultados contrastan con las cifras encontradas en otros estudios más recientes como el de *Dietrich et al* o *Geltzeiler et al* (35,44) donde se evidencia una probabilidad de encontrar NIA histológica tras un resultado citológico alterado del 75% y una concordancia citológica-anoscopia del 60-70% para lesiones HSIL.

Estudios como el SPANC o sobre pacientes MSM-VIH+ y VIH- refuerzan los hallazgos citológicos comentados e incluso reflejan ausencia de diferencia entre la sensibilidad y especificidad de la citología en VIH+ y VIH-; siendo los valores predictivos los principales diferenciales. Viendo que en pacientes VIH+ la prueba citológica aislada no era capaz de detectar completamente todas las alteraciones displásicas pero, a cambio, en lesiones HSIL mostraba una alta fiabilidad de cara a un hallazgo semejante en la AAR.

No obstante, para lesiones LSIL citológicas, *Botes et al*(45), *Johnson et al* (46) o *Burgos J et al* (47) demuestran que existe una pobre correlación con los resultados histológicos mostrando un importante infradiagnóstico de HSIL ya que el 15-50% de lesiones LSIL e incluso el 70% de lesiones ASCUS citológicas realmente presentaban hallazgos HSIL o SCC en la AAR. Consiguiendo correlaciones citológico-histológicas del 40-50% para lesiones LSIL y del 80% para lesiones HSIL.

Todo esto hizo que, inicialmente, las principales guías considerasen la AAR como la primera prueba diagnóstica dada la marcada posibilidad de falsos negativos que llevaba asociada la citología e incluso que guías como la alemana todavía mantengan esta estrategia. No obstante, dada la falta de recursos, formación y disponibilidad para AAR frente a la citología ampliamente extendida en nuestro medio ha hecho que las guías como la americana o sociedades del SIDA como la europea hayan cambiado radicalmente la tendencia tradicional de realizar directamente AAR en este grupo de riesgo por técnicas combinadas de citología y AAR donde, en caso de hallazgos de cualquier displasia en la citología, se remita al paciente a examen bajo AAR (Anexo 2).

Gracias a estas evidencias y en consonancia con estas guías se justifica también en el protocolo creado la realización inicial de citologías en estos grupos de riesgo que, en caso de hallazgos displásicos, sean remitidos a la realización de AAR teniendo carácter

preferente los resultados HSIL, dado la excelente correlación diagnóstica hallada entre citología y AAR; ahorrando el sobrecoste y falta de adherencia del paciente que lleva asociada la AAR.

Respecto a la posibilidad de solicitar genotipado en este grupo de riesgo, existen estudios realizados tanto en mujeres infectadas por VIH como en MSM-VIH+ que demuestran una mayor predisposición a mantener la infección por el VPH de forma acantonada en el organismo (91% en VIH+ frente al 57% de inmunocompetentes) lo que, sumado a su menor capacidad inmunológica con un recuento CD4 bajo, provocan una más rápida progresión de las lesiones LSIL a HSIL y cáncer anal, con una incidencia dos veces mayor que los pacientes inmunocompetente (48). Esto ha provocado que la prueba de determinación aislada del VPH-AR en todos estudios revisados presente altas sensibilidades (90-80%) a cambio de bajas especificidades (30-12%). (30,35,38)

De acuerdo a esto, la especificidad de la citología anal con el genotipado VPH-AR en este grupo de pacientes, se reducía del 52% al 18% manteniendo cifras de sensibilidad similares (87% citología aislada frente al 93% citología junto a VPH-AR); por lo que la fiabilidad de la prueba combinada no acaba de ser del todo concluyente y, mucho menos, para muestras NIA II.

Sin embargo, investigaciones recientes llevadas a cabo en España y California en pacientes VIH+ han visto que de cara a la AAR el hallazgo de ≥ 2 genotipos VPH-AR citológicos mejoraban la precisión diagnóstica de lesiones HSIL en citologías erróneamente clasificadas como LSIL encontrando también lesiones NIA II en la AAR y citología que podían revertir a LSIL o avanzar a NIA III tras un periodo de seguimiento variable (49,50).

Este hallazgo se contrapone a lo encontrado en la mayoría de estudios en los que se añade de forma complementaria el genotipado de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana viendo subgrupos de pacientes HSIL con ausencia de VPH oncogénicos caracterizados por una lenta progresión de la displasia a cáncer invasivo, en razón de un 2% anual. (44,47,49,51)

Razón por la que la mayoría de guías, como la Germano-Austriaca, consideran contraindicado pedir el genotipado en este grupo de riesgo de forma sistemática dada la alta incidencia de infecciones por el VPH sin correlación directa con el número de genotipos de alto riesgo presentes. No obstante, sí que existe una mayor especificidad en la detección de lesiones HSIL cuando se detecta la existencia de ARN del VPH con respecto al ADN-VPH lo que puede hacer que sea usado para detectar aquellas lesiones NIA citológicas donde esté escondida una posible lesión HSIL histológica y, por tanto, que deban ser tratadas y biopsiadas bajo la AAR (52).

Datos como estos han hecho que, en contraposición, hospitales como el Northwestern Memorial de Chicago hayan combinado la estrategia de detección en pacientes con grados de displasia LSIL para discriminar aquellos con genotipos VPH de elevado riesgo (16 o 18) que requerirán un seguimiento más estrecho con AAR de aquellos con otros tipos de genotipos que podrán beneficiarse de un seguimiento a más largo plazo (1 año), evitando así el sobrecoste de la AAR (29).

En el protocolo elaborado, dada la elevada prevalencia del VPH en estos pacientes de riesgo, el genotipado de VPH-AR no estaría indicado de entrada; optando mejor por la citología de forma aislada como prueba diagnóstica de referencia en la que ante el hallazgo de cualquier alteración displásica sean remitidos a valoración bajo AAR. Considerando la

citología como primer prueba dado la excelente correlación también de lesiones HSIL citológico-histológicas que especialmente en este grupo, dada la mayor rapidez de progresión a SCC en un menor periodo de tiempo con respecto al resto de grupos de riesgo, nos permitan un diagnóstico precoz y la movilización inmediata de los recursos necesarios para su tratamiento precoz; simplificando los periodo temporales que podrían llevar a una desafortunada progresión a SCC en la AAR si considerásemos su realización directa en todos estos pacientes de riesgo.

En caso de hallazgos citológicos LSIL, dado la elevada correlación con hallazgo de ARN-VPH-AR con lesiones HSIL histológicas, se considera en el protocolo propuesto que puede ser útil la determinación del genotipado de VPH-AR en este subgrupo de pacientes prestando especial atención al hallazgo de este tipo de material genético que permita discriminar mejor entre verdaderas LSIL beneficiarias de un seguimiento estrecho de aquellas lesiones HSIL escondidas que deben someterse a revisión y tratamiento bajo AAR.

En conclusión, la citología no ha demostrado tener una correlación directa con la histología en algunos grupos; no pudiendo ser utilizada por sí sola aunque sí permite con bastante fiabilidad el diagnóstico inicial de aquellas lesiones precursoras gracias a su elevada sensibilidad junto elevado VPP, fácil adherencia del paciente, no precisar de entrenamiento y requerir un menor uso de recursos materiales y económicos junto a su empleo extendido en Atención Primaria comparado con la realización directa de la AAR.

De esta forma, en el protocolo elaborado, la realización de citología y hallazgo de lesiones citológicas HSIL permitirá derivar directamente a estos pacientes al especialista para someterlos a AAR mientras que en pacientes LSIL podrán ser seguidos por Atención Primaria o en consultas del Servicio de Colproctología.

5.2.- ANOSCOPIA CONVENCIONAL Y DE ALTA RESOLUCIÓN:

Se ha observado que en pacientes VIH+ la anoscopia convencional no estaría recomendada ya que de acuerdo a estudios como el realizado por *Morency et al.* (29) donde pone en correlación los hallazgos citológicos con los de la anoscopia convencional, dada la falta de recursos y aprendizaje para poder disponer de AAR en su estudio, evidencian que a partir de cualquier hallazgo displásico de la citología anal existía un 84% de correlación con el grado encontrado en la anoscopia convencional: siendo del 65% para lesiones LSIL y del 51% para lesiones HSIL. Encontrando que la realización de anoscopia convencional a partir de cualquier alteración displásica alcanzaba una sensibilidad del 92%, una especificidad del 26%, un VPP del 26% y un VPN del 92%.

Es decir, había lesiones NIA, principalmente LSIL, no detectables por simple visualización y tinción macroscópica que se realizan con la anoscopia convencional. De esto se concluye que la realización de anoscopias convencionales para la toma de biopsias no es una buena prueba para detectar de forma certera lesiones LSIL o HSIL, dado los bajos valores de especificidad y valor predictivo positivo que demuestran.

Estudios como este supusieron una constante búsqueda y publicación de investigaciones por encontrar la técnica más fiable y específica que diese un diagnóstico certero de toda lesión NIA con el menor margen de error diagnóstico. Encontrando en estos últimos 10 años de revisión investigaciones en los que la AAR, para detectar concretamente lesiones HSIL, también demostraba valores variables tanto de Sensibilidad (85-90%) y Especificidad (20-45%) como VPP del 42% y VPN del 75%. No obstante, en la detección de cualquier lesión displásica, la AAR presentaba un VPP del 93% (53,54).

Estos datos podrían justificar una falta de certeza diagnóstica de la AAR semejante a la anoscopia convencional. No obstante, gracias a revisiones como la de *Camus et al.* (55) sobre 103 pacientes con lesiones sospechosas citológicas sometidas a estudio bajo AAR se ha visto que sólo el 39% de las lesiones detectadas con la AAR eran accesibles a simple vista y, por tanto, a la anoscopia convencional; provocando una importante diferencia en la capacidad de detección entre una y otra prueba.

Además, se ha demostrado que la progresión de las lesiones HSIL a cáncer anal a lo largo de 5 años llevan asociado un mayor porcentaje de progresión si la detección y tratamiento se realizan con la anoscopia tradicional (6%) frente a la AAR (4.5%) (56).

No obstante, los valores tan bajos de especificidad encontrados en los artículos sometidos a revisión pueden estar falseados puesto que la AAR es operador-dependiente tendiendo a haber una gran variabilidad inter-observador si no se ha logrado una adecuada curva de aprendizaje ya que resulta imprescindible discriminar adecuadamente zonas de pliegues anales de las posibles zonas displásicas. Existen estudios como el realizado por *Neukam et al.* (57) que proponen curvas de aprendizaje de los especialistas de un mínimo de 500 procedimientos para adquirir la máxima destreza posible y obtener cifras elevadas de especificidad y sensibilidad; cifras muy por encima de las 50 hasta 200 AAR establecidas convencionalmente por Asociaciones como la IANS (Sociedad Internacional de Neoplasias Anales).

Sin embargo, en la mayoría de artículos sometidos a revisión no se deja constancia del nivel de formación de los profesionales que realizan la AAR junto a la tendencia a realizarla exclusivamente en aquellos pacientes con lesiones citológicas HSIL lo que provoca un sesgo importante de confirmación diagnóstica que sobreestima la sensibilidad e infraestima la especificidad de la AAR.

Además, como ya se ha referido anteriormente, existen revisiones de pacientes VIH+ y, especialmente MSM-VIH+, donde la detección con la citología o AAR de lesiones LSIL escondía lesiones HSIL (NIA II o III) suponiendo un reto para el anatomopatólogo lo que ha hecho que se desarrollasen investigaciones con marcajes inmunohistoquímicos idénticos a los realizados en la citología cervical basado en la búsqueda de marcadores específicos de las fases iniciales de la carcinogénesis anal a partir de muestras histológicas. En este sentido, se han encontrado revisiones como la de *Arora et al.* (58) o *Albuquerque et al.* (59) sobre el marcaje dual con p16/ki-67 para la detección de NIA en pacientes MSM-VIH+ con resultados citológicos NIA II que han demostrado que el marcador llega a alcanzar una especificidad del 100% para detectar HSIL con un elevado valor predictivo negativo.

Esto permitiría separar aquellas muestras NIA II con p16/ki-67 negativas o equiparables a LSIL para control o seguimiento de aquellas otras muestras NIA II p16/ki-67 positivas que pasarían a ser consideradas HSIL y a ser tratadas mediante AAR.

En definitiva y gracias a éste marcador, podemos mejorar la precisión y especificidad de la AAR en pacientes MSM-VIH+ y en otros grupos de riesgo, mejorando la toma de decisiones y con resultados equiparables a los obtenidos mediante la Anoscopia de Alta Resolución (AAR) siendo ya recogido, tras la elaboración de la clasificación citológica LAST y constante revisión por los anatomopatólogos, por todos los protocolos diagnósticos como una prueba adicional imprescindible de la AAR.

Además, estudios prospectivos como el realizado por *Clarke et al.* (60) basados en la estrategia diagnóstica combinada de tinción dual p16/ki-67 junto al genotipado de VPH de alto riesgo (VPH-AR) han mostrado el menor riesgo de progresión de estas lesiones a HSIL tras 2-5 años de seguimiento, comparado con los resultados obtenidos con el empleo de forma aislada de la tinción dual o el genotipado.

Por tanto, dicha combinación podría resultar muy útil para poder estadificar el riesgo a largo plazo de estas lesiones en los diferentes grupos de riesgo y así ajustar los tiempos de seguimiento de forma más específica.

Cabe resaltar que en la revisión bibliográfica de todas estrategias diagnósticas sólo se ha encontrado un estudio de coste-efectividad realizado por *Jonathan et al.* (61) centrado en la comparativa entre los costes de usar como primer escalón la citología-VPH seguidos de realización de AAR (1.310 €) a todo pacientes MSM VIH+ con HSIL frente a los de hacer AAR de entrada (750 €) mostrando un claro dominio coste-efectividad de la AAR; lo que ha llevado a guías como la italiana u otras a considerarla como la prueba inicial a realizar (19).

No obstante, también se observa una efectividad de detección similar entre ambas por lo que, aunque la citología-VPH en caso de positividad puede resultar menos rentable económicamente en este grupo concreto de pacientes, en los casos de bajo grado (LSIL) que no requieren AAR suponen un ahorro económico (200 €) junto al uso de menos recursos ya que para realizar una AAR se necesita de un espacio adecuado, personal entrenado y suponen mayores incomodidades para el paciente que la citología.

Por tanto, dado que la AAR requiere un alto grado de especialización para reconocer las patologías, puede tener una sensibilidad limitada en un primer examen junto a una escasa disponibilidad por parte de los centros como sucede en el caso del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa que carece de AAR. En los centros en los que no se disponga de AAR o no se tengan suficientes horas de especialización en la técnica, como se recoge en el protocolo elaborado, se propone la citología como primera prueba a realizar dado el elevado VPP que presenta la citología para correlacionar lesiones HSIL con sus resultados histológicos; pudiendo guiar al técnico y facilitar su curva de aprendizaje junto al descenso de los falsos negativos que llevaría asociada la realización de AAR aislada.

Esta idea es la tendencia expuesta en las últimas guías publicadas donde, dado la mayor posibilidad de tomar biopsias y tratamientos dirigidos frente al biopsiado y tratamiento grosero de la anoscopia convencional (biopsia de los cuatro cuadrantes del canal anal) han provocado un cambio radical en las estrategias diagnósticas del momento tendiendo, actualmente, el 100% de guías y protocolos a considerar la AAR junto al marcaje implícito de p16/ki67 como el “Gold Standard” para el diagnóstico certero histológico de las lesiones HSIL, junto al seguimiento de dichas lesiones post-tratamiento.

De acuerdo a esta evidencia, se considera fundamental la realización de AAR junto al marcaje inmunohistoquímico para el diagnóstico de certeza de NIA; introduciéndolo en el programa propuesto como la prueba príncipes; provocando que sea mandatario la adquisición económica de dicha estrategia diagnóstica por el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa ya que, de lo contrario, carece de fiabilidad y rigor científico todo protocolo diagnóstico-terapéutico. Quedando desbancada la anoscopia convencional a la estrategia rutinaria inicial de abordaje del paciente en consulta junto a la citología en caso de sintomatología anal del paciente.

5.3.-TRATAMIENTO:

Existe evidencia bibliográfica contradictoria en lo que respecta a las ventajas de uno u otro tratamiento de lesiones HSIL frente a la posibilidad de un manejo expectante en el riesgo de progresión a SCC; puesto que autores como *Goldstone et al.* o *Crawshaw et al.* (56,62) observan una regresión espontánea de lesiones HSIL en pacientes VIH+ en el 30% de los pacientes estudiados frente a los tratados (62%). Evidenciando una progresión de HSIL a SCC del 1.3% año-paciente inmunocompetente tras 5 años de seguimiento frente al 1.5% al año de pacientes VIH+. No obstante, también demuestran que la aplicación de un tratamiento consigue una regresión mayor de las lesiones llegando a ser del 50% de lesiones tratadas anualmente a cambio de un aumento significativo (20% al año) de aparición de lesiones en otras zonas diferentes a la lesión inicial.

Estos hallazgos se contraponen a estudios con un número de pacientes más elevado como el estudio retrospectivo de *Tomassi et al.* (63) sobre una población de 5 millones de pacientes con HSIL de Estados Unidos donde se demostró que la aplicación de un tratamiento dirigido sobre lesiones HSIL alcanza bajas incidencias de SCC (191.5 por cada 100.000 personas-año) pudiendo ser muy eficaz.

Debido a la evidencia contradictoria entre manejo expectante o terapéutico resulta imprescindible la realización de estudios estandarizados y prospectivos con un seguimiento prolongado sobre muestras poblacionales significativas para clarificar el riesgo de progresión a SCC entre lesiones HSIL tratadas o no. Para ello, se ha desarrollado el estudio ANCHOR (Anal Cancer HSIL Outcomes Research NCT02135419) realizado en Estados Unidos sobre más de 5.000 participantes HSIL-VIH+ donde se evalúa la eficacia del tratamiento neoadyuvante con respecto al manejo expectante en lo que corresponde a la posibilidad de progresión a cáncer anal futuro de las lesiones HSIL. Los resultados de este estudio no estarán hasta finales de Junio pudiendo suponer una total revolución en la estrategia terapéutica actual.

La evidencia bibliográfica encontrada sobre el tratamiento tópico de NIA se resume en el **Anexo 5** observando que la mayoría de estudios realizados se centran en población MSM-VIH+ y MSM-inmunocompetentes. De acuerdo a los resultados obtenidos podemos observar que para el tratamiento de HSIL y condilomas anales se tiende a utilizar tratamientos tópicos en forma de Ácido Tricloroacético, Imiquimod o Cidofovir con un número medio de aplicaciones de entre 2-4; encontrando tasas de respuesta completa iniciales (entendida como una regresión completa a epitelio normal desde HSIL) que varían desde el 60% del Fluoracilo hasta el 80-84% del TCA e Imiquimod, manteniendo bajas tasas de recurrencia a corto plazo (6-8 meses) de en torno al 30% hasta el 7-14% en el caso del TCA.

Respecto a condilomas anales, destaca el estudio realizado por *Orlando et al.* (64) en una significativa muestra poblacional donde contrastó el tratamiento convencional de escisión del condiloma junto al tratamiento ablativo con ECA frente a la posibilidad de aplicar Cidofovir de forma aislada y frente a la combinación de las tres técnicas. Destaca que, a pesar de una excelente respuesta inicial del tratamiento quirúrgico y ablativo (93%) suele llevar cifras muy elevadas de recidiva de HSIL (74%) siendo el tratamiento combinado basado en la escisión quirúrgica junto a la aplicación de electrocauterización en el mismo proceso y, posteriormente, aplicación tópica de Cidofovir durante 3 veces por semana ese mismo mes del tratamiento el que mejores respuestas iniciales presenta (100%) acompañadas a los 6 meses del menor número de recidivas observado (28%). No obstante, las limitaciones encontradas en este estudio basadas en la falta de información sobre los

posibles efectos secundarios de su aplicación combinada junto a la falta de un seguimiento a más largo plazo hacen que la aplicación de Cidofovir no haya adquirido todavía el peso terapéutico que sí tienen el TCA o el Imiquimod, a pesar de sus excelentes resultados iniciales.

De acuerdo a esta evidencia, en el protocolo creado, ante un paciente con condilomas anales e inmunocompetente con resultados citológicos HSIL se propone tratamiento tópico auto-administrado basado en IMI o TCA junto a una revisión a los seis meses post-tratamiento, mientras que en pacientes VIH+ se opta por extirpación del condiloma junto a tratamiento ablativo en forma de CI o ECA y, tras ello, tratamiento tópico (IMI o TCA) durante el mismo mes ya que, como se ha comentado, se han encontrado HSIL camuflados bajo condilomas; junto a revisión en 3 meses dado la mayor progresión innata de NIA.

Respecto a lesiones HSIL intraanales estudios como el de *Cranston et al.* (65) demuestran que el TCA en pacientes infectados por el VIH puede llegar a ser muy eficaz en lesiones individuales localizadas en un cuarto de la circunferencia anal o bien en aquellas extendidas abarcando menos del 50% de la circunferencia anal; alcanzando cifras de regresión de HSIL del 80% a los 3-6 meses. Puntos fuertes para su uso que, junto a los leves efectos secundarios encontrados por su aplicación basados en dolor y disconfort local, han hecho que guías de coloproctología como la Americana (ASCRS) o Italiana (SICCR) lo considere como uno de los posibles tratamientos de primera línea de estas lesiones (**Anexo 3**).

A su vez, destacan estudios como el de *Richel et al.* (66) sobre 246 pacientes MSM-VIH+ con lesiones HSIL intraanales y condilomas donde comparó la efectividad y riesgo de recurrencia del tratamiento tópico (Imiquimod o Fluoracilo) frente al ablativo (Electrocauterización) en cada zona de lesión evidenciando que aquellos con condilomas anales respondían mucho mejor al tratamiento tópico que al ablativo encontrando respuestas del 91% con Imiquimod frente al 43% de la ECA lo que, junto a sus leves efectos secundarios basados en dolor anal, hacen que sea otra posible estrategia terapéutica de los condilomas anales.

A su vez, respecto a lesiones HSIL intraanales, este estudio evidenció que los pacientes tratados con ECA alcanzaban una regresión al mes del tratamiento del 39% frente al 24-17% del Imiquimod y Fluoracilo consiguiendo unas cifras menores de regresión a los 6, 12 y 18 meses. Analizando los datos por intención de tratar, se evidenció la superioridad también del ECA frente al 5-FU pero no respecto al Imiquimod. Respecto a los efectos secundarios se observó que los más leves correspondieron al grupo de pacientes con tratamientos tópicos basados principalmente en dolor anal o urgencia defecatoria frente al sangrado del tratamiento ablativo.

Todo ello, queda recogido en las recomendaciones de guías clínicas como la Germano-Austriaca, Italiana o Británica de tratar de forma combinada a estos pacientes HSIL intraanal con un tratamiento inicialmente tópico basado en Ácido Tricloroacético o Imiquimod dada la mayor facilidad de aplicación por parte del paciente y los leves efectos adversos; seguido en casos de recurrencia en el siguiente seguimiento estrecho de un tratamiento ablativo basado en la Electrocauterización (**Anexo 3**). Dejando en un tercer escalón terapéutico la escisión quirúrgica o en caso de imposibilidad de realizar las anteriores terapias; ya que se ha visto que las lesiones HSIL intraanal tratadas con terapias ablativas asocian un desarrollo más tardío de cáncer escamoso anal con respecto a la escisión quirúrgica. (67)

Uno de los grandes inconvenientes encontrados en esta revisión bibliográfica es que, para conocer el tratamiento tópico con mejor respuesta individual, lo idóneo habría sido disponer de ensayos clínicos aleatorios doble ciego con cada tratamiento frente a placebo pero de todos los artículos revisados sólo encontramos el de *Fox et al.* (20) sobre el tratamiento con Imiquimod frente a placebo que cumple con estos criterios; observando una eficacia completa en su empleo del 14% y una parcial (regresión a LSIL desde HSIL) del 29% frente a placebo.

Además, en la mayoría de estudios realizados existen factores que dificultan conocer el alcance e idoneidad de cada tratamiento: algunos estudios comprenden población heterogénea (VIH+ o MSM-VIH+ o Mujeres VIH+) estudiada de forma conjunta sin hacer distinciones claras según el grupo de riesgo, los tratamientos se aplican sin distinción entre lesiones HSIL bien delimitadas o extendida, cada estudio refleja la recurrencia o remisión de las lesiones con diferentes técnicas diagnósticas (citología o AAR) sin existir un diseño estándar en los estudios. Lo que puede reflejar falsas tasas de recurrencia o remisión y, por tanto, una mayor dificultad para poder acotar los periodos de seguimiento post-tratamiento de forma adecuada así como la estrategia terapéutica “Gold Standard”.

No obstante, a pesar de estas limitaciones y de acuerdo a la evidencia existente, se considera en el protocolo propuesto que la terapia tópica debe ser considerada el primer escalón terapéutico por encima de la vigilancia, seguimiento y espera, puesto que suele ser bien tolerada, es de fácil aplicación por parte del paciente y presenta cifras de eficacia razonables a pesar del riesgo de recurrencia a largo plazo que lleva asociado en las displasias HSIL intraanales; pudiendo ser usada también como complemento de la terapia Ablativa.

En lo que se refiere a tratamiento ablativo, se han revisado 16 artículos resumidos en el **Anexo 6** observando una primera gran diferencia con respecto al tratamiento tópico: la tendencia a encontrar periodos de seguimiento más largos de hasta 2 o 3 años junto a la aplicación mayoritariamente en lesiones HSIL intraanales tendiendo a encontrar, al igual que en el tratamiento tópico, mejores respuestas en lesiones aisladas frente a las multifocales. A su vez, las poblaciones sometidas a tratamiento siguen siendo principalmente MSM inmunocompetentes y MSM-VIH+.

Atendiendo a estudios sobre poblaciones heterogéneas de hombres y mujeres con o sin infección por virus de la inmunodeficiencia humana con un tamaño muestral significativo encontramos estudios recientes como el de *Pineda et al. o Gaisa et al.* (68,69) donde por medio de la aplicación de sesiones repetidas de IC o ECA cada 3-6-12 meses en lesiones HSIL intraanales y mayoritariamente extensas ($\geq 50\%$ circunferencia anal) se consiguen cifras de respuesta completa del 70-80% de tratamiento en todos los grupos poblacionales siendo en las tasas de recurrencia la nota discordante entre aquellos pacientes inmunocompetentes (22%) frente a las tasas más altas en VIH+ (50-70%) durante periodos de seguimiento similares. Además, de los pacientes tratados con IC, el 0.5% evolucionó a SCC frente a la ausencia de progresión en los tratados con ECA.

Todo ello podría explicar la tendencia predominante en todas las guías clínicas revisadas a considerar la electrocauterización como el tratamiento “Gold Standard” para lesiones HSIL intraanales.

Estos resultados contrastan con los encontrados en otros estudios más tardíos como el de *Sirera et al o Weis et al.* (24,70) sobre pacientes infectados por VIH donde, a través también del tratamiento con Coagulación Infrarroja a pulsos de diferente frecuencia (1'5 o

1'6 segundos), se observan tasas de curación del 85-88% al año del tratamiento manteniendo unas tasas ínfimas de recurrencia (13-26%) en el posterior seguimiento y sin hallazgos en ningún momento de pacientes con evolución a SCC.

Estos datos pueden haber influido en que guías como la Americana o el Instituto del SIDA de Nueva York hayan incluido la coagulación infrarroja como un tratamiento ablativo eficaz de primer orden al igual que la electrocauterización en el tratamiento de las lesiones HSIL en pacientes VIH.

Estos valores mejoran en estudios como el de *Goldstone et al.* (23) sobre pacientes inmunocompetentes con lesiones HSIL tratadas por Radiofrecuencia; llegando a tasas de eficacia del 91% a los 3 meses y de recurrencias al año del 50%. No obstante, la muestra estudiada en este último estudio no es tan significativa como en los anteriores por lo que carece de la misma capacidad de extrapolación a la población de los resultados obtenidos.

En pacientes MSM-VIH+ y MSM inmunocompetentes destacan estudios como el de *Marks et al. o Goldstone et al.* (71-73) donde se hace una comparación clara entre ambos grupos para el tratamiento de lesiones HSIL intraanales con ECA o IC demostrando una eficacia terapéutica después de un primer tratamiento del 80-85% en inmunocompetentes frente al 60-75% de MSM-VIH+ demostrando que tras los progresivos seguimientos se encuentra una resolución completa de HSIL del 90-100% en los pacientes MSM-inmunocompetentes junto a un riesgo de recurrencia mínimo (28-37%) frente a la variable y menor tasa de respuesta completa de los pacientes MSM-VIH+ (40-80%) con la consecuente mayor tasa de recurrencias (50-70%). Además, en todos estos estudios, tras el seguimiento se evidencia también un porcentaje variable de lesiones HSIL que progresan a SCC (0.4-0.7%).

Respecto a los efectos secundarios, tanto en la ECA como en la IC predominan el dolor anal leve-moderado corregido fácilmente con analgésicos suaves (Paracetamol, AINEs, etc) junto al sangrado leve-moderado. Sin embargo, en la IC también se han visto efectos secundarios más graves como las fisuras o estenosis anales observables en el 3% de los casos.

Dado el elevado tamaño muestral y los prolongados periodos de seguimiento recogidos en estos estudios se puede conseguir una mejor extrapolación de los resultados a dichas poblaciones de riesgo frente a otros estudios como los realizados sobre la Terapia Fotodinámica donde los periodos de seguimiento, sobre escasas muestras poblacionales, no superan el año. A pesar de que inicialmente la Terapia Fotodinámica consigue respuestas completas del 30-60% junto a respuestas parciales (regresión de lesión HSIL a LSIL) del 20-30% la evidencia disponible demuestra tasas elevadas de recurrencia (50-70%) a los 6-8 meses del tratamiento (25,74,75).

También existen estudios con lesiones HSIL tratadas con Láser de CO₂ o diodo que presentan unas tasas de respuestas a los 8 y 12 meses del 70-90%. Evidenciando unas tasas de regresión al año de tan sólo el 38%; pudiendo ser considerada como otra posible estrategia terapéutica (76,77).

Cabe resaltar la posibilidad de tratamientos combinados entre terapias ablativas como sucede en el estudio de *Xu et al.* (78) donde se realiza un tratamiento combinado (Láser CO₂ junto a TFD cada 2 semanas) y, posteriormente, se compara con el empleo aislado de láser CO₂ comprobando a los 6 meses una diferencia en la eficacia del tratamiento de hasta el 50% a favor del grupo de pacientes sometido a terapia combinada junto a una ínfima

tasa de recurrencia (29%) frente a la monoterapia (72%). No encontrando diferencias entre ambos grupos en cuanto a efectos secundarios, tendiendo a predominar los ya anteriormente citados como más frecuentes de los tratamientos ablativos (dolor y sangrado). La escasa existencia de estudios sobre su aplicación en lesiones NIA ha hecho que su uso quede relegado a un segundo escalón.

De acuerdo a esta evidencia, en el protocolo elaborado se propone que en lesiones HSIL o LSIL de alta sospecha maligna se debe estudiar la extensión de la lesión (quedando todos tratamientos sujetos a criterio médico según hallazgos variables):

- ❖ **Lesión perianal:** Aplicar auto-tratamientos tópicos de IMI o TCA dado la superioridad encontrada con respecto al resto. Seguido de revisión según el grupo de riesgo (3 meses VIH+ y 6 meses VIH) y, en caso de recurrencia, retratamiento tópico.
- ❖ **Lesiones intra-anales** → Valorar extensión lesión:
 - ✓ Para lesiones que ocupen **≤25% circunferencia anal y accesibles:** Auto-tratamientos tópicos (IMI o TCA). En caso de recurrencia, se valorará el estado inmune del paciente pudiendo continuar con series de tratamientos tópicos en ambos grupos o cambiar a tratamiento ablativo en VIH- en caso de varias recurrencias seguidas.
 - ✓ Lesiones **≤25% circunferencia anal + Inaccesibles:** Tratamiento ablativo en forma de IC, ECA o Láser junto a revisión pudiendo repetir sesión ablativa, si recurrencia, o cambiar a otra técnica ablativa.
 - ✓ Lesiones **25-50% circunferencia anal:** Sujeto a criterio médico pudiendo optar por tratamiento tópico junto a ablativo o tratamiento ablativo exclusivo.
 - ✓ Lesión **≥50% circunferencia anal:** Tratamiento combinado de Escisión Quirúrgica ± Ablativo (ECA o IC) ± Tópico (IMI/TCA) el mismo mes del tratamiento ablativo o Ablativo (ECA o IC) ± Tópico (IMI/TCA) el mismo mes del tratamiento ablativo según criterio médico ya que en esta revisión no se han podido sacar evidencias bibliográficas claras dada la falta completa de acceso a los protocolos detallados de todas las guías recogidas.

5.4.- PERIODOS DE SEGUIMIENTO:

Una vez tratadas las lesiones HSIL todos estudios terapéuticos como guías revisadas llevan a cabo un seguimiento estrecho de la lesión para comprobar la existencia de recidivas o hallazgo de nuevas lesiones. Para ello, todos ellos concuerdan en una revisión a los 3-6 meses con un nuevo examen clínico junto a tacto rectal independientemente del grupo de riesgo de los pacientes.

Sin embargo, se observan discrepancia en cuanto a qué técnica considerar “Gold Standard” en este screening post-tratamiento según el grupo de riesgo ya que, en pacientes infectados por VIH, hay guías clínicas como la Sociedad Europea del SIDA que prefieren un seguimiento basado en citología y, en caso de hallazgos de cualquier alteración citológica, la realización de AAR mientras que en guías de colproctología como la Británica o, incluso, Institutos del SIDA como el de Nueva York prefieren la realización directa de AAR con/sin realización citológica debido a la mala correlación existente entre hallazgos LSIL citológicos y sus valores histopatológicos demostrados por la AAR como ya se ha comentado anteriormente. **(Anexo 4)**

Otras guías como la Alemana o Italiana reúnen ambas posturas realizando de forma sistemática en las revisiones citología junto a una AAR o anoscopia convencional; debido

a la falta de formación, recursos y disponibilidad existentes en algunos centros para disponer de la AAR. E incluso, estrategias diagnósticas como las de *Revollo et al.* (79) se basan exclusivamente en el hallazgo citológico de alteración a los 6-12 meses post-tratamiento para remitirlos a una nueva valoración en consulta o no.

Assoumou et al. (80) tras realizar un estudio coste-efectividad basado en la comparativa entre diferentes estrategias de vigilancia post-tratamiento con citología y/o AAR llegó a la conclusión de que la mejor estrategia diagnóstica coste-efectiva en estos pacientes de riesgo era la AAR + Citología anal tanto en la visita a los 6 meses como a la de los 12 meses ya que obtuvo el mayor de todos resultados en cuanto a incremento de la expectativa de vida; con un incremento del 0.2-0.4 con respecto al resto de técnicas diagnósticas a un costo de 17.373 dólares por cada año de vida ajustado por calidad (QALY) obtenido.

No obstante, de acuerdo a los artículos revisados para la comparativa de estrategia terapéutica (**Anexos 5 y 6**) la mayoría de ellos concuerdan en realizar una AAR post-tratamiento sobre el 3^{er}-6^o mes tras el tratamiento ya que suele haber pasado suficiente tiempo como para que el paciente se haya recuperado de los efectos adversos del tratamiento y, además, en caso de recurrencia sea posible su detección pudiendo añadir en seguimientos posteriores la detección citológica. También se observa que en la mayoría de estudios con pacientes inmunodeprimidos tras el primer o segundo tratamiento de las lesiones HSIL se tiende a presentar cifras mayores de recidiva que frente a los inmunocompetentes llegando a observar que tras dos revisiones cada 6 meses en el paciente inmunocompetente, libres de HSIL, se puede dar por curada la lesión mientras que en pacientes inmunodeprimidos hay un constante riesgo de recurrencia que eleva el número de revisiones a tres o cuatro.

En caso de resultado negativo en la AAR se vuelve al seguimiento y cribado general de estos grupos de riesgo basado en las citologías anales realizadas cada 3 años en pacientes inmunocompetentes mientras que en los pacientes inmunodeprimidos se tiende a un seguimiento anual más estrecho porque estudios como los realizados por *Goldstone et al.* (73,81) muestran cómo los pacientes con infección de VIH tras un primer tratamiento de la lesión llevan asociado el doble de riesgo de recurrencia de lesiones HSIL en la mitad del tiempo de seguimiento con respecto a los pacientes inmunocompetentes: tendiendo a presentar las recurrencias dentro del primer año post-tratamiento frente a los 2-4 años que tardaban los inmunocompetentes.

Por último, se han encontrado artículos a favor de la vacunación de pacientes MSM como estrategia terapéutica de lesiones HSIL formando parte de la prevención secundaria ya realizada en pacientes inmunodeprimidos. El estudio SPANC sobre hombres homosexuales y bisexuales reflejó que el 87.7% de una muestra de 606 pacientes presentaba ≥ 1 tipo de VPH y que el genotipo 16, incluido dentro de la vacunación cuadrivalente (6, 11, 16 y 18), estaba presente en casi un tercio de los casos (82).

De acuerdo con esto, *Palefsky et al.* (83) realizaron un estudio doble ciego sobre MSM sanos con edades comprendidas entre 16-26 años donde compararon la eficacia de la prevención de NIA en pacientes vacunados con la vacuna cuadrivalente (6, 11, 16 y 18) contra el virus papiloma humano (qVPH) frente a los que recibieron placebo comprobando que la eficacia de la vacuna era del 50.3% en la población con intención de tratar llegando al 78% en la población estudiada por protocolo. Consiguiendo una reducción en la tasa de HSIL del 54% en la población por intención de tratar frente al 75% de la población tratada por protocolo.

Tradicionalmente, esta idea ha llevado a países como España a incluir la posibilidad de vacunación de los niños también a los 12 años junto a las niñas contra el VPH como medida de profilaxis contra todo tipo de lesiones preneoplásicas causadas por el VPH. No obstante, aquellos pacientes previos al inicio de esta medida han carecido de esta protección “extra”.

Todo esto ha favorecido que se desarrollen estudios para valorar si la vacunación a adultos MSM resulta rentable después del tratamiento de lesiones HSIL. En esta línea, los estudios realizados por *Deshmukh et al.* (84,85) centrados en el costes-efectividad de la vacunación cuadrivalente demostraron una reducción del riesgo de cáncer anal del 63% en los pacientes MSM o bisexuales mayores de 27 años tratados frente a los que no si se mantiene el efecto de la vacuna constante a lo largo de los años frente a un descenso del 43% de riesgo de desarrollar SCC si se considera que el efecto de la vacuna va reduciéndose de forma exponencial con los años. Además, la vacunación supuso un ahorro de 409 dólares frente a los costes de los no vacunados e, incluso, evidenció un aumento en los años de vida ajustados por calidad del 0.16.

De acuerdo a toda esta evidencia, en el protocolo creado se propone la vacunación de VPH a todo aquel paciente de riesgo sin historia de vacunación junto a una estrategia de seguimiento basada en la realización de AAR con seguimientos cambiantes según la presencia de VIH. Así VIH+ serán revisados cada 3 meses post-tratamiento y, de forma rutinaria, anualmente; mientras que los pacientes VIH- serán revisados cada 6 meses post-tratamiento y, en la estrategia rutinaria, cada 3 años. Remarcando especialmente la necesidad de informar al paciente sobre las medidas preventivas primarias como el uso de preservativo y del riesgo de cáncer anal que tienen como población de riesgo para facilitar su adherencia al protocolo.

6.- CONCLUSIONES:

1. La evidencia bibliográfica estudiada presenta sesgos de selección entre la población a estudio tendiendo a centrarse la mayoría en pacientes homosexuales e inmunodeprimidos; infradiagnosticando lesiones HSIL en mujeres con antecedentes de citología vaginal o cervical patológica.
2. Estos sesgos de selección también se han observado en los estudios comparativos entre las estrategias diagnósticas y terapéuticas provocando que la incidencia real de la neoplasia intraepitelial anal todavía sea desconocida.
3. La evolución de NIA en pacientes infectados por VIH, especialmente con conductas de riesgo (MSM), se sigue de diagnósticos, tratamientos y seguimientos más estrictos, frecuentes y estrechos dado la mayor rapidez de evolución en ellos de las lesiones HSIL con respecto a los inmunocompetentes siendo el principal factor discriminante de toda estrategia diagnóstico-terapéutica.
4. Gracias a las últimas evidencias científicas las guías y protocolos en el manejo de la NIA han cambiado radicalmente de estrategia diagnóstica pasando de realizar de forma sistemática Anoscopia de Alta Resolución a todo paciente de riesgo a una estrategia combinada entre la citología y AAR.
5. La AAR es considerada por el 100% de revisiones analizadas el como “Gold Standard” para diagnóstico definitivo histológico siendo prioritario su adquisición en el Hospital Universitario Clínico Lozano Blesa para establecer este protocolo.

6. Tras la revisión sistemática de todos tratamientos terapéuticos, la estrategia terapéutica recogida en este protocolo coincide con la recogida en otras guías con protocolos de actuación definidos y ya en funcionamiento.
7. A pesar de la falta de protocolos de libre acceso con descripción detallada de su estrategia diagnóstico-terapéutica la revisión realizada en este trabajo aún todas las guías existentes y propone por primera vez una estrategia completa sin exclusión de ningún grupo de riesgo.

7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Joseph DA, Miller JW, Wu X, Chen W, Morris CR, Goodman MT, et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer*. 2008;113 (10 Suppl):2892-900.
2. Palefsky J. Reprint of: Human papillomavirus infection and its role in the pathogenesis of anal cancer. *Semin Colon Rectal Surg*. 2018;29(4):244-9.
3. Repiso Jiménez JB, Padilla España L, Fernández Morano T, Troya Martín M de. Screening for Anal Intraepithelial Neoplasia: High-Resolution Anoscopy-Guided Biopsy of the Anal Canal. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(1):65-6.
4. Heer E, Hackl M, Ferlitsch M, Waldhoer T, Yang L. Trends in incidence of anal cancer in Austria, 1983–2016. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2020 [citado 4 mar 2020]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00508-020-01622-z>
5. Svidler López L, La Rosa L. Human Papilloma Virus Infection and Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019;32(5):347-57.
6. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 2017;46(3):924-38
7. Albuquerque A, Medeiros R. New Insights into the Role of Human Papillomavirus in Anal Cancer and Anal Wart Development. *Acta Cytol*. 2019;63(2):118-23.
8. Elorza G, Saralegui Y, María Enríquez-Navascués J, Placer C, Velaz L. Neoplasia intraepitelial anal: una revisión de conjunto. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(1):31-9.
9. Machalek DA, Jin F, Poynten IM, Hillman RJ, Templeton DJ, Law C, et al. Prevalence and risk factors associated with high-grade anal squamous intraepithelial lesions (HSIL)-AIN2 and HSIL-AIN3 in homosexual men. *Papillomavirus Res* [Internet]. 2016 [citado 21 feb 2020];2:97-105. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852116300052?via%3Dihub>
10. Repiso-Jiménez JB, Padilla-España L, Fernández-Morano T, Rivas-Ruiz F. Abnormal anal cytology in women: Risk factors and association with sexually transmitted infection. *Prog Obstet Ginecol*. 2018;61(6):545-50.
11. Oette M, Mosthaf FA, Sautter-Bihl ML, Esser S. HIV-Associated Anal Dysplasia and Anal Carcinoma. *Oncol Res Treat*. 2017;40(3):100-5.
12. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin Cancers after Organ Transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681-91.
13. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: A danish study of nearly 50000 patients with genital warts. *J Infect Dis*. 2012;205(10):1544-53.
14. Valvo F, Ciurlia E, Avuzzi B, Doci R, Ducreux M, Roelofsen F, et al. Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;135:115-27.
15. Carter PS, Sheffield JP, Shepherd N, Melcher DH, Jenkins D, Ewings P, et al. Interobserver variation in the reporting of the histopathological grading of anal intraepithelial neoplasia. *J Clin Pathol*. 1994;47:1032-4.

16. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, 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(10):1266-97.
17. Cuming T, Nathan M. Anal cancer screening: Techniques and guidelines. *Semin Colon Rectal Surg.* 2017;28(2):69-74.
18. Hillman RJ, Berry-Lawhorn JM, Ong JJ, Cuming T, Nathan M, Goldstone S, et al. International Anal Neoplasia Society Guidelines for the Practice of Digital Anal Rectal Examination. *J Low Genit Tract Dis.* 2019;23(2):138-46.
19. Binda GA, Gagliardi G, Dal Conte I, Verra M, Cassoni P, Cavazzoni E, et al. Practice parameters for the diagnosis and treatment of anal intraepithelial neoplasia (AIN) on behalf of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR). *Tech Coloproctol.* 2019;23(6):513-28.
20. Fox PA, Nathan M, Francis N, Singh N, Weir J, Dixon G, et al. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. *AIDS.* 2010;24(15):2331-5.
21. Fox PA. Treatment options for anal intraepithelial neoplasia and evidence for their effectiveness. *Sex Health.* 2012;9(6):587-92.
22. Rider P, Hunter J, Grimm L. The Diagnostic and Therapeutic Challenge of Anal Intraepithelial Neoplasia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(8):38.
23. Goldstone RN, Hasan SR, Drury S, Darragh TM, van Zante A, Goldstone SE. A trial of radiofrequency ablation for anal intraepithelial neoplasia. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(3):357-65.
24. Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, Susa JS. Treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia with infrared coagulation in a primary care population of HIV-infected men and women. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(12):1236-43.
25. Van Der Snoek EM, Den Hollander JC, Aans JB, Sterenborg HJCM, Van Der Ende ME, Robinson DJ. Photodynamic therapy with systemic meta-tetrahydroxyphenylchlorin in the treatment of anal intraepithelial neoplasia, grade 3. *Lasers Surg Med.* 2012;44(8):637-44.
26. Donaire C, Reillo M, Martínez-Escoriza JC, López-Fernández JA. Anal study in immunocompetent women with human papillomavirus related lower genital tract pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;211:15-20.
27. Díaz del Arco C, García D, Sanabria C, Rodríguez Escudero E, Domínguez I, Sanz Ortega G, et al. Anal cytology in women: Experience from a single tertiary center. *Pathol Res Pract.* 2019;215(5):905-9.
28. Buzard CL, Rizzolo D. An overview of anal intraepithelial neoplasia. *JAAPA.* 2018;31(7):1-5.
29. Morency EG, Harbert T, Fatima N, Samolczyk J, Maniar KP, Nayar R. Anal cytology: Institutional statistics, correlation with histology, and development of multidisciplinary screening program with review of the current literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(1):23-9.
30. Gonçalves JCN, Macedo ACL, Madeira K, Bavaresco DV, Dondossola ER, Grande AJ, et al. Accuracy of Anal Cytology for Diagnostic of Precursor Lesions of Anal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(1):112-20.
31. Domgue JF, Messick C, Milbourne A, Guo M, Salcedo MP, Dahlstrom KR, et al. Prevalence of high-grade anal dysplasia among women with high-grade lower genital tract dysplasia or cancer: Results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2019;153(2):266-70.
32. Cronin B, Bregar A, Luis C, Schechter S, Disilvestro P, Pisharodi L, et al. Evaluation of anal cytology and dysplasia in women

- with a history of lower genital tract dysplasia and malignancy. *Gynecol Oncol*. 2016;141(3):492-6.
33. Heráclio SA, Schettini J, Oliveira ML, Souza AS, Souza PR, Amorim MM. High-resolution anoscopy in women with cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;128(3):216-9.
 34. Hidalgo-Tenorio C, Rivero-Rodriguez M, Gil-Anguita C, De Hierro ML, Palma P, Ramírez-Taboada J, et al. Antiretroviral therapy as a factor protective against anal dysplasia in HIV-infected males who have sex with males. *PLoS One* [Internet]. 2014 [citado 15 feb 2020];9(3). Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092376>
 35. Dietrich A, Hermans C, Heppt MV, Ruzicka T, Schaubert J, Reinholz M. Human papillomavirus status, anal cytology and histopathological outcome in HIV-positive patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(10):2011-8.
 36. Papaconstantinou HT, Lee AJ, Simmang CL, Ashfaq R, Gokaslan ST, Sokol S, et al. Screening methods for high-grade dysplasia in patients with anal condyloma. *J Surg Res*. 2005;127(1):8-13.
 37. Santorelli C, Leo CA, Hodgkinson JD, Baldelli F, Cantarella F, Cavazzoni E. Screening for Squamous Cell Anal Cancer in HIV Positive Patients: A Five-Year Experience. *J Investig Surg*. 2018;31(5):378-84.
 38. 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(2):239-47.
 39. Roberts JM, Jin F, Poynten IM, Law C, Templeton DJ, Thurloe JK, et al. Histological outcomes of anal high-grade cytopredictions. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(2):136-44.
 40. Sambursky JA, Terlizzi JP, Goldstone SE. Testing for human papillomavirus strains 16 and 18 helps predict the presence of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Dis Colon Rectum*. 2018; 61(12):1364-71.
 41. Chittleborough T, Tapper R, Eglinton T, Frizelle F. Anal squamous intraepithelial lesions: an update and proposed management algorithm. *Tech Coloproctol*. 2020;24(2):95-103.
 42. Revollo B, Videla S, Llibre JM, Paredes R, Piñol M, García-Cuyàs F, et al. Routine screening of anal cytology in HIV-infected subjects and the impact on invasive anal cancer. A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 [citado 21 feb 2020]. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciz831/5559772>
 43. Gaisa M, Ita-Nagy F, Sigel K, Arens Y, Hennessy MA, Rodriguez-Caprio G, et al. High Rates of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Infected Women Who Do Not Meet Screening Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):289-94.
 44. Geltzeiler CB, Son J, Carchman EH, Lawson EH, Harms BA, Striker R, et al. Anal Intraepithelial Neoplasia Screening With Anal Pap Tests: Follow-Up and Corresponding Histology. *J Surg Res*. 2019;244:117-21.
 45. Botes LP, Pett S, Carr A, Marriott D, Cooper DA, Matthews G, et al. Anal cytological abnormalities are poor predictors of high-grade intraepithelial neoplasia amongst HIV-positive men who have sex with men. *Sex Health*. 2013;10(1):9-17.
 46. Johnson GE, Nguyen ML, Krishnamurti U, Seydafkan S, Flowers L, Ehdaivand S, et al. Cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesion for HIV positive men: 10-year experience in an inner city hospital. *J Am Soc Cytopathol*. 2016;5(3):145-53.
 47. 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(7):397-9.
 48. Baranoski AS, Tandon R, Weinberg J, Huang FF, Stier EA. Risk factors for abnormal anal cytology over time in HIV-

- infected women. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(2):107.
49. Padilla-España L, Repiso-Jiménez JB, 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(7):400-5.
 50. Wentzensen N, Follansbee S, Borgonovo S, Tokugawa D, Sahasrabudde VV., Chen J, et al. Analytic and clinical performance of cobas HPV testing in anal specimens from HIV-positive men who have sex with men. *J Clin Microbiol*. 2014;52(8):2892-7.
 51. Cajas-Monson LC, Ramamoorthy SL, Cosman BC. Expectant management of high-grade anal dysplasia in people with HIV: Long-term Data. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(12):1357-63.
 52. Esser S, Kreuter A, Oette M, Ginkelmaier A, Mosthaf F, Sautter-Bihl M-L, et al. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol. Ges*. 2015;13(12):1302-19.
 53. Jay N, Berry JM, Miaskowski C, Cohen M, Holly E, Darragh TM, et al. Colposcopic characteristics and Lugol's staining differentiate anal high-grade and low-grade squamous intraepithelial lesions during high resolution anoscopy. *Papillomavirus Res [Internet]*. 2015 [citado 21 feb 2020];1:101-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852115000105?via%3Dihub>
 54. Gimenez F, da Costa-e-Silva IT, Daumas A, de Araújo J, Medeiros SG, Ferreira L. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in hiv-positive patients. *Arq. Gastroenterol. [Internet]*. 2011 [citado 18 Mar 2020];48(2):136-145. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032011000200010&lng=en
 55. Camus M, Lesage AC, Fléjou JF, Hoyeau N, Atienza P, Etienney I. Which lesions should be biopsied during high-resolution anoscopy? prospective descriptive study of simple morphological criteria. *J Low Genit Tract Dis*. 2015;19(2):156-60.
 56. Crawshaw BP, Russ AJ, Stein SL, Reynolds HL, Marderstein EL, Delaney CP, et al. High-resolution anoscopy or expectant management for anal intraepithelial Neoplasia for the prevention of anal cancer: Is there really a difference? *Dis Colon Rectum*. 2015;58(1):53-9.
 57. Neukam K, Milanés Guisado Y, Fontillón M, Merino L, Sotomayor C, Espinosa N, et al. High-resolution anoscopy in HIV-infected men: Assessment of the learning curve and factors that improve the performance. *Papillomavirus Res [Internet]*. 2015 [citado 21 feb 2020];7:62-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852118301289?via%3Dihub>
 58. Arora R, Pandhi D, Mishra K, Bhattacharya SN, Yhome VA. Anal cytology and p16 immunostaining for screening anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men: A cross-sectional study. *Int J STD AIDS*. 2014;25(10):726-33.
 59. Albuquerque A, Rios E, Dias CC, Nathan M. p16 immunostaining in histological grading of anal squamous intraepithelial lesions: a systematic review and meta-analysis. *Mod Pathol*. 2018;31(7):1026-35.
 60. Clarke MA, Cheung LC, Lorey T, Hare B, Landy R, Tokugawa D, et al. Five-year prospective evaluation of cytology, HPV testing, and biomarkers for detection of anal precancer in HIV+ MSM. *Clin Infect Dis*. 2019;69(4):631.
 61. Lam JM, Hoch JS, Tinmouth J, Sano M, Raboud J, Salit IE. Cost-effectiveness of screening for anal precancers in HIV-positive men. *AIDS*. 2011;25(5):635-42.
 62. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, Darragh T, Lee JY, Van Zante A, et al. A Randomized Clinical Trial of Infrared Coagulation Ablation Versus Active Monitoring of Intra-anal High-grade Dysplasia in Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection: An

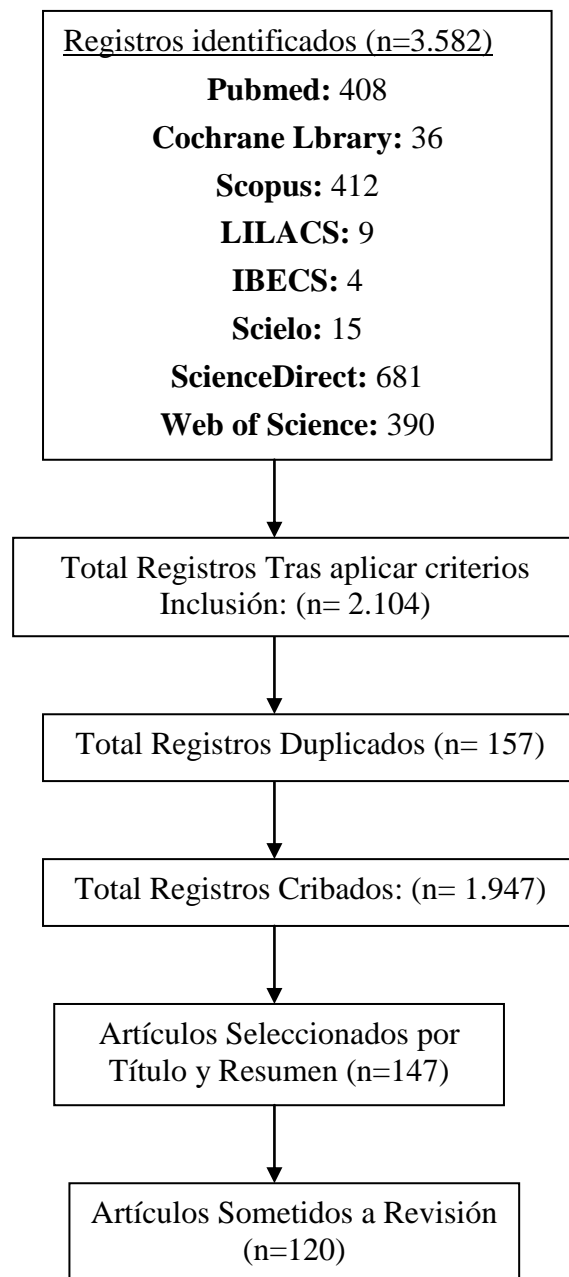
- AIDS Malignancy Consortium Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;68(7):1204-12.
63. Tomassi MJ, Abbas MA, Klaristenfeld DD. Expectant management surveillance for patients at risk for invasive squamous cell carcinoma of the anus: a large US healthcare system experience. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34:47-54.
 64. Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, Merli S, Cargnel A. Combined surgery and cidofovir is an effective treatment for genital warts in HIV-infected patients. *AIDS*. 2002;16(3):447-50.
 65. 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(7):420-6.
 66. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJM, Dijkgraaf MG, Prins JM. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):346-53.
 67. Grace C. Lee, Hiroko Kunitake, Holly Milch, Lieba R. Savitt, Caitlin Stafford, Liliana G. Bordeianou TDF. What is the risk of anal carcinoma in patients with anal intraepithelial neoplasia III? *Dis Colon Rectum*. 2018;61(12):1350-6.
 68. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: A ten-year experience. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(6):829-37.
 69. Gaisa MM, Liu Y, Deshmukh AA, Stone KL, Sigel KM. Electrocautery ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: Effectiveness and key factors associated with outcomes. *Cancer*. 2020;126(7):1470-9.
 70. Sirera G, Videla S, Piñol M, Coll J, García-Cuyás F, Vela S, et al. Long-term effectiveness of infrared coagulation for the treatment of anal intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 in HIV-infected men and women. *AIDS*. 2013;27(6):951-9.
 71. Marks DK, Goldstone SE. Electrocautery ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(3):259-65.
 72. Goldstone SE, Johnstone AA, Moshier EL. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. *Semin Colon Rectum*. 2014;57(3):316-23.
 73. Gaisa MM, Goldstone SE. Diagnosis and Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia and Condylomata. *Semin Colon Rectal Surg*. 2011;22(1):21-29.
 75. Welbourn H, Duthie G, Powell J, Moghissi K. Can photodynamic therapy be the preferred treatment option for anal intraepithelial neoplasia? Initial results of a pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2014;11(1):20-1.
 76. Johnstone AA, Silvera R, Goldstone SE. Targeted ablation of perianal high-grade dysplasia in men who have sex with men: An alternative to mapping and wide local excision. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(1):45-52.
 77. Nathan M, Hickey N, Mayuranathan L, Vowler SL, Singh N. Treatment of anal human papillomavirus-associated disease: A long term outcome study. *Int J STD AIDS*. 2008;19(7):445-9.
 78. Xu J, Xiang L, Chen J, He Q, Li Q, Li J, et al. The combination treatment using CO2 laser and photodynamic therapy for HIV seropositive men with intraanal warts. *Photodyn Ther*. 2013;10(2):186-93.
 79. Corral J, Parés D, García-Cuyás F, Revollo B, Videla S, Chamorro A, et al. Clinical results of infrared coagulation as a treatment of high-grade anal dysplasia: a systematic review. *Tech Coloproctol*. 2019;23(8):707-12
 80. Assoumou SA, Mayer KH, Panther L, Linas BP, Kim J. Cost-effectiveness of surveillance strategies after treatment for high-grade anal dysplasia in high-risk patients. *Sex Transm Dis*. 2013;40(4):298-

- 303.
81. Brady JT, Ko B, Stein SL. High-resolution anoscopy: Is it necessary in the management of anal epithelial neoplasia. *Semin Colon Rectal Surg.* 2017;28(2):102-5.
 82. Poynten IM, Tabrizi SN, Jin F, Templeton DJ, Machalek DA, Cornall A, et al. Vaccine-preventable anal human papillomavirus in Australian gay and bisexual men. *Papillomavirus Res.* 2017; 3:80-4.
 83. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1576-85.
 84. Deshmukh AA, Chiao EY, Das P, Cantor SB. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-negative men who have sex with men to prevent recurrent high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Vaccine.* 2014;32(51):6941-7.
 85. Deshmukh AA, Chhatwal J, Chiao EY, Nyitray AG, Das P, Cantor SB. Long-Term Outcomes of Adding HPV Vaccine to the Anal Intraepithelial Neoplasia Treatment Regimen in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *Clin Infect Dis.* 2015;61(10):1527-35.
 86. Office of AIDS Research Advisory Committee. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America: octubre 2019 [Internet]. United States; 2019 [citado 14 feb 2020] Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
 87. Hivguidelines.org: Screening for Anal Dysplasia and Cancer in Patients with HIV [Internet]. Baltimore: Clinical Guidelines Program in the JHU School of Medicine, Division of Infectious Diseases, on behalf of the NYSDOH AIDS Institute; 2000 [citado 16 feb 2020]. Disponible en: https://www.hivguidelines.org/hiv-care/anal-dysplasia-cancer/#tab_0.
 88. Moran B, Cunningham C, Singh T, Sagar P, Bradbury J, Geh I, et al. Association of Coloproctology of Great Britain & Ireland (ACPGBI): Guidelines for the Management of Cancer of the Colon, Rectum and Anus (2017) - Surgical Management. *Colorectal Dis.* 2017;19(1):18-36.
 89. Stewart DB, Gaertner WB, Glasgow SC, Herzig DO, Feingold D, Steele SR, et al. The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for anal squamous cell cancers (Revised 2018). *Dis Colon Rectum.* 2018;61(7):755-74.
 90. Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64:1-137.
 91. Machalek DA, Grulich AE, Hillman RJ, Jin F, Templeton DJ, Tabrizi SN, et al. The Study of the Prevention of Anal Cancer (SPANC): Design and methods of a three-year prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2013;13(1):946.
 92. Iribarren Díaz M, Ocampo Hermida A, González-Carreró Fojón J, Longueira Suárez R, Rivera Gallego A, Casal Núñez E, et al. Resultados preliminares de un programa de cribado del cáncer anal y sus precursores en hombres VIH que tienen sexo con hombres en Vigo-España. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109(4):242-9.
 93. Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;52(4):474-9.
 94. Burgos J, Curran A, Landolfi S, Navarro J, Tallada N, Guelar A, et al. The effectiveness of electrocautery ablation for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med.* 2016;17(7):524-31.
 95. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Stücker M, Altmeyer P, et al. Imiquimod leads to a decrease of

- human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. *J Invest Dermatol.* 2008;128(8):2078-83.
96. Richel O, Wieland U, de Vries HJ, Brockmeyer NH, van Noesel C, Potthoff A, et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1301-7.
97. Sendagorta E, Bernardino JI, Álvarez-Gallego M, Feíto M, Feltes R, Beato MJ, et al. Topical cidofovir to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected patients: A pilot clinical trial. *AIDS.* 2016;30(1):75-82.
98. Pastore RLO, Galperin MV, Presencia GJ, Svidler López L, Sidra GL, Mayo MC. Ablación de las neoplasias intraepiteliales escamosas anales de alto grado, precursoras del cáncer anal, con coagulación infrarroja. *Rev Argent Coloproct.* 2017;28(2):134-9.

8.- ANEXOS

Anexo 1:



Anexo 2:

Diagnóstico					
	Screening Poblacional	Screening en Grupos de Riesgo	Pruebas de Screening	Prueba Diagnóstica (Biopsia)	Seguimiento Si Resultados Normal
European AIDS Clinical Society	NO	MSM	DARE + H: Clínica + Citología Anal	AAR	Cada 1 a (VIH+) -3 a
New York State Department Of Health AIDS Institute	NO	♀ H: CIN o VIN ○ ♀ Condilomas Anogenitales ○ Convivientes con VIH≥ 35a MSM-VIH ≥ 35a	DARE + H: Clínica + Citología Anal (cualquier displasia = AAR)	AAR (AINII- marcaje p16)	Cada 1 a (VIH+) -3 a + Mujer y Citología Anal + = Hacer citología cervical
Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland	NO	MSM-VIH ♀ H: CIN o VIN	H: Clínica + Anoscopia Convencional	Anoscopia Convencional + Mapeo Anal (8-12 Biopsias)	VIH + AINI o II: 6 m AINI o II: 12 m + Mujer y Citología Anal + = Hacer citología cervical
American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)	NO	MSM-VIH MSM VIH ♀ H: CIN o VIN	DARE + H: Clínica + Citología Anal + Genotipado VPH-AR	Anoscopia/AAR (Lesiones borderline HSIL/LSIL marcaje p16)	Cada 1 a (VIH+) -3 a ○ AAR = AINI: 3-6m
Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR)	NO	MSM-VIH MSM ♀ H: CIN o VIN	DARE + H: Clínica + AAR +/- Citología Anal (cualquier displasia = AAR)	AAR (AINII- marcaje p16)	Cada 1 a (VIH+) -3 a
Center for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health and the VIH Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America	NO	VIH MSM ♀ H: CIN o VIN y VIH+ con condilomas anogenitales	DARE + H: Clínica + Anoscopia Tradicional +/- Citología Anal (cualquier displasia = AAR)	AAR	-
Guía Germano-Austríaca	NO	VIH ♀ H: CIN o VIN y VIH+ con condilomas anogenitales	DARE + H: Clínica + Citología Anal	Citología HSIL = AAR Citología ASCUS/LSIL = Seguimiento (3-6m)	Cada 1 a (VIH+) -3 a
Estudio SPANC	NO	MSM-VIH	DARE + H: Clínica + Citología Anal + Genotipado VPH-AR	AAR	6 m
Programa de Cribado del Hospital Universitario de Vigo	NO	MSM-VIH VIH ♀ H: CIN o VIN	DARE + H: Clínica + Citología Anal + Genotipado VPH-AR	AAR (todas HSIL marcaje p16)	1 a (VIH+) ○ AAR = LSIL: 6m

(86) European AIDS Clinical Society

(87) New York State Department Of Health AIDS Institute

(88) Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland

(89) American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)

(19) Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR)

(90) Center for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health and the VIH Medicine Association of the Infectious Disease Society of America

(52) Guía Germano-Austríaca

(91) Estudio SPANC

(92) Programa de Cribado del Hospital Universitario de Vigo

Anexo 3:

Tratamiento								
	Conservador	Imiquimod	5-FU	Cidofovir	Ác. Tricloroacético	T? Fotodinámica	Electrocauterización	CO2 Láser
European AIDS Clinical Society	NO	-	-	-	-	-	-	-
New York State Department Of Health AIDS Institute	Sí por baja tasa de progresión	Sí	Sí	NO	Sí	NO	GOLD STANDARD	NO
Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland	VIH con infección persistente VPH y AIN I-II (seguimiento expectante + revisión regular)	Alternativa GOLD: VIH con infección VPH persistente (provoca regresión de 2 grados + indetectable VPH 16)	NO	AIN vulva, vagina y perianal (se usa más en estudios de investigación que en la práctica)	NO	Resultados inciertos pero puede usarse VIH con HSIL	Alta Recurrencia + Morbilidad	Alta Recurrencia + Morbilidad
American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)	Casos seleccionados AIN I-II (seguimiento)	Sí	Sí	NO	Sí	Casos seleccionados LSIL y HSIL	GOLD STANDARD NAI	Sí
Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR)	NO (HSIL deben tratarse)	GOLD Lesiones Perianales VIH Asociado a Terpaia Ablativa	Sí pero de 2ª Línea	Poca Evidencia	GOLD Condilomas	NO	GOLD HSIL + Tratamiento Tópico	En estudio: Útil por poca profundidad penetración
Guía Germano-Austríaca	NO	Lesiones Perianales y condilomas	Sólo NIA multifocales generalizadas que no pueden ablacionarse	NO	Condilomas Genitales y Perianales	NO	GOLD STANDARD NAI	NO (peor respuesta en VIH)
Estudio SPANC	NO	-	-	-	-	-	-	-
Programa de Cribado del Hospital Universitario de Vigo	No	-	-	-	-	-	GOLD STANDARD NAI	-

Tratamiento				Seguimiento tras Tto
	Coag. Infrarroja	Radiofrecuencia	Excisión Local	
European AIDS Clinical Society	-	-	-	Cada 6 m
New York State Department Of Health AIDS Institute	Único que ha probado su eficacia (GOLD)	-	Sí	Cada 6 m (AAR ++ citología anal)
Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland	NO (Crioterapia)	NO	Lesiones sintomáticas en <30% circunferencia anal + Mapeo Anal (8-12 biopsias) para saber extensión AIN III	Cada 6 m (pero seguimiento prolongado ya que hay recurrencias hasta 9 a después)
American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)	GOLD VIH	No	No (elevada tasa recurrencia)	Cada 3 -6 m
Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR)	No disponible en Europa	-	Sólo AIN bien delimitadas y aislados ocupen <30% circunferencia anal	Cada 4m los 3 primeros años y 6 m los 2 años siguientes
Guía Germano-Austríaca	NO aprobada en Europa	NO	Sólo AIN bien delimitadas y aislados en 1 zona o 2 cuadrantes de circunferencia anal	Cada 3 - 6 m (hasta 3 resultados - = pasará a 1a)
Estudio SPANC	-	-	-	Cada 6 m
Programa de Cribado del Hospital Universitario de Vigo	No disponible en Europa	-	-	1ª Cada 3 m y después cada 6 m

Anexo 4:

	Vigilancia / Seguimiento					Seguimiento tras Tto
	Examen Clínico	DARE	Citología	Anoscopia	Vacunación	
European AIDS Clinical Society	Sí	Obligado	Obligado	Si citología alterada	VIH hasta 26 años y hasta 40 años si son MSM	Cada 6 m
New York State Department Of Health AIDS Institute	Sí	Obligado	Puede	Obligada con/sin citología	Profilaxis 1ª + Pacientes VIH con edad entre 25-45 años	Cada 6 m (AAR +- citología anal)
Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland	Sí	Obligado	NO	AINI-II: 12 m VIH: 6m	NO	Cada 6 m (pero prolongado por recurrencias hasta 9 a después) y AINI-II: NO tratamiento
American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS)	Sí	Obligado	NO	Anoscopia Tradicional	Profilaxis 1ª en ≤ 26 años	Cada 3-6 m
Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR)	Sí	Obligado	Obligado	Obligado	Profilaxis 1ª desde 2017	Cada 4m los 3 primeros años y 6 m los 2 años siguientes
Guía Germano-Austríaca	Sí	Obligado (junto a palpación ganglios inguinales)	Obligado	Si citología alterada	Profilaxis 1ª en niños y No Profilaxis 2ª en pacientes de Riesgo.	Cada 3 - 6 m (hasta 3 resultados - = pasará a 1 a)
Estudio SPANC	Sí	Obligado	Obligado (+ genotipado VPH-AR)	Si precisa	-	Cada 6 m
Programa de Cribado del Hospital Universitario de Vigo	Sí	Obligado	Obligado (+ genotipado VPH-AR)	Si precisa	-	1ª Cada 3 m y después cada 6 m

Anexo 5:

TRATAMIENTO TÓPICO								
Artículo	Técnica Estudio	Población Estudiada	Tamaño Muestral	Zona Estudiada	Aplicación	Eficacia	Recurrencia - Tiempo Aparición	Efectos Secundarios
Singh et al.	TCA	MSM VIH+ y VIH-	54	≥1 Lesión HSIL	De 2-4 aplicaciones (Mejor Resp: ≤2 lesiones HSIL)	Respuesta Completa: 73% de LSIL 64% HSIL	A los 6m: 72% pacientes mantuvieron la regresión completa (mejor regresión si sólo 1 lesión)	Sólo el 5%: Dolor y Disconfort Local + 1 Paciente exacerbó Psoriasis
Burgos et al.	TCA ó ECA	MSM VIH+	170	52% HSIL con > 2 octantes anales afectos + 30% Multifocal	2-4 Aplicaciones TCA ó 1 sesión ECA	Respuesta Completa: 61% de TCA 33,5% de ECA y Respuesta Parcial: 23% de TCA 28% de ECA	A los 6m: 6,4% en TCA 3,7% en ECA A los 12m: 28% en TCA 15% en ECA	80% Tolerancia Buena. No efectos graves. Principales: Sangrado: 5,5% de TCA 21% de ECA Picor: 14,5 de TCA 2,2% de ECA
Crason et al.	TCA	Hombres VIH+	72	HSIL individuales extendidas ≤25% circunferencia anal y colectivamente ≤50% circunferencia	60% Resueltos con 1-2 aplicaciones (máx. 4)	79% Regresaron: 87% a Epitelio Normal y 13% a LSIL	A los 3-6 meses: 15% Recidivaron y 32% Tuvieron HSIL nuevas	No informa
Kreuter et al.	IMI	MSM-VIH+	19	Condilomas Anales	Tópico o Supositorio	Respuesta Completa: 84% Parcial: 16%	A los 4m: 26% de Recurrencia A los 6m: 58% de Recurrencia	No informa
Fox et al.	IMI vs Placebo	MSM-VIH+ (28) vs Placebo (25)	53	HSIL intranal (No referencia)	No específica	14% Resp. Completa 29% Resp. Parcial vs 4% Placebos resol. Espontánea	A los 36 m: 61% ausencia HSIL y 50% de los LSIL ó ausencia tuvieron HSIL	No informa
Richel et al.	IMI vs 5-FU vs ECA	MSM-VIH+	246	15-20% Les. Perianales y 93-98% Intraanales (46-60% Multifocales)	16 sem con IMI (2 v/sem) vs 16 sem FLU (2v/sem) vs ECA mensual (4m)	Respuesta al mes: IMI: 24%; FU: 17%; ECA: 39%; Por intención de uso: ECA > FU pero NO respecto a IMI Respuesta Perianal: IMI: 91%; FU: 57%; ECA: 43%	A los 6m/12m/18m: IMI: 19%/147%/171%; FU: 38%/150%/158%; ECA: 14%/143%/168%	Efectos Leves (+frecuente): 91% IMI (Dolor + Fatiga) 92% FU (50% con Urg. Defecatoria) 93% ECA (Sangrado) Efectos Secundarios Graves: 43% IMI / 27% FU / 18% ECA
Richel et al.	5-FU	MSM-VIH+	46	74% con HSIL; 76% Multifocal y 24% Unifocal	Habitual	57% Respondieron: Completa: 39%; Parcial: 17%; No diferencias significativas entre uni- o multifocal	A los 6m: En los de Resp. Completa: 50%; Parcial: 38%; Desapareció y 25% progresó a LSIL	85% Tuvieron Efectos Adversos: 48% Sint. Mod-Severos (dolor, urgencia defecatoria y proctitis) y 37% Sint. Leves (irritación)
Sendagorta et al.	Cidofovir	VIH+	17	94% Multifocal	3 v/sem (4 sem)	Respuesta Completa: 62,5% Parcial: 6,5%	A los 6m: 13%	81% Disconfort (picor y dolor local) 37% Sangrados leves
Orlando et al.	Cidofovir	VIH+	74	Condilomas Anales (perianal, vulvar, periné o pene)	Escisión (Cx) + ECA vs Cidofovir vs Combi (Cx + ECA + Cidofovir)	Cx: 93% vs Cidofovir: 76% vs Combi: 100%	A los 6m: Cx: 74% vs Cidofovir: 35% vs Combi: 28%	No informa

- (93) Singh et al.
 (94) Burgos et al.
 (65) Crason et al.
 (95) Kreuter et al.
 (20) Fox et al.
 (66) Richel et al.
 (96) Richel et al.
 (97) Sendagorta et al.
 (64) Orlando et al.

TCA: Ácido Tricloroacético
 ECA: Electrocauterización
 IMI: Imiquimod
 5-FU: 5-Fluoracilo
 Cx: Cirugía

Anexo 6:

TRATAMIENTO ABLATIVO								
Artículo	Técnica Estudio	Población Estudiada	Tamaño Muestral	Zona Estudiada	Aplicación	Eficacia	Recurrencia - Tiempo Aparición	Efectos Secundarios
Burgos et al.	ECA	MSM VIH+	108	≥1 Lesión HSIL Intraanal sólo	Cada 4-6 sem con un mínimo 2 y más 4 sesiones	Respuesta Completa: 23,9% Respuesta Parcial: 24,8% Persistencia: 51%	A los 12 m: 27,6% A los 24 m: 48,3% NO SCC	42,5%: Dolor leve controlado con analgésicos suaves 15,7%: Sangrado limitado 2,5% Infección local
Pineda et al.	IRC y/o TCA	Hombres y Mujeres (74% VIH+)	246	42% HSIL intraanal 57% Intra y Extraanal (19% limitada y el 68% Extensa)	-	Respuesta Completa: 78%	Seguimiento medio 41m: 21,5% Recurrencia 0,5% SCC	4% Complicaciones: El 67% en forma fisuras/estenosis anal
Marks et al.	ECA	MSM VIH+ MSM VIH-	232	HSIL intranal	ECA cada 3 m	Después de 1 Tto (3m): 85% MSM y 75% MSM-VIH+ Al 3er Tto: 100% MSM y 44% MSM-VIH+	Después de 1 Tto (3m): 53% MSM y 61% MSM-VIH+ Al 3er Tto: 37% MSM y 50% MSM-VIH- 0,4% SCC	Dolores leves resueltos con analgésicos suaves
Gaisa et al.	ECA	88% MSM 12% Mujeres	330	51% HSIL única y resto 2-6 lesiones HSIL (Se desconoce intra o extraanal)	ECA a los 3-6-12 m	Tras 1 Tto: 62% libres HSIL y a los 32m: 47%	A los 12 m: 50% A los 36m: 68% NO SCC	No informa
Johnstone et al.	Láser CO ₂	MSM-VIH+ MSM-VIH-	81	HSIL Perianal (16,5% VIH+ y 5,1% VIH-) Resto Intraanal	-	A los 8m: 90%	A los 1 / 3 / 5 a: 38% / 59% / 68% 4% SCC	No informa
Nathan et al.	Láser Diodo	60% MSM 46% VIH +	181	LSIL (45%) y HSIL intraanales 51% Multifocales	Durante 10-90 min dependiendo extensión lesión + Profilaxis Atb	A los 12 m: 63%	No informa	Dolor local
Goldstone et al.	Láser CO ₂ ó IRC y/o ECA	MSM-VIH+ MSM-VIH-	727	Láser en: Condilomas ≥ 50% Circunf. Anal IRC + ECA: HSIL intraanal	Láser 1 aplicación y ECA 2 sesiones	Del 73-84% sin cambiar en ablaciones repetidas	A 1a: MSM-VIH+: 53% y MSM: 49% A los 3a: MSM-VIH+: 77% y MSM: 66% 0,7% SCC	No informa
Allison et al.	TFD	Con Cáncer Anal y fracaso tto	6	SCC	Infusión iv Photofovir e iluminación a 48h.	A los 3 v 4m: 100% sin lesión	No informa	No informa
Van der Snoek et al.	TFD	MSM-VIH+	15	HSIL Intraanal (80%) y Perianal (20%)	Infusión mTHPC iv e iluminación a 48h.	Respuesta Completa: 28% Resp. Parcial: 16%	A los 8m: 64%	Dolor intenso y sangrado rectal 7% Estenosis anal
Xu et al.	Láser CO ₂ vs Láser + TFD	MSM-VIH+	59	Condilomas Anales	Aplicación Láser y después TFD en intervalo 2 sem	Monoterapia (6m): 28% Combinada (6m): 70%	A los 6m: Monoterapia: 72% Combinada: 29%	80% Sensación quemazón, dolor y sangrado leve
Welbourne et al.	TFD	No especifica	10	HSIL (no especifica)	Tópica	Respuesta Completa: 60% Resp. Parcial: 30%	A los 20m: 50%	Sólo 1 paciente tuvo molestias significativas
Goldstone et al.	RFA	VIH -	21	HSIL intranal ≤ 50% circunferencia	Hemicircunferencial	A los 3m: 90,5% A los 9m: 76,2%	Al Año: 48%	100% Hemorragias con defecación (57% leves y 33% moderadas) 19% Incontinencia
Pastore et al.	IC	MSM-VIH+ MSM-VIH-	14	21% HSIL perianal y 79% intraanal (Todos unifocal)	Pulsos cada 1,2 seg	A los 3-6m: 93%	A los 3-6m: 14,3%	21% Sangrados leves
Goldstone et al.	IC	MSM-VIH+ MSM-VIH-	96	HSIL Intraanal	No especifica	Al año: MSM-VIH+ 67% y MSM: 80% Última visita: MSM-VIH+ 82% y MSM: 90%	Al año: MSM-VIH+ 61% y MSM: 38% Última visita: MSM-VIH+ 49% y MSM: 28%	Dolor anal leve-moderado
Sirera et al.	IC	VIH+	56	99% HSIL intraanales unifocales y Sin condilomas	Pulsos cada 1,5 seg	A los 25m: 87,5%	A los 12m: 13% NO SCC	13% Dolor anal moderado y 5% Sangrado moderado
Weis et al.	IC	VIH+ vs Grupo Control (42 pacientes)	124	HSIL o Condilomas	Pulsos cada 1,6 seg	Tras tto: 75% libre de HSIL y al 1,8a seguimiento: 85%	A los 1.8 a: 26% (el 80% eran LSIL) NO SCC	No informa

(94) Burgos et al.
(68) Pineda et al.
(71) Marks et al.
(69) Gaisa et al.
(76) Johnstone et al.
(77) Nathan et al.
(72) Goldstone et al.
(74) Allison et al.
(25) Van der Snoek et al.

(78) Xu et al.
(75) Welbourn et al.
(23) Goldstone et al.
(98) Pastore et al.
(73) Goldstone et al.
(70) Sirera et al.
(24) Weis

ECA: Electrocauterización
IRC o IC: Coagulación infrarroja
RFA: Radiofrecuencia Ablativa
TFD: Terapia Fotodinámica
SCC: Cáncer escamoso anal