



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**PREVALENCIA DE CITOLOGÍA ANAL ANORMAL E INFECCIÓN POR VPH
EN LA ZONA DE TRANSFORMACIÓN ANAL A MUJERES ENTRE LOS 30 Y
65 AÑOS CON DISPLASIA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR (BOGOTÁ –
COLOMBIA)**

**CRISTHIAM DAVID SÁNCHEZ CORREDOR
MÓNICA GUERRERO MACHADO**

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Bogotá, Colombia
2018

**PREVALENCIA DE CITOLOGÍA ANAL ANORMAL E INFECCIÓN POR VPH
EN LA ZONA DE TRANSFORMACIÓN ANAL A MUJERES ENTRE LOS 30 Y
65 AÑOS CON DISPLASIA DEL TRACTO GENITAL INFERIOR (BOGOTÁ –
COLOMBIA)**

**CRISTHIAM DAVID SÁNCHEZ CORREDOR
MÓNICA GUERRERO MACHADO**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialistas en Obstetricia y Ginecología

Director:

Doctora Luz Amparo Díaz Cruz

Codirectores:

Doctor Jorge Andrés Rubio Romero

Doctora Edith Ángel Müller

Grupo de Investigación:

Salud Sexual y Reproductiva

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología

Bogotá, Colombia

2018

*Aquellos que tienen el privilegio de saber
tienen la obligación de actuar*

Albert Einstein

*Antes de convencer al intelecto es
imprescindible tocar y predisponer al
corazón*

B. Pascal

Agradecimientos

Agradecemos a la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia de Subred Integrada de Servicios de Salud NORTE E.S.E por su apoyo incondicional, al Doctor Jairo Amaya Guío por su direccionamiento y acompañamiento, a nuestros compañeros Residentes de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Nacional de Colombia quienes participaron en la búsqueda activa de pacientes y toma de muestras, a nuestros asesores metodológicos y directores de proyecto, y especialmente a Paola Gutiérrez, quien sin su gestión, este trabajo no hubiese sido posible.

Resumen

Objetivo: Establecer la prevalencia de citología anal anormal e infección por VPH-AR en pacientes con diagnóstico de displasia cervical.

Materiales y métodos: Pacientes entre 30 – 65 años con reporte de displasia cervical (LEI-BG/LAI-AG) confirmado por biopsia que cumplieran criterios de inclusión, que asistían a dos unidades de Patología Cervical y Colposcopia en la ciudad de Bogotá, en el período comprendido entre diciembre de 2017 y septiembre de 2018. Las pacientes participantes fueron informadas respecto al procedimiento para toma de muestra de zona de transformación anal y posterior procesamiento de citología anal y PCR (COBAS 4800) para identificación de serotipos de VPH-AR (16, 18, Otros)

Resultados: Se reclutaron 81 pacientes de las cuales, 2 (2,46%) presentaron citología anal anormal (ASCUS) y 29 (35,8%) presentaron una PCR para VPH positiva, sólo una paciente presentó ambas pruebas alteradas por lo que fue direccionada para valoración por coloproctología para realización de anoscopia de alta resolución. Dentro del grupo de pacientes que presentaron prueba de VPH positiva, se encontró una mayor prevalencia de otros serotipos diferentes a 16 y 18 (65,5%). No se encontró mayor riesgo de infección anal por VPH según el grado de displasia cervical (OR 0.80 IC95% 0,32 – 1,99), historia de relaciones sexuales anales (OR 2,12 IC95% 0,80 – 5,58) o consumo de cigarrillo (OR: 0.80 IC95% 0,25 – 2,53).

Conclusiones: La prevalencia de citología anal anormal y de infección por VPH anal en un grupo de pacientes bogotanas es similar con respecto a lo reportado en otros grupos poblacionales.

Palabras clave: (VPH, NIA, displasia Cervical)

Abstract

Objective: To establish the prevalence of abnormal anal cytology and infection by HPV-AR in patients with diagnosis of cervical dysplasia

Materials and methods: Patients between 30 and 65 years of age with a report of cervical dysplasia (LEI-BG / LAI-AG) confirmed by biopsy, who met inclusion criteria and were attended at two Cervical Pathology Units in Bogotá, from December 2017 to September 2018. The participating patients were informed about the procedure for sampling the anal transformation zone for liquid-based transport and subsequent processing of anal cytology and PCR (COBAS 4800) for identification of serotypes of HPV-AR (16, 18, Others)

Results: 81 patients were recruited, of which 2 (2.46%) had abnormal anal cytology (ASCUS) and 29 (35.8%) presented a PCR for positive HPV, only one patient presented both tests positive and was directed for assessment by coloproctology service for high resolution anoscopy. Within the group of patients who presented positive HPV tests, a higher prevalence of other serotypes different to 16 and 18 was found (65.5%). it was found that there is no greater risk of presenting anal infection by HPV regard of grade of cervical dysplasia (OR 0.80 IC95% 0,32 – 1,99), history of anal intercourse (OR 2,12 (IC95% 0,80 – 5,58) or cigarette smoking, (OR: 0.80 IC95% 0,25 – 2,53)

Conclusions: The prevalence of abnormal anal cytology and anal HPV infection in a group of Bogota patients is similar to that reported in other population groups

Keywords: (HPV infection, AIN, cervical dysplasia)

Contenido

	Pág.
Resumen.....	V
Lista de tablas	VIII
Lista de abreviaturas	IX
Introducción.....	1
Objetivos	9
Metodología	10
Resultados	15
Discusión	23
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26

Lista de tablas

Tabla 1: Tabla de variables

Tabla 2: Datos sociodemográficos de la población

Tabla 3: Resultados Citología Anal y VPH

Tabla 4: Citología anal y biopsia cervical

Tabla 5: Estudio de sensibilidad considerando citologías insatisfactorias como negativas

Tabla 6: Estudio de sensibilidad considerando citologías insatisfactorias positivas

Tabla 7: VPH anal y biopsia cervical

Tabla 8: VPH anal y relaciones sexuales anales

Tabla 9: Correlación tabaquismo y prueba de VPH

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
<ul style="list-style-type: none">• VPH	<ul style="list-style-type: none">• Virus de Papiloma Humano
<ul style="list-style-type: none">• VPH AR	<ul style="list-style-type: none">• Virus de Papiloma Humano de Alto Riesgo
<ul style="list-style-type: none">• LEI BG	<ul style="list-style-type: none">• Lesión intraepitelial de bajo grado
<ul style="list-style-type: none">• LEI AG	<ul style="list-style-type: none">• Lesión intraepitelial de alto grado
<ul style="list-style-type: none">• ASCUS	<ul style="list-style-type: none">• Alteración de células escamosas de origen indeterminado
<ul style="list-style-type: none">• NIC	<ul style="list-style-type: none">• Neoplasia intraepitelial cervical
<ul style="list-style-type: none">• VAIN	<ul style="list-style-type: none">• Neoplasia Intraepitelial Vaginal
<ul style="list-style-type: none">• VIN	<ul style="list-style-type: none">• Neoplasia intraepitelial vulvar
<ul style="list-style-type: none">• AIN	<ul style="list-style-type: none">• Neoplasia intraepitelial anal
<ul style="list-style-type: none">• EAPB	<ul style="list-style-type: none">• Empresa Administradora de Plan de Beneficios en Salud
<ul style="list-style-type: none">• VIH	<ul style="list-style-type: none">• Virus de inmunodeficiencia humana
<ul style="list-style-type: none">• PCR	<ul style="list-style-type: none">• Proteína C reactiva
<ul style="list-style-type: none">• ITS	<ul style="list-style-type: none">• Infecciones de transmisión sexual

1.Introducción

La incidencia de cáncer anal ha aumentado en las últimas décadas a un ritmo de 2.2% por año. En Estados Unidos, se presentan 7000 casos al año con una incidencia de 2 por cada 100.000 habitantes con una supervivencia a 5 años del 65.7% (1,2). Este incremento se ha visto asociado a un crecimiento de las poblaciones en riesgo, entre ellas las mujeres infectadas con VPH (serotipos de alto riesgo) quienes posteriormente desarrollan displasia del tracto genital inferior, específicamente en pacientes con neoplasia intracervical (NIC) o cáncer de cérvix se ha visto un mayor riesgo de desarrollar neoplasia anal intraepitelial e incluso en seguimientos a largo plazo carcinoma escamocelular de ano.(4,5)

Los estudios epidemiológicos del carcinoma escamocelular anal han identificado como los principales factores de riesgo para la progresión de lesiones precursoras, la infección por VIH, el estado de inmunosupresión, el tabaquismo y últimamente el antecedente de displasia del tracto genital inferior mediada por la infección por VPH, especialmente serotipos de alto riesgo para el desarrollo de lesiones neoplásicas (VPH AR) (6). Este último grupo de pacientes han captado la atención de varios autores con el fin de establecer una relación directa entre la displasia genital (NIC, VAIN ,VIN) y anal (AIN) (14). Stier et al, confirmaron una prevalencia de VPH de alto riesgo del 16-35% en la zona de transformación anal en pacientes VIH negativas. En pacientes con antecedente de displasia genital la prevalencia de VPH de alto riesgo anal fue del 23 – 83%, considerablemente más alta en

comparación con las pacientes que no tenían diagnóstico de displasia genital, en cuyo caso la prevalencia de VPH anal fue del 5 – 22 %.(15, 8)

Entre el 70 y el 80% de las lesiones precursoras de cáncer anal son identificadas en la zona de transición anal. Al derivarse de una región de alto recambio celular se ha planteado la hipótesis de que se genere por un mecanismo fisiopatológico similar al del cáncer cervical (9), (10). Alemany et al, realizaron un estudio multicéntrico evaluando la prevalencia de VPH de alto riesgo en pacientes diagnosticados con AIN 2/3 y carcinoma escamocelular de ano, encontrando en el primer escenario una prevalencia del 95 % (IC 95% 85.1 – 99.4%) y en el segundo una prevalencia del 88% (IC 95% 85.1% - 91%), encontrándose en ambos casos el serotipo 16 como el más prevalente (75.4% y 80.7% respectivamente) seguido del serotipo 18 (3.6%) (12). Las células blanco del VPH presentan un patrón predecible de transformación que se acompaña de atipia celular y anormalidades moleculares. En su conjunto pueden llevar al desarrollo de lesiones precursoras (neoplasia intraepitelial) que histológicamente se clasifican en AIN I (Bajo grado) y AIN II y AIN III (Alto grado) según el compromiso del epitelio escamocelular. El riesgo estimado de progresión de la neoplasia intraepitelial anal de alto grado a carcinoma diseminado es de 10% a 5 años. (1) (11)

Dado que la citología cervicovaginal ha mostrado óptimos resultados en la detección de estadios tempranos de cáncer cervical en los últimos 40 años, la tamización del cáncer anal con citología en grupos vulnerables podría ser promisorio dado de que el canal anal también presenta una zona de transformación (unión escamocolumnar) susceptible de ser modificada por la infección persistente por VPH.

Este es un estudio descriptivo que busca determinar la prevalencia de citología anal anormal e infección por VPH en pacientes con displasia cervical mediante la captación y toma de citología y muestra para PCR de VPH anal, desarrollado en la

unidad de Patología Cervical y Colposcopia de la Subred Integrada de Servicios de Salud NORTE E.S.E. y CAFAM IPS de Bogotá Colombia en el período comprendido entre diciembre de 2017 y septiembre de 2018.

2. Definición del problema

El diagnóstico histológico de la neoplasia intraepitelial anal se define como una proliferación escamosa displásica que involucra la piel perianal y el canal anal incluyendo la zona de transición. Estas lesiones se pueden clasificar de forma similar a la displasia intraepitelial cervical: (16)

- **NIA I:** Se caracteriza por una proliferación de células escamosas displásicas que se limitan al tercio inferior de la capa de tejido epitelial escamoso anal.
- **NIA II:** Se caracteriza por una proliferación de células escamosas displásicas que comprometen los dos tercios inferiores del tejido epitelial escamoso anal.
- **NIA III:** Se caracteriza por la proliferación de células escamosas displásicas que comprometen en su totalidad el grosor del tejido epitelial, presenta constante actividad mitótica y no es posible observar un proceso de maduración citoplasmática.

2.1. Cuadro clínico

En un principio esta patología puede ser asintomática hasta llegar a estadios avanzados donde es evidente. Según Goodman et al, una vez establecida la infección por VPH, esta puede tomar dos cursos diferentes: la primera constituye un estado transitorio en el cual el virus se replica de forma autolimitada, mientras en la segunda, la replicación se da de forma activa, la cual constituye el estado de portador persistente y que se relaciona con el desarrollo de lesiones precursoras

de carcinoma escamocelular. En este orden de ideas el uso de la citología anal para la detección temprana puede reportar hallazgos como negativos, ASCUS (atipia de células escamosas de significado incierto), ASIL-L (Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) o ASIL-H (Lesión intraepitelial escamosa de alto grado). En los casos que se reporta lesión ya sea de alto o bajo grado, los pacientes son llevados a anoscopia de alta resolución y biopsia donde el estudio histopatológico podría reportar AIN I, II y III (neoplasia intraepitelial anal) (13). Se considera que las lesiones confirmadas de bajo grado (ASIL-L, AIN-L) no son precursoras de carcinoma escamo celular por lo que se consideran pacientes candidatas a seguimiento periódico, mientras las pacientes con lesiones de alto grado (ASIL – H, AIN-H) son candidatas a manejo escisional conservador con el fin de disminuir la tasa de recurrencia sin generar disfunción defecatoria (14).

2.2. Diagnóstico:

Una vez establecida la relación entre displasia anal y la infección por VPH, al igual que en otros escenarios, se han desarrollado pruebas diagnósticas entre las que se encuentran (16):

2.2.1. Examen digital anorrectal: La presencia de AIN normalmente es asintomática y el diagnóstico puede realizarse forma incidental producto de la evaluación histológica de piezas quirúrgicas. Clínicamente, aunque con poca frecuencia, los pacientes pueden manifestar prurito anal persistente o sangrado intermitente, quienes a la inspección clínica pueden presentar lesiones eritematosas, pigmentadas o fisuradas a nivel perianal, en caso de documentarse lesiones ulceradas la recomendación es el estudio histopatológico por biopsia. Dado el curso natural de la infección este procedimiento no se recomienda de forma rutinaria para la detección de lesiones precursoras de carcinoma escamocelular de ano.

2.2.2. Citología Anal: Es la prueba más utilizada en la actualidad. Técnicamente la muestra debe ser tomada 3 – 5 cm más allá del esfínter anal externo mediante la inserción de un hisopo, se rota y se retira suavemente, posteriormente la muestra obtenida puede ser fijada en lámina o solución líquida. Los hallazgos obtenidos son clasificados por el patólogo, según el sistema Bethesda de acuerdo a la versión actualizada en el año 2014 (15).

Las primeras publicaciones acerca de la tamización de la displasia anal con citología provienen del Hospital St Mark's de Londres, donde sus investigadores evidenciaron una sensibilidad del 47% en pacientes VIH negativos a la primera visita y del 50% en la segunda confirmada con biopsia. (11)

Araín et al, mediante la revisión de placas de citología tomadas en base líquida comparadas con el estudio histopatológico identificaron que la citología anal presenta una alta sensibilidad (98%) para el diagnóstico de lesiones de bajo grado, sin embargo presenta una baja especificidad (50%) para la predicción de la severidad de la lesión en el estudio histopatológico (12)

En Latinoamérica, estudios realizados en pacientes argentinas en 2015 evidenciaron un hallazgo de 40% de citologías anales anormales en mujeres con displasia cervical o VPH confirmado. Por otra parte, en Brasil, Nobre et al, demostraron una asociación significativa entre lesión intraepitelial escamosa del tracto genital (incluyendo cérvix, vulva y vagina) y lesión escamosa intraepitelial anal, concluyendo que mujeres con diagnóstico de displasia del tracto genital tiene mayor riesgo de obtener un resultado de citología anal anormal (PR = 2.46; p = 0.03) (18,19).

En cuanto a la prevalencia de citología anal anormal la revisión de la literatura aporta estudios como el realizado en el 2006, en la ciudad de Medellín, Colombia, un estudio de prevalencia de citología anal anormal. Se evaluaron 91 pacientes con VIH, encontrando un 45% de resultados positivos, 62.5% de los cuales se reportó como ASCUS, 17.5% como LSIL y 10% como HSIL. (41)

El objetivo de la citología anal es identificar pacientes de alto riesgo, con displasia anal, que se podría beneficiar de una evaluación más activa mediante anoscopia de alta resolución y biopsia anal, permitiendo un diagnóstico y tratamiento oportunos. Diferentes estudios han evaluado la costo-efectividad de la citología anal como estrategia diagnóstica para displasia anal (20). Bregar et al, evaluó la prevalencia de citología anal anormal en mujeres con antecedente de displasia genital comparado con mujeres con antecedente de malignidad, encontrando que en ambos grupos el hallazgo de citología anormal correspondía al 12.5% de los casos. Por otra parte el rendimiento diagnóstico de la citología anal ha demostrado adecuada sensibilidad (84%) para el diagnóstico de lesiones de alto grado, mientras disminuye en el diagnóstico de lesiones de bajo grado (66%), en ambos casos con una especificidad cercana al 93% en mujeres con displasia cervical que fueron llevadas a citología anal, tipificación de VPH, anoscopia y biopsia (21, 22).

2.2.3. Test de VPH: En las poblaciones de alto riesgo el test de VPH ha mostrado ser importante y clínicamente útil en conjunto con la citología en pacientes HIV negativos dado su valor predictivo negativo. En otras palabras, en pacientes que no presentan infección por serotipos oncogénicos el riesgo de displasia es muy bajo, por lo cual un resultado negativo de este test podría evitar la realización de anoscopia de alta resolución (23). En pacientes sin diagnóstico de HSIL, la tipificación de serotipos 16/18 fue el único predictor para el desarrollo de lesiones de alto grado a 12 meses.

Sehnal et al, demostraron que en pacientes con historia de displasia cervical (NIC II o más) el riesgo de infección anal fue casi 5 veces mayor en pacientes con infección cervical por VPH, comparadas con pacientes sin infección cervical. En dicho estudio, el contacto anal fue el único factor predisponente para el desarrollo de la infección de forma simultánea.

Una revisión sistemática publicada en el Journal Internacional de Cancerología en 2009 reportó una prevalencia de PCR positiva para VPH en ano de 71% en casos de cáncer anal invasivo, 91% en pacientes con HSIL y 88% para LSIL. Para el caso de VPH 16/18 la prevalencia de PCR positiva fue de 72% para cáncer anal invasivo, 69% para HSIL y 27% para LSIL. Al evaluar los resultados por sexo, se encontró una prevalencia de PCR positiva para VPH de 86.5% en mujeres con cáncer invasivo de ano vs 76.7% para los hombres; para el caso de VPH 16 en pacientes con HSIL 68,4% vs 59.3% respectivamente, en cuanto a VPH 18 la relación fue similar 7% vs 7.1% (32).

Como se ha mencionado el cáncer anal comparte características patológicas similares al cáncer cervical, se ha evidenciado un mayor riesgo de lesiones neoplásicas del ano asociadas a VPH en mujeres con lesiones cervicales (displasia de bajo y alto grado), estas lesiones son susceptibles de un diagnóstico y tratamiento precoz, no obstante el valor del tamizaje para lesiones precursoras de cáncer anal no está totalmente establecido para la población colombiana y mucho menos en el grupo de mujeres con displasia del tracto genital inferior. Las recomendaciones actuales se basan en la evidencia de estudios epidemiológicos, no en ensayos clínicos aleatorizados formales. (33)

Existe evidencia epidemiológica fuerte de que dicha asociación entre lesiones intraepiteliales escamosas del tracto genital inferior y el cáncer anal existe por encima de la población general lo que sugiere que estas pacientes deben ser objeto

de programas fundamentados de prevención y pesquisa sin embargo esto no ha sido sistemáticamente definido.

Actualmente no existen guías o protocolos nacionales que determinen la tamización para la prevención del cáncer anal en pacientes VIH negativas. Diferentes estudios en pacientes de alto riesgo han demostrado que la tamización de displasia anal es costo-efectivo. (41)

Es por esto que surge la necesidad de realizar un estudio de prevalencia local de citología anal y prueba de VPH anormal como punto de partida para posteriormente ejecutar un estudio de prueba diagnóstica que nos permita tener fundamentos sólidos para dar direccionamientos en cuanto a la detección temprana de esta patología.

3. Objetivos

Objetivo Principal

- Determinar la prevalencia de citología anal anormal (ASCUS o superior) e infección por VPH AR anal en pacientes con displasia cervical confirmada.

Objetivos Secundarios

- Caracterizar la población de pacientes incluidas en el estudio.
- Determinar la frecuencia de citología anal anormal en la zona de transformación anal.
- Determinar la frecuencia de VPH AR positivo en la zona de transformación anal.
- Identificar asociaciones con respecto a los factores de riesgo descritos en la literatura

4. Metodología

Diseño de estudio: Este es un estudio descriptivo de prevalencia realizado en la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia de la Subred Integrada de Servicios de Salud NORTE E.S.E. y CAFAM IPS, Bogotá Colombia, en el período comprendido entre diciembre de 2017 y septiembre de 2018.

Criterios de inclusión: Se incluyeron mujeres entre 30 y 65 años de edad con diagnóstico de displasia cervical de cualquier grado confirmada por biopsia en los tres meses previos, que asistían para la valoración y seguimiento en la unidad de colposcopia. Se excluyeron mujeres en embarazo, con algún estado de inmunosupresión (VIH, uso de corticoides o trasplante de órganos) o con historia de malformaciones anorrectal o procedimientos quirúrgicos a ese nivel.

Población: El tamaño de la muestra se estimó con una prevalencia del 12% de AIN en pacientes con displasia cervical, de acuerdo con la literatura internacional, con un margen de error del 5% y nivel de confianza de 0.95; estimando una sensibilidad de la citología anal del 90%, especificidad del 60%, una variabilidad del 5% de los resultados y teniendo en cuenta un ajuste por pérdidas del 10%, se calculó reclutar una muestra de 162 pacientes (29). No obstante, solo se logró el reclutamiento de 81 pacientes en el período establecido.

Las pacientes candidatas y que aceptaron participar, fueron informadas acerca de las características y objetivos del estudio y firmaron el consentimiento informado. Así mismo diligenciaron un cuestionario que incluyó datos demográficos y de comportamiento sexual. Se les realizó toma de muestra para procesamiento de citología y la tipificación de VPH de alto riesgo en el canal anal.

Descripción del procedimiento: El procedimiento consistió en la inserción de un citocepillo a 5 cm del canal anal, el cual se giraba en 360° aproximadamente 5 a

10 veces y posteriormente se retiraba y se introducía en base líquida para su procesamiento. La muestra era identificada por el personal de enfermería quien se encargaba del almacenamiento y entrega de esta hasta ser llevada al laboratorio clínico y de patología de IDIME S.A.

La prueba utilizada para la tipificación fue Cobas 4800® y las citologías anales fueron informadas según el protocolo de Bethesda 2014. La muestra fue considerada suficiente si era positiva para B-globina. No se almacenaron muestras para estudios futuros.

Para la toma de la muestra durante el estudio se empleó el citocepillo incluido dentro de la prueba Cobas 400® sin embargo, dado que se consideró incómodo para las pacientes, previa revisión de la literatura, se indicó el cambio a citocepillos de dacrón y utilizados en la toma de citología convencional

Control de sesgos: Se utilizaron estrategias como la estandarización de todos los procedimientos como la entrevista, la recolección de las muestras y el procesamiento y almacenamiento de las mismas. Se capacitó al personal de salud en cada uno de los sitios de estudio (Residentes de Obstetricia y Ginecología y médicos sujetos a la toma de muestras). Se incluyeron mujeres con displasia cervical confirmada por estudio anatomopatológico, con lo que se homogeneizó el espectro de pacientes a quienes se podría extrapolar las conclusiones del presente estudio para disminuir el posible sesgo de espectro. Las pruebas (citología anal y VPHAR anal) se realizaron de forma independiente, sin que se conociese el resultado de la otra prueba.

Análisis Estadístico: Para el análisis de los resultados, se estimó la prevalencia de punto de citología anormal y de infección por VPH en la zona de transformación anal. Las variables cuantitativas se resumieron con medidas de tendencia central o pruebas no paramétricas de acuerdo con su distribución y las variables cualitativas en números absolutos y proporciones mediante el Software Epi Info.7.2

Las variables a analizar para análisis por subgrupos fueron el grado de displasia cervical, historia de sexo anal receptivo y consumo de cigarrillo.

Tabla 1: Tabla de variables

Nombre de Variable	Definición	Codificación	Nivel de medición
EDAD	Número de años	30 – 65	Razón
ESTADO CIVIL	Estado civil	1. Soltera 2. Unión libre 3. Casada 4. Separada 5. Viuda 6. Otro	Nominal
EDUCACIÓN	Nivel de educación	1- Analfabeta 2- Primaria Incompleta 3- Primaria completa 4- Secundaria Incompleta 5- Secundaria Completa 6- Universitaria o tecnólogo	Nominal
AFILIACIÓN	Tipo de Afiliación al SSS	1. Vinculado 2. Subsidiado 3. Contributivo 4. Sin dato	Nominal

TABAQUISMO	Número de cigarrillos por día	0 – 99	Razón
ESTRATO	Estrato socioeconómico	1 -6	Ordinal
EDAD INICIO DE RELACIONES SEXUALES	Edad de la primera relación sexual	0 – 65	Razón
PAREJAS SEXUALES	Número de parejas sexuales en el último año.	1 – 99	Ordinal
PARIDAD	Número de hijos nacidos después de 20 semanas de gestación	0 – 20	Ordinal
ANTICONCEPTIVOS	Tipo de anticonceptivos que ha usado en el último año.	1- No 2- Orales 3- Inyectable mensual 4- Trimestral 5- DIU 6- Implante subdérmico 7- Quirúrgico 8- Preservativo	Nominal
ITS	Historia de infecciones de transmisión sexual	1. No 2. Sífilis 3. Gonorrea 4. Chlamydia	Nominal

		5. Herpes II 6. Trichomonas 7. Otro	
ITS TRATADA	Si la respuesta anterior es positiva, ¿Recibió tratamiento?	1. Si 2. No 3. No sabe	Dicotómica
SEXO ANAL	Historia de sexo anal receptivo	1. Si 2. No	Dicotómica
VACUNA	Historia de Vacunación contra VPH	1. Si 2. No	Dicotómica
DISPLASIA CERVICAL	Reporte de biopsia de displasia cervical	1. LEI BG 2. LEI AG (NIC 2-3) 3. LEI AG (CA IN SITU)	Nominal
DISPLASIA CERVICAL LEVE PERSISTENTE	En caso de LEI BG el tiempo de evolución en meses es mayor o igual a 18 meses	1. Si 2. No	Dicotómica
VPH cervical	Presencia de algún genotipo de VPH en la muestra cervical	1. Se especifica el genotipo de VPH AR	Nominal
VPH Anal	Presencia de algún genotipo de VPH en la muestra anal	1. Se especifica el genotipo de VPH AR	Nominal

Citología Anal	Resultado de la Citología Anal	<ol style="list-style-type: none">1. Negativa2. ASC-US3. LEI-BG4. LEI-AG5. Ca invasivo6. Insatisfactoria	Nominal
-----------------------	--------------------------------	---	---------

Las pacientes con reporte de citología anal anormal o reporte de VPHAR positivo anal, fueron remitidas al servicio de cirugía general de su Empresa Administradora de Planes de Beneficio (EAPB) correspondiente para seguimiento y tratamiento de acuerdo con los protocolos institucionales de cada EAPB o servicio tratante.

El presente estudio se considera de riesgo mínimo y está enmarcado dentro de los requerimientos contemplados en la Declaración de Helsinki y la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. Las pacientes firmaron consentimiento informado para ingresar al estudio. La confidencialidad de la información fue garantizada mediante la identificación de cada paciente bajo un código y el manejo exclusivo de los datos por parte del grupo investigador.

5.Resultados

Durante el período de diciembre de 2017 a septiembre de 2018 asistieron a la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia 147 pacientes con reporte de biopsia cervical LEI – BG o más, de las cuales 81 (55,2%) cumplían criterios de inclusión y accedieron a participar en el estudio.

La tabla 2 demuestra los hallazgos relacionados a variables demográficas de la población estudiada. La edad promedio fue de 38,7 años. 48,1%(39) estaban en unión libre, 25,9% (21) solteras. El 55,5% (45) tenían como escolaridad secundaria y el 28,3% había realizado estudios superiores entre técnico (14,8%), tecnológico (3,7%) y universitario (9,8%). Refirieron tabaquismo 15 pacientes (18%) con una media de consumo de 2,3 cigarrillos día. En cuanto a la identidad sexual, 77 pacientes (95%) se identificaron como heterosexuales. La edad promedio de inicio de relaciones sexuales fue a los 17 años, con un promedio de 4,4 parejas a lo largo de la vida y 1 pareja en el último año.

Con respecto a la paridad, 88,9%(72) pacientes habían estado alguna vez en embarazo, 25 pacientes (30,8%) refirieron relaciones sexuales anales en algún momento de su vida. Ninguna paciente mencionó haber tenido diagnóstico previo de ITS diferente a infección por VPH.

En cuanto a los resultados de patología cervical previa, un 48,1%(39) de las pacientes tenían diagnóstico de LEI BG, mientras que el 51,9%(42) tenían reporte de biopsia con LEI-AG. El 4,94%(4) de la población estaba vacunada para VPH y solo 2,4%(2) tenían tipificación para VPH a nivel cervical.

Tabla 2. Datos sociodemográficos

Variable	Valor (n=81)
Edad	37 (42-58)*

Estrato	2(2-3)*
Estado Civil	
Casada	13(16%)
Soltera	21(25.9%)
Unión libre	39(48.1%)
Separada	6(7,4%)
Viuda	2(2,47%)
Escolaridad	
Primaria	13(16%)
Secundaria	45 (55,5%)
Técnico	12(14.8%)
Tecnológico	3(3,7%)
Universitario	8(9,8%)
Tabaquismo	
Si	15(18,5%)
No	66(81,7%)
Numero de cigarrillos	2,3(1-3)^
Actividad física	
No	46(56.7%)
Si	35(43.21%)
Orientación sexual	
Heterosexual	77(95%)
Homosexual	4(4,94%)
Paridad	
Multíparas	72(88.8%)
Nulíparas	9(11,2)
Uso de métodos anticonceptivos	
Si	

No	61(75,3%) 20(24,6%)
Antecedente de ITS	
Si	1(1,23%)
No	58(71,6%)
NS/NR	22(27,1%)
Relaciones sexuales anales	
Si	25(30,8%)
No	56(69,4%)
Biopsia cervical	
LEI BG	39(48,1%)
LEI AG	42(51,9%)

*mediana, cuartiles. ^media

Con respecto a la citología anal, 27,1%(22) obtuvieron muestra insatisfactoria para la lectura debido a la presencia de células anucleadas; 70,3%(57) de las citologías, fueron negativas para lesión intraepitelial y 2,4%(2) fueron positivas para ASCUS de las cuales 1 obtuvo tipificación anal positiva para VPH de otros serotipos de alto riesgo y 1 fue negativa para VPH.

Con respecto al reporte de VPH anal, se obtuvieron 52 reportes negativos (64,2%) y 29 positivos (35,8%) de los cuales 5 (17,2%) correspondieron a serotipos 16 o 18, 5 pacientes (17,2%) reportaron positividad para serotipos 16 – 18 y otros serotipos de alto riesgo y 19 (65,5%) correspondían a serotipos de alto riesgo diferentes a 16 o 18,

Tabla 3. Resultados Citología Anal y VPH

Variable	Valor (%)
Citología anal	
Insatisfactoria	22 (27,1%)
Satisfactoria/ASCUS	2 (2,4%)
Satisfactoria/Negativa	57 (70,3%)
VPH Anal	
Negativo	52 (64,2%)
Positivo	29 (35,8%)
Reportes VPH Positivo	
Otros serotipos de alto riesgo	19 (65,5%)
Serotipo 16/18	5 (17,2%)
Serotipo 16/18 + otros serotipos de alto riesgo	5 (17,2%)

Evaluando los resultados de acuerdo al grado de displasia cervical, con respecto al reporte de citología anal (tabla 4), encontramos que los dos resultados positivos obtenidos fueron en pacientes con LEI-BG, sin embargo, por los reportes de citologías insatisfactorias, se realizó un análisis de sensibilidad (tablas 5 y 6), según el cual, se identificó que la prevalencia de citología anal positiva entre el 2,4 y el 29,6%.

Tabla 4. Citología anal y biopsia cervical

	Insatisfactoria	ASCUS	Negativa	Total
LEI AG	12	0	30	42
LEI BG	10	2	27	39
Total	22	2	57	81

Tabla 5. Análisis de sensibilidad considerando citologías insatisfactorias como negativas

BIOPSIA CERVICAL	SATISFACTORIA// ASCUS	SATISFACTORIA// NEGATIVA	TOTAL
LEI – AG	0	42	36
LEI – BG	2	37	39
TOTAL	2	79	81

Tabla 6. Análisis de sensibilidad considerando citologías insatisfactorias como positivas

BIOPSIA CERVICAL	SATISFACTORIA//ASC US	SATISFACTORIA//NEG ATIVA	TOTAL
LEI – AG	12	30	42
LEI - BG	12	27	39
TOTAL	24	57	81

Por otra parte, evaluando los resultados de la prueba de VPH con respecto al grado de displasia cervical (tabla 7), se obtuvo un total de 29 resultados positivos (35,8%), de los cuales 15 (51,7%) se presentaron en pacientes con reporte de biopsia LEI-BG, mientras 14 (48,3%) fueron reportados en pacientes con LEI-AG.

Tabla 7. VPH anal y biopsia cervical

	Positivo	Negativo	Total
LEI AG	14	28	42
LEI BG	15	24	39

Total	29	52	81
OR 0.80 IC95% 0,32 – 1,99			

Evaluando los factores de riesgo reportados en la literatura se encontró que en el grupo de pacientes que referían relaciones sexuales anales, 12 (48%) tuvieron reporte de VPH positivo, mientras que en el grupo no expuesto 17 (30,3%) presentaron un reporte similar.

Tabla 8. VPH anal y relaciones sexuales anales

		Positivo	Negativo	Total
Relaciones sexuales anales	Si	12	13	25
	No	17	39	56
	Total	29	52	81
OR 2,12 IC95% 0,80 – 5,58				

Respecto al historial de consumo de cigarrillo se encontró que de las 52 pacientes que referían al menos consumo de un cigarrillo/día, 23 (33,8) tuvieron prueba de VPH positivo, mientras en el grupo sin historia de tabaquismo, 6 de 9 pacientes (66,7%) tuvieron un reporte positivo.

Tabla 9. Correlación consumo de cigarrillo y prueba de VPH

		Positivo	Negativo	Total
Consumo de cigarrillo	Si	23	43	66
	No	6	9	15
	Total	29	52	81
OR: 0.80 IC95% 0,25 – 2,53				

Finalmente, dentro del factor de exposición compañeros sexuales definido en la literatura como > 10 , solamente se encontraron 3 pacientes de las cuales, sólo 1 presentó una prueba de VPH alterada.

6. Discusión

Dado que el diagnóstico de displasia cervical es uno de los mayores factores riesgo reportados en la literatura para el desarrollo de infección anal por VPH, se propuso identificar la prevalencia de citología anal anormal en este grupo de pacientes, encontrando en total 2 resultados de ASCUS que equivalen al 2,46% de la muestra examinada, sin embargo, dados los resultados de citologías insatisfactorias 22 (27,2%) se realizó un análisis de sensibilidad, encontrando que la prevalencia podría variar entre el 2,4 y el 29,6% lo cual coincide con los datos reportados en la literatura consultada (15, 23).

Respecto al reporte de infección por VPH definida como un reporte de PCR positivo se encontró una prevalencia de 35,8% concordante con las series reportadas en otros grupos poblacionales. Dentro del análisis de factores de riesgo, particularmente el grado de displasia, para la muestra recolectada se documentó que la asociación entre el grado de displasia cervical (LEI – AG vs LEI –BG) con un resultado de citología anormal no fue estadísticamente significativo (OR 0.80 IC95% 0,32 – 1,99), revisando la literatura disponible se han encontrado incidencias de infección por VPH en ano entre el 22.2 – 78% en pacientes con lesiones de bajo grado, contrastado con una mayor prevalencia de citología anal anormal (LEI-BG o más) en pacientes con diagnóstico de LEI-AG cervical, especialmente NIC3 (15, 25, 32)

Evaluando los resultados obtenidos con la prueba de VPH se encontró una mayor prevalencia de otros serotipos de alto riesgo diferentes de 16 y 18 (65,2%), aunque no se dispone de una tipificación específica para dichos serotipos, este dato contrasta con los reportados en la literatura donde los serotipos más frecuentemente documentados en displasia anal son el 16 y 18, lo cual sugiere que nuestros hallazgos podrían estar en relación con infecciones transitorias anales, sin que se tenga certeza sobre la presencia de lesiones preneoplásicas (AIN) a ese

nivel, ya que no se cuenta con los resultados de la anoscopia en las pacientes que resultaron con pruebas positivas.

Evaluando los factores de riesgo reportados en la literatura, encontramos que para el caso de historia de relaciones anales se encontró que el 48% de las pacientes que tenían dicho historial positivo tuvieron una prueba de test de ADN VPH positivo, sin embargo dicha asociación no fue estadísticamente significativa para la población seleccionada (OR 2,12 IC95% 0,80 – 5,58). Por otra parte, evaluando el factor tabaquismo asociado a una prueba de VPH positivo no se encontró diferencia estadísticamente significativa (OR: 0.80 IC95% 0,25 – 2,53).

Con base a lo anterior se plantea que la prevalencia de citología anal anormal e infección por VPH en la población bogotana con diagnóstico de displasia cervical se ajusta a los datos descritos en otros grupos poblacionales. Dentro

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el tamaño de la muestra y la presencia de resultados insatisfactorios en la citología anal que podrían aportar información adicional en este grupo de pacientes. Esto podría estar relacionado a falta de estandarización de la prueba en nuestro medio y el requerimiento de pruebas confirmatorias como anoscopia de alta resolución y biopsia. Por otra parte, no se realizó tipificación cervical y anal para otros serotipos de alto riesgo, lo cual podría aportar mayor información respecto a la posible simultaneidad de la infección en estas pacientes.

7. Conclusiones

La prevalencia de citología anal anormal e infección por VPH de alto riesgo en la población bogotana con diagnóstico de displasia cervical se correlaciona con los reportes de la literatura en otros grupos poblacionales. En el presente estudio no existe aumento del riesgo de infección en las pacientes con historia de relaciones sexuales anales o tabaquismo y dentro de las pacientes con prueba de VPH positivo se encontró una mayor prevalencia de serotipos diferentes a 16 y 18. Estos hallazgos podrían complementarse con estudios con mayor muestra poblacional que involucren tipificación cervical y anal así como la realización de anoscopia de alta resolución y toma de biopsia anal para establecer la prevalencia de displasia anal sincrónica o metacrónica con displasia del tracto genital inferior.

8. Bibliografía

1. Leeds IL, Fang SH. Anal cancer and intraepithelial neoplasia screening: A review. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Jan 27;8(1):41–51.
2. Darragh TM, Tokugawa D, Castle PE, Follansbee S, Borgonovo S, LaMere BJ, et al. Interrater agreement of anal cytology. *Cancer Cytopathol.* 2013 Feb;121(2):72–8.
3. Cancer of the Anus, Anal Canal, and Anorectum - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. [cited 2016 Dec 18]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>
4. Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Thompson PJ, et al. Sequential Acquisition of Human Papillomavirus Infection of the Anus and Cervix: The Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis.* 2010 May 1;201(9):1331.
5. Hessol NA, Holly EA, Efird JT, Minkoff H, Weber KM, Darragh TM, et al. Concomitant anal and cervical human papillomavirus infections and intraepithelial neoplasia in HIV-infected and uninfected women. *AIDS Lond Engl.* 2013 Jul 17;27(11):1743–51.
6. Santoso JT, Long M, Crigger M, Wan JY, Haefner HK. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2010 Sep;116(3):578–82.
7. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet Lond Engl.* 1992 Nov 21;340(8830):1271–3.
8. Carvalho NS de, Ferreira AM, Bueno CCT. HPV infection and intraepithelial lesions from the anal region: how to diagnose? *Braz J Infect Dis.* 2011 Sep 1;15(5):473–7.

9. 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 Oct;136(10):1266–97.
10. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2011 Jan 31 [cited 2017 Feb 1]; Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/early/2011/01/31/jnci.djq562>
11. 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 Oct 9;13(1):946.
12. Alemany, L. S.-C.-R. (2015). Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. . *International Journal of Cancer* , 98-107.
12. Cotter M, Sheahan K. The pathology of anal dysplasia. *Diagn Histopathol*. 2013 Nov 1;19(11):419–25.
13. Saleem AM, Paulus JK, Shapter AP, Baxter NN, Roberts PL, Ricciardi R. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. *Obstet Gynecol*. 2011 Mar;117(3):643–9.
14. 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 Jun;141(3):492–6.

15. Stier EA, Sebring MC, Mendez AE, Ba FS, Trimble DD, Chiao EY. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Sep;213(3):278–309.
16. Messick CA, Rodriguez-Bigas MA. Anal Dysplasia. *Surg Oncol Clin*. 2017 Jan 1;26(1):33–43.
17. Anthony P, Feinn R, Brenner B, Dieckhaus KD, Chirch LM. The Addition of High-Risk HPV Testing to Anal Cytology Increases the Identification of Anal Dysplasia in HIV-Infected Patients. *Conn Med*. 2015 Aug;79(7):389–94.
18. Pereira ACC, Lacerda HR de, Barros RC do R. Diagnostic methods for prevention of anal cancer and characteristics of anal lesions caused by HPV in men with HIV/AIDS. *Braz J Infect Dis*. 2008 Aug;12(4):293–9.
19. Assoumou SA, Mayer KH, Panther L, Linas BP, Kim JJ. Cost-effectiveness of surveillance strategies after treatment for high-grade anal dysplasia in high risk patients. *Sex Transm Dis*. 2013 Apr;40(4):298–303.
20. Moscicki A-B, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM, Roberts JM, Khan MJ, Boardman LA, et al. Screening for Anal Cancer in Women. *J Low Genit Tract Dis*. 2015 Jul;19(3 Suppl 1):S27-42.
21. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology [Internet]. [cited 2017 Feb 1]. Available from: https://books.google.com.co/books/about/The_Bethesda_System_for_Reporting_Cervic.html?id=JPJICAAAQBAJ
22. Inkster MD, Wiland HO, Wu JS. Detection of anal dysplasia is enhanced by narrow band imaging and acetic acid. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2016 Jan;18(1):O17-21.

-
23. do Socorro Nobre M, Jacyntho CM, Eleutério Jr J, Giraldo PC, Gonçalves AK, do Socorro Nobre M, et al. Abnormal anal cytology risk in women with known genital squamous intraepithelial lesion. *Braz J Infect Dis*. 2016 Jun;20(3):294–7.
24. Cheng S-H, Wang C-C, Chang S-L, Chu F-Y, Hsueh Y-M. Oncogenic human papillomavirus is not helpful for cytology screening of the precursor lesions of anal cancers in Taiwanese men who are infected with human immunodeficiency virus. *Int J Clin Oncol*. 2015 Oct;20(5):943–51.
25. Lammé J, Pattaratornkosohn T, Mercado-Abadie J, Alkhas A, Robinson A, Lanneau G. Concurrent anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in women with known cervical dysplasia. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):242–8.
26. Sendagorta E, Herranz P, Guadalajara H, Zamora FX. [Early detection of anal intraepithelial neoplasia in high-risk patients]. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Dec;102(10):757–65.
27. Bejarano PA, Boutros M, Berho M. Anal squamous intraepithelial neoplasia. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Dec;42(4):893–912.
28. Heráclio SA, Schettini J, Oliveira ML, Souza ASR, Souza PRE, Amorim MMR. High-resolution anoscopy in women with cervical neoplasia. *Int J Gynecol Obstet*. 2015 Mar 1;128(3):216–9.
29. Davis TW, Goldstone SE, Chen G. Tolerability of Anal Dysplasia Screening: *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Oct;17(4):404–8.
30. WHO_HSE_GCR_2012.12_spa.pdf [Internet]. [cited 2017 Feb 1]. Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85394/1/WHO_HSE_GCR_2012.12_spa.pdf

31. PALEFSKY JM, HOLLY EA, HOGEBROOM CJ, et al. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14: 415-422
32. Brooke E, Joel P, Jeanne P, and Jennifer S. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int. J. Cancer*: 124, 2375–2383 (2009)
33. Zandberg D, Bhargava R, Badin S, Cullen K. The Role of Human Papilloma Virus in nongenital cancers. *Ca cancer J Clin* 2013, 63: 57-81
34. American Cancer Society: *Cancer Facts and Figures 2017*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2017.
35. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2013
36. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer en Colombia 2007-2011. Instituto Nacional de Cancerología.
37. Consenso basado en evidencia. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con cáncer gástrico y de colon y recto en Colombia. Fondo colombiano de enfermedades de alto costo. 2017
38. Cataño J. Cáncer anal en la era del VIH: papel de la citología anal. *Iatreia* 2004; 17: 396-403
39. Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet 2017 ICO. Colombia. Information Centre on HPV and Cancer.
40. Bezzerri-Colonna M et al. Citología anorrectal. Utilidad diagnóstica. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2005; 68 (4): 198-202

41. Cataño J, Jaramillo A, López M, Duque M, Betancur G et al. Prevalence of anal cytology changes in HIV positive patients and possible associated risk factors. *Infectio* 2006; 10(4): 214-219

42. Presencia G, Pastore R, López L, Sidra G, et al. Detección Temprana de la Displasia Anal con Citología (PAP) y Anoscopia de Alta Resolución (AAR) en la Población de Riesgo: Experiencia Inicial. *Rev Argent Coloproct* | 2015 | Vol. 26, No 1:12-16

43. Guindic L, Esquivel E, Villanueva J, Jiménez B. La neoplasia intraepitelial anal y la infección por virus del papiloma humano en pacientes anorreceptivos. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 74, Núm. 3, 2009

44. ROCHE: COBAS4800 Disponible en <https://molecular.roche.com/assays/cobas-hpv-test>