

Imágenes de: Canva educativo

Neoplasia cervical e infección por virus del papiloma humano como factores de riesgo para desarrollo de cáncer anal y lesiones precursoras

Cervical neoplasia and human papilloma virus infection as risk factors for the development of anal cancer and precursor lesions

Velia Hernández-Márquez¹, Cheryl Díaz-Barrientos², Verónica Vallejo-Ruiz^{3*}

RESUMEN

La incidencia del cáncer anal ha presentado un incremento en los últimos 10 años, sobre todo en población considerada vulnerable. Las mujeres con antecedentes de infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) en el tracto genital, tienen mayor riesgo de este tipo de cáncer. Se ha demostrado que, la infección con genotipos de VPH de alto riesgo (AR), en la región anogenital, desempeña un papel en la etiopatogenia de dicho cáncer. Se desconocen muchos aspectos de la historia natural de las lesiones anales, pero se considera que la zona de transición anal presenta un alto recambio celular, por lo que se ha planteado un mecanismo fisiopatológico de infección por VPH-AR y desarrollo de lesiones invasoras, similar al del cáncer cervical. El objetivo de este trabajo fue mostrar el estado actual sobre la información epidemiológica que vincula el riesgo de desarrollar cáncer anal en mujeres con lesiones precursoras de cáncer cervical asociadas a la infección por VPH. La relevancia de dicha información es proporcionar una base de recomendaciones para la detección oportuna de cáncer anal en mujeres consideradas de AR de padecerlo y, favorecer la realización de estudios prospectivos en la población.

PALABRAS CLAVE: virus del papiloma humano, cáncer anal, neoplasia cervical.

ABSTRACT

The incidence of anal cancer has increased in the last 10 years, especially in the population considered to be at risk. Women with a history of infection in the genital tract by Human Papillomavirus (HPV) have higher risk of developing this type of cancer. The presence of high-risk (HR) HPV genotypes in the anogenital region has been shown to play a role in the etiopathogenesis of anal cancer. Many aspects of the natural history of anal lesions are unknown, but the anal transition zone is considered to have a high cell replacement. This is why a pathophysiological mechanism of HR-HPV infection and development of invasive lesions similar to those of cervical cancer has been suggested. The aim of this work was to show the current status of the epidemiological information that links the risk of developing anal cancer in women with cervical cancer precursor lesions associated with HPV infection. The relevance of this information is to provide a basis of recommendations for the timely detection of anal cancer in women considered to be at HR of suffering it, and to encourage more prospective studies in this population.

KEYWORDS: human papillomavirus, anal cancer, cervical neoplasia.

*Correspondencia: veronica_vallejo@yahoo.com/ Fecha de recepción: 24 de agosto de 2022/ Fecha de aceptación: 26 de enero de 2023/ Fecha de publicación: 31 de enero de 2023.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona Num. 20, Puebla, Puebla, México/Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Posgrado en Ciencias Médicas e Investigación, Puebla, Puebla, México. ²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Hospital Universitario, Puebla, Puebla, México. ³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica de Oriente, km 4.5 carretera Federal Atlixco-Metepec s/n, Atlixco, Puebla, México, C. P. 74360.

INTRODUCCIÓN

La incidencia global de cáncer anal en mujeres se ha incrementado en los últimos 10 años, y el riesgo a presentarlo varía, de acuerdo con la población considerada de riesgo para su desarrollo. Su incidencia es mayor en mujeres con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y con algún tipo de lesión precursora del tracto genital o cáncer (cérvix, vulva o vagina), estado post-trasplante, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias crónicas (Moscicki y col., 2015).

La prevalencia de cáncer anal es más alta en mujeres con lesiones precursoras de cáncer del tracto genital e infección del Virus del Papiloma Humano (VPH), sobre todo los considerados de alto riesgo (VPH-AR), por su potencial acción oncogénica (Bertoli y col., 2020). Se han reportado tasas de incidencia acumulada (RI, por sus siglas en inglés: rate of incidence) de lesiones invasoras anales, en mujeres con lesiones precursoras de cáncer de vulva, de 48/100 000 personas/año (con un índice de confianza IC 95 % = 38 a 61), RI de 9/100 000 p/a (IC 95 % = 8 a 12) para cáncer cervical y RI de 10/100 000 p/a (IC 95 % = 3 a 30) para cáncer de vagina, con una disparidad equivalente después de la presentación de lesiones precursoras en cada zona anatómica (Clifford y col., 2021). Específicamente, en el caso de pacientes con historia de lesiones precursoras cervicales de alto grado (neoplasia intraepitelial cervical, NIC 2 y NIC 3) o cáncer cervicouterino, los índices de riesgo (HR, por sus siglas en inglés: hazard rate), para cáncer anal se han calculado de 4.2 (IC 95 % = 3.4 a 5) para NIC 3, y HR de 2.9 (IC 95 % = 2.0 a 4.1) para NIC 2, con una RI de 6/100 000 mujeres de 40 a 49 años, y hasta 24/100 000 a partir de los 60 años (Sand y col., 2016).

Las lesiones precursoras de cáncer anal, llamadas neoplasias intraepiteliales anales (NIA), cuentan con diferentes grados de atipias celulares, previo al desarrollo de un cáncer invasor, y su diagnóstico se ha asociado con la infección por el VPH en forma incidental o asociado a condilomas anales (Elorza y col., 2016).

Estas lesiones son identificadas a través de pruebas de tamizaje, como la citología de la zona de transición anal e identificación del genoma del virus. El diagnóstico definitivo se establece a través de anoscopia de alta resolución, con toma de biopsia de las lesiones (Krzowska-Firych y col., 2019). El tratamiento de este tipo de cáncer es altamente agresivo y tiene una probabilidad alta de recurrencia y un riesgo elevado de mortalidad a corto plazo. De ahí que se sugiera dar un seguimiento del paciente con lesiones precursoras anogenitales, ante el alto riesgo de progresión a cáncer invasor (Ramírez-Padilla y col., 2020). La identificación de poblaciones de riesgo para desarrollar cáncer anal permite diseñar estrategias de tamizaje, para identificar lesiones precursoras, dar un tratamiento oportuno y evitar así su progresión hacia un cáncer invasor anal (Clifford y col., 2021).

El objetivo del presente trabajo fue mostrar el estado actual de la información epidemiológica que vincula el riesgo de desarrollar cáncer anal en mujeres con lesiones precursoras de cáncer cervical asociadas a la infección por Virus del Papiloma Humano.

Estrategia de búsqueda de la información

Se realizó la búsqueda de artículos publicados en los últimos 7 años (2015-2022), en las plataformas de Medline, Embase, Pubmed, Research Rabbit, Google académico y World Wide Science. Se elaboró una síntesis de los hallazgos relevantes sobre la temática de lesiones precursoras y cáncer anal, en mujeres con historia de lesiones de displasia cervical e infección genital por VPH. Se incluyeron artículos de revisión, trabajos narrativos de expertos, revisiones sistemáticas y artículos originales que aportan el mayor nivel de evidencia, sin restricción de región geográfica, en idiomas inglés y español. La búsqueda se complementó con información específica en páginas web con información oficial de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Instituto Nacional de Cáncer (NIH, por sus siglas en inglés: National Cancer Institute), Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).

Los términos de búsqueda (términos MeSH) incluyeron “neoplasia anal” (anus neoplasm) OR “neoplasia intraepitelial anal” (anal intraepithelial neoplasia) OR “Infección por Virus del Papiloma Humano” (Human Papillomavirus infection) AND “displasia cervical” (cervical dysplasia) not “Virus de Inmunodeficiencia Humana” (Human Immunodeficiency Virus). Al hacer la búsqueda con el último criterio se obtuvo un número de publicaciones limitado, por lo que, se decidió incluir en la búsqueda estudios de mujeres con VIH, así como, estudios que dividieran a la población en dos grupos: con y sin VIH.

Se realizó una evaluación de la calidad de los trabajos de acuerdo con el tipo de publicación: para trabajos narrativos, revisión de expertos y revisiones sistemáticas se consideraron principalmente las palabras clave descritas previamente; los estudios observacionales se analizaron conforme con la iniciativa STROBE (directrices para la comunicación de estudios observacionales en epidemiología). Se dio prioridad a publicaciones de revistas con alto factor de impacto.

Se obtuvieron datos como incidencia, prevalencia de lesiones precursoras y cáncer anal, descripción de evolución natural de VPH a nivel anogenital, factores de riesgo asociados para presentación de lesiones precursoras anales y genitales en conjunto y datos demográficos. El material analizado se organizó siguiendo la estructura de una revisión narrativa.

Virus del papiloma humano y cáncer anal

Epidemiología del cáncer anal

El cáncer anal se define como una lesión invasora que se desarrolla en la mucosa del canal anal, a 1 cm o 2 cm de la línea dentada del surco inter-esfinteriano que separa el margen del canal anal. El 85 % de dicha variante de cáncer son de estirpe escamosa o epitelial, 10 % son adenocarcinomas y el 5 % son tipo melanoma, carcinomas de células pequeñas y tumores metastásicos de sitios primarios (Nelson y Benson, 2017).

La incidencia del cáncer anal, a nivel mundial, es de 0.6/100 000 habitantes con 50 865 casos nuevos al año, de los cuales, el 57 % se ha detectado en el sexo femenino (Sung y col., 2021). En los últimos 10 años se ha incrementado en forma progresiva, llegándose a reportar por algunos autores, incidencias de hasta 2.5/100 000 habitantes, con una sobrevivida calculada a 5 años de 65.7 % (Shiels y col., 2015; Stier y col., 2015). En México, la incidencia de cáncer anal se ha estimado en 308 casos nuevos/año y 81 muertes anuales, con una prevalencia a 5 años de 0.64/100 000, situándose en el lugar 33 de causa de muerte entre los fallecimientos por cáncer en la población de este país (Globocan, 2020). No se cuenta con un registro relacionado por estados de la República, ya que dicho tipo de cáncer se engloba en los cánceres colorrectales, representando del 1 % a 2 % del total de esta clase de cánceres (Mayer, 2019), reportándose una tasa de mortalidad de cáncer colorrectal en el estado de Puebla de 0.55/10 000 habitantes (INEGI, 2021).

Virus del papiloma humano como factor etiológico del cáncer anal

El VPH posee una cápside icosaédrica de 55 nm de diámetro con un genoma de ADN circular de doble cadena de alrededor de 8 000 pares de bases; dichos virus infectan tanto epitelios cutáneos como mucosos y generan diferentes espectros clínicos (CDC, 2020). El genoma de estos virus contiene marcos de lectura que codifican para proteínas, tanto estructurales como no estructurales. Las proteínas estructurales forman la cápside viral y las no estructurales desempeñan diversas funciones, tales como: la replicación del genoma viral, la regulación de la transcripción de los genes virales, la proliferación celular, la apoptosis, la evasión de la respuesta inmune, entre otras (Santos-López y col., 2015).

Existen más de 200 genotipos de VPH, algunos de los cuales se han vinculado con el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer anogenital (Erazo-Luna y Velásquez-Lopera, 2019). Este tipo de cáncer se ha relacionado con la infección persistente del VPH, similar al cán-

cer cervicouterino, con una carga mundial atribuible de 40 000 nuevos casos, de los cuales, 35 000 casos (88 %) corresponden a mujeres, con una contribución relativa del VPH del 88 % (de-Martel y col., 2017).

La clasificación epidemiológica de los VPH considera la prevalencia de los genotipos virales tanto en lesiones benignas como en los tumores malignos de cérvix, para determinar su potencial oncogénico. Esta clasificación tiene ciertas limitaciones, ya que hace difícil agrupar a los genotipos de baja prevalencia, además de que la presencia de co-infecciones (infección con más de un genotipo viral) complica determinar el papel que pueden tener ciertos genotipos en el desarrollo del cáncer. La clasificación epidemiológica considera cuatro grupos: alto riesgo y probable alto riesgo, que incluyen cada uno 12 genotipos virales, bajo riesgo que también tiene 12 genotipos y riesgo indeterminado que cuenta con 21 (Tabla 1) (Alarcón-Romero y col., 2022).

La Agencia de Investigación Global de Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés: International Agency for Research on Cancer) clasifica a los VPH en tres grupos (Tabla 1). Los criterios que considera son: la prevalencia de los genotipos en los diferentes grupos diagnósticos, la clasificación filogenética y su presencia en infecciones únicas o co-infecciones, de tal manera que, utiliza un mayor número de criterios que la clasificación epidemiológica, lo que le permite agrupar con mayor certeza a los genotipos virales de baja prevalencia. La IARC considera los siguientes grupos: carcinogénicos (grupo 1), que incluye a 12 genotipos; probable y posiblemente carcinogénicos (grupo 2) que comprende a 15 genotipos; bajo riesgo carcinogénico (grupo 3) que incluye a 11 (Tabla 1). Los genotipos de alto riesgo identificados como de mayor prevalencia, son los del Grupo 1: VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45 y -51, a los que se les atribuye el 96 % de la contribución relativa de cáncer anal, siendo los dos primeros, los de mayor prevalencia en lesiones ana-

■ **Tabla 1. Agrupación de los VPH según su riesgo para desarrollar cáncer anogenital, de acuerdo a la Clasificación epidemiológica y la propuesta por la IARC.**

Table 1. HPVs grouping based on their risk for developing anogenital cancer, according to the epidemiological classification and the proposal by the IARC.

| Grupo | Genotipos de VPH |
|--|--|
| Clasificación epidemiológica | |
| Alto riesgo | -16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59 |
| Probable alto riesgo | -26, -34, -53, -66, -67, -68, -69, -70, -73, -82, -85, -97 |
| Bajo riesgo | -6, -11, -13, -40, -42, -43, -44, -54, -61, -72, -81, -89 |
| Riesgo indeterminado | -2, -3, -7, -10, -27, -28, -29, -30, -32, -55, -57, -62, -71, -74, -77, -83, -84, -86, -87, -90, -91 |
| IARC | |
| Carcinogénicos (Grupo 1) | -16 -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, y -59 |
| Probable y posiblemente carcinogénicos (Grupo 2) | -5, -8, -26, -30, -34, -53, -66, -67, -68, -69, -70, -73, -82, -85, -97 |
| Bajo riesgo (Grupo 3) | -6, -11, -40, -42, -43, -44, -54, -61, -72, -81, -89 |

*Fuente: (Alarcón- Romero y col., 2022).

les a nivel mundial, representando el 80.6 % de dicha contribución (de-Martel y col., 2017).

Los genotipos del VPH-AR parecen desempeñar un papel fundamental en la etiopatogenia de cáncer anal, similar a lo reportado en el cáncer cervicouterino, promoviendo cambios histológicos de tipo epitelial con diversos grados de profundidad y atipias o NIA (2 y 3 o de alto grado), estando presentes en el 88 % a 93 % de las lesiones anales, siendo los genotipos de AR más prevalentes los VPH-16, VPH-18 y VPH-31 (Padilla-España y col., 2016). Los genotipos de VPH-AR más prevalentes, reportados en mujeres a nivel anal, fueron VPH-16, -45, -52, -18 y -35, los cuales variaron de acuerdo con ciertas condiciones estudiadas (mujeres VIH seropositivas, técnica utilizada para identificación de VPH, edad del paciente, lesiones precursoras genitales). En reportes de cohortes de mujeres predominantemente VIH seronegativas, la prevalencia de VPH-AR anal, sin ninguna lesión precursora cervical, se reportó desde un 4 % a 22 %, en tanto que, se presentaron prevalencias de 23 % a 36 % en mujeres con patología relacionada con infección por VPH en vulva, vagina y cuello uterino (Stier y col., 2015).

En un estudio multicéntrico que involucró a 24 países, se analizó una cohorte retrospectiva de 539 muestras histológicas con diagnóstico de cáncer invasivo anal, lesión de bajo grado (NIA 1) y lesión de alto grado (NIA 2 y 3), las cuales fueron obtenidas desde 1986 hasta el 2011. Se detectó ADN viral en las lesiones precursoras, incluyendo genotipos de AR. La prevalencia de VPH fue del 95 % en lesiones precursoras de alto grado (AG), y una prevalencia del 88 % en cáncer invasivo anal. El VPH-16 fue el que registró mayor presencia, con 75.4 % en lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE-AG) y 80.7 % en cáncer anal; seguido del VPH-18 (3.6 %), lo que permitió afirmar que, la infección por VPH es una causa para el padecimiento de cáncer anal y cervicouterino (Alemany y col., 2015).

La persistencia de la infección (mayor a 2 años), está relacionada con características propias

del virus (genotipos de AR), con reinfecciones del virus (asociado con prácticas de riesgo del hospedero), así como, con factores del hospedero (estados que condicionan inmunosupresión) (Della-Fera y col., 2021). Las características antes mencionadas promueven el desarrollo de lesiones premalignas en la región anogenital y orofaríngea, que, a largo plazo, pueden progresar al desarrollo de cánceres invasivos en dichas zonas, llegándose a encontrar en el 100 % de cánceres epiteliales cervicales, 30 % de vulva, vagina y pene, 80 % a 90 % de cánceres anales y 20 % de orofaríngeos (Viens y col., 2016; National Cancer Institute, 2019).

Historia natural de lesiones precursoras y cáncer invasivo de ano en pacientes con displasias cervicales

Al igual que las lesiones precursoras del cérvix, las lesiones de ano cuentan con atipias celulares microscópicas hasta grados diversos de displasia, antes de progresar a un cáncer invasor (Elorza y col., 2016). Por lo anterior, la NIA, que es el homólogo de NIC, tiene cierta predilección por la zona de transición epitelial (70 % a 80 %), esto debido a que ambas regiones tienen el mismo origen embriológico, compartiendo características histológicas similares (Nelson y Benson, 2017).

Se desconocen muchos aspectos de la historia natural de este tipo de lesiones (NIA), pero se considera que la zona de transición anal presenta un alto recambio celular, por lo que se ha planteado un mecanismo fisiopatológico de infección por los VPH-AR y desarrollo de lesiones invasoras muy similar al del cáncer cervical (Nelson y Benson, 2017).

La historia natural de las lesiones invasoras inicia con la infección del virus en la región anogenital, calculándose que la mayor incidencia de infección por el virus se manifiesta en los primeros 10 años posterior al inicio de la vida sexual (Sendagorta-Cudós y col., 2019). La infección por VPH en los epitelios puede presentarse en dos formas: la productiva o transitoria, en donde se logra la eliminación del

virus sin ocasionar alteraciones displásicas; y la forma persistente, con un tiempo variable de infección, la cual es característica de los VPH-AR, en donde el resultado será una estimulación del desarrollo de lesiones precursoras, cuya historia natural puede progresar a cáncer invasor (Hernández-Hernández y col., 2015).

Mientras que el riesgo de padecer cáncer invasor anal en los hombres está relacionado con las prácticas de sexo anal receptivo, en las mujeres existen otros factores implicados de mayor relevancia, que se asocian con la presencia del virus en el epitelio anal y por consecuencia, con mayor riesgo de desarrollo de cáncer anal (Benevolo y col., 2022). El antecedente de infección por VPH cervical persistente, reinfecciones en el tracto anogenital o multi-infección por genotipos de AR, en forma simultánea, a nivel cervical, vulvar, vaginal y anal, así como, la presencia de lesiones precursoras de alto grado y cáncer cervical han sido reportados desde hace más de 20 años (Moscicki y col., 2015). Incluso, se ha planteado la presencia de “autoinoculación” del virus presente en secreciones cervicovaginales con las márgenes del ano, dependiendo la técnica y hábitos de limpieza al orinar o defecar (Simpson y col., 2016).

Además de las características relacionadas con la infección del virus, se ha planteado que, la aparición del cáncer anal en mujeres es una combinación de factores no virales asociados a la persistencia del VPH, como son tabaquismo, uso de anticonceptivos hormonales por largos períodos, multiparidad, co-infecciones de transmisión sexual y estado inmunológico del huésped, sobre todo en pacientes con inmunidad alterada (mujeres con VIH, estado post-transplante, principalmente hígado y riñón) y lesiones cutáneas tipo condilomas en el área genital (Krzowska-Firych y col., 2019).

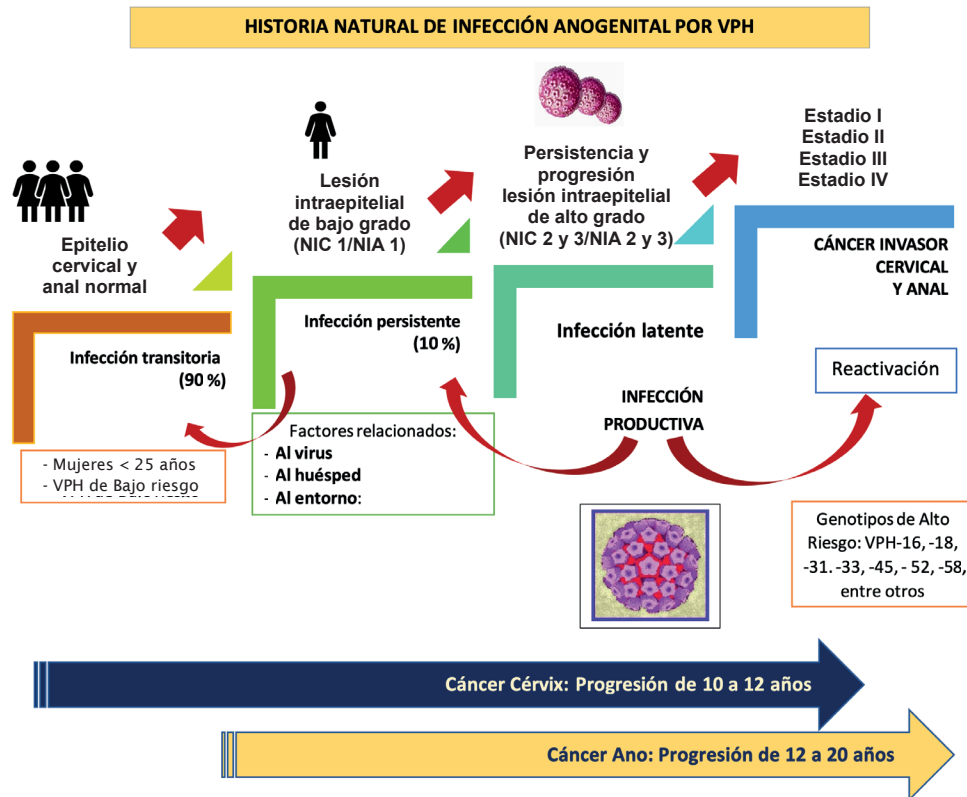
El desarrollo de cáncer anal y cervical se asocia con infección persistente por VPH-AR y con frecuencia son lesiones intraepiteliales de espesor total al momento del diagnóstico (Cronin y col., 2016). La infección persistente, por

fenómenos de deficiente aclaramiento del virus, incrementa hasta un 30 % el riesgo de convertirse en cánceres invasores, en un plazo de 10 a 20 años, si las lesiones no son tratadas en forma oportuna una vez identificadas (Moscicki y col., 2015).

Para el cáncer cervicouterino existen programas de tamizaje que permiten la detección temprana y el tratamiento de lesiones precursoras que evitan el desarrollo de la enfermedad, dichos programas han disminuido la incidencia de este tipo de cáncer (Instituto Nacional de Cancerología, 2016). Sin embargo, se ha encontrado que, el diagnóstico del cáncer anal es más tardío que el de cáncer cervical, con un retraso promedio de más de una década entre ambos (mediana de edad de 61 contra 49 años) (Stier y Chiao, 2017), esto probablemente relacionado por la falta de cribaje en zona anal, debido a la ausencia de síntomas asociados en etapas tempranas, a la incomodidad para la toma de muestras, al desconocimiento de la población femenina de ser población en riesgo, por no contar con antecedentes de prácticas sexuales de tipo anal, aun cuando esta última práctica, como se mencionó previamente, no se ha establecido como un factor de riesgo independiente para la infección de VPH anal persistente, lesiones precursoras o cáncer invasor anal en mujeres (Stier y col., 2015). La historia natural de la progresión de lesiones precursoras anales y cervicales son muy similares y algunos factores asociados a la presentación de cambios de malignidad asociado a VPH se muestran en la Figura 1.

Diagnóstico de lesiones precursoras, cáncer y detección del VPH a nivel anal

No existen directrices internacionales unificadas para el diagnóstico de lesiones precursoras y cáncer anal, solo se cuenta con recomendaciones de organizaciones para detección en las poblaciones de riesgo para desarrollar este tipo de lesiones (Khattab y col., 2018). La Sociedad Estadounidense de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP, por sus siglas en inglés: American Society for Colposcopy of Cervical Pathology) y la Sociedad de Neoplasia



■ Figura 1. Historia natural de infección por VPH anal y cervical, con progresión a lesiones precursoras y cáncer. Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y Neoplasia intraepitelial anal (NIA), NIC 2 y 3 (Neoplasia intraepitelial cervical de alto grado) y NIA 2 y 3 (Neoplasia intraepitelial anal de alto grado). VPH-AR (Virus del Papiloma Humano de alto riesgo). Modificado a partir de Fraga-Campo, 2010.

Figure 1. Natural history of anal and cervical papillomavirus infection, with progression to premalignant lesions and cervical cancer. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and anal intraepithelial neoplasia (AIN), (LGSIL) and high grade squamous intraepithelial lesion (HGSIL). Human papillomavirus of high risk (HPV-HR). Modified from Fraga-Campo, 2010.

Anal, recomiendan practicar detecciones en mujeres infectadas con VIH, mujeres con detección previa de displasias cervicales, vaginales y/o vulvares de alto grado y carcinomas (Moscicki y col., 2015). El cribaje sugerido se recomienda con examen rectal digital (DARE, por sus siglas en inglés: digital anal rectal examination), asociado a citología anal exfoliativa (Papanicolaou, PAP anal, ya sea citología convencional o en base líquida) y se utiliza la misma descripción de lesiones citológicas cervicales (sistema Bethesda), catalogando a las lesiones de acuerdo con criterios cito-morfológicos y extensión de la lesión, así como, repor-

tando algunos cambios morfológicos sugestivos de infección por VPH como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US por sus siglas en inglés: atypical cells of uncertain significance), células escamosas anormales que tal vez pudieran ser de alto grado (ASC-H, por sus siglas en inglés: abnormal squamous cells may be of high grade), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIE-BG) y lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIE-AG) (Pangarkar, 2022).

La sensibilidad de la citología anal, en una sola prueba, para detección de lesiones de AG,

ha sido reportada desde un 55 % a 93 %. La especificidad se estima del 32 % a 81 %, con un valor predictivo positivo (VPP) para lesiones indiferenciadas del 26 % a 57 % y un valor predictivo negativo (VPN) del 82 % a 88 % (Moscicki y col., 2015). En otro estudio más reciente, documentan una sensibilidad del PAP anal para las NIA del 76 %, una especificidad del 49 %, un VPP del 62 % y un VPN del 65 %, comparando el diagnóstico histológico vía anoscopía de alta resolución (Aguiar y col., 2020). El principal problema con esta clase de evaluación es que se reportan altas tasas de muestras insatisfactorias, que, en muchos casos, se infiere que son pacientes “negativos a lesión”. Al respecto, un trabajo retrospectivo documentó tasas de hasta 10 % de muestras insatisfactorias, demostrando que, en el seguimiento a un año, el 14 % de estos pacientes presentaron anomalías citológicas escamosas y el 2 % una lesión de alto grado en reporte histopatológico (Khattab y col., 2018). Es por ello que, la recomendación es repetir dichos estudios a intervalos regulares, como prueba de tamizaje. En caso de encontrar alteraciones, los pacientes deberán remitirse para la realización de estudios confirmatorios (Moscicki y col., 2015).

Con respecto a la detección del VPH, esta se realiza a través de la identificación de ácidos nucleicos virales en las muestras clínicas (Elfström y col., 2021). La elección de la prueba dependerá del propósito de la misma, ya sea si se aportarán resultados para su utilización en la práctica clínica (aunado al cribado citológico), si se utilizará para estudios epidemiológicos y planeación de vacunas o para ensayos de investigación (Sendagorta-Cudós y col., 2019). Existen en el mercado una amplia variedad de métodos de detección del VPH, las evaluaciones directas identifican el genoma viral o bien, los transcritos de los oncogenes E6 y E7, los cuales pueden variar en sensibilidad y especificidad si se asocian a otras pruebas diagnósticas (Torres-Poveda y col., 2020). En la actualidad, los estudios de detección de VPH solo han sido validados para muestras cervicales, y la dificultad para el acceso y el costo, de algunos de ellos, hacen

que no se encuentren disponibles para todo tipo de población, sobre todo, en países en vías de desarrollo (Torres-Poveda y col., 2020).

Considerando la alta prevalencia de infección por VPH en mujeres jóvenes, las pruebas moleculares de detección del virus, como estudio de tamizaje cervical, no se recomiendan antes de los 30 años (DOF, 2007). Así mismo, no se cuenta con recomendaciones para realizar detección de VPH en forma conjunta con la citología anal, por lo tanto, se desconoce la utilidad del uso de la citología y el diagnóstico molecular del VPH en conjunto, por lo que, el diagnóstico de NIA, al igual que las lesiones precursoras cervicales, se complementan con realización de anoscopía de alta resolución con visualización directa del área afectada y toma de biopsia (Ortiz-Bautista y Méndez-Cano, 2018). La utilidad de la detección molecular del genoma viral como prueba de cribaje, fue evaluada, encontrando una sensibilidad de la prueba molecular Captura de Híbridos para detección de lesiones precursoras anales (NIA), del 70 %, una especificidad del 31 %, un VPP del 55 % y un VPN del 55 %, no mostrando diferencias entre la citología anal y la prueba de detección del VPH (Aguiar y col., 2020). El uso de ambos estudios en el tamizaje de las NIA podría incrementar la sensibilidad y especificidad, mejorando así el diagnóstico temprano de esta neoplasia.

La anoscopía de alta resolución es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de lesiones precursoras y cáncer de ano, llegándose a reportar una sensibilidad del 100 %, una especificidad del 71 %, un VPP 32 % y un VPN 100 %, al combinarse con la toma de biopsia (Ortiz-Bautista y Méndez-Cano, 2018). Este tipo de estudio sirve para realizar diagnósticos de certeza ante otras pruebas de cribaje positivas y en población de alto riesgo de lesiones precursoras o cáncer anal. Sin embargo, la anoscopía de alta resolución tiene el inconveniente de ser costosa y no estar disponible en todos los centros hospitalarios, además de ser operador dependiente (Nelson y Benson, 2017).

Existe la modalidad de cromoendoscopia digestiva magnificada, que es una variante de la anoscopia de alta resolución, que consiste en introducir un anoscopio transparente y la tinción de la pared del canal anal. Esta tinción se realiza con ácido acético al 4 %. Con esta señalización, se procede a realizar biopsias dirigidas de las lesiones aceto-blancas, para corroborar el diagnóstico histológico (Aguiar y col., 2018).

La ecografía endo-anal ayuda a determinar la profundidad de una lesión invasora anal. Se ha llegado a reportar una sensibilidad del 100 % y una precisión del 67 %, en comparación con la toma de biopsia. Así mismo, se mencionan algunas otras técnicas de imagen, como la tomografía computada con medio de contraste y la resonancia magnética, siendo de gran utilidad para imágenes locales, tumores primarios y lesiones recurrentes (Ciombor y col., 2017).

Riesgo para lesiones precursoras anales y cáncer invasor en mujeres con displasias cervicales de alto grado

La importancia de realizar una detección oportuna de VPH anal, en mujeres con lesiones precursoras de cáncer cervical, radica en el comportamiento a largo plazo de desarrollo de malignidad anal antes mencionado. Para establecer esta relación, algunos autores han utilizado información retrospectiva de cánceres incidentales anales de sus registros nacionales de diferentes tipos de cáncer, estimándose modelos de regresión para cálculo de cocientes de riesgo (Stier y col., 2015).

La estimación de riesgo durante el primer año para cáncer anal, posterior al diagnóstico de NIC 3, fue 7 veces mayor (HR 7.9; IC 95 % = 2.6 a 18.8), en comparación con mujeres no expuestas, riesgo que disminuía después de ese primer año de diagnóstico, para volver a incrementar 24 años, posteriores al diagnóstico inicial, hasta un HR 4.8 (IC 95 % = 3.3 a 7.0). Dicho riesgo inició en el momento de diagnóstico de displasia cervical, con una incidencia acumulada de 6/100 000 p/a a los 40 a 49 años, elevándose hasta 24/100 000 p/a a los 60 años.

En el caso de NIC 2, el patrón fue similar, solo con menor riesgo, reportándose un HR 3.5 (IC 95 % = 2.0 a 2.9) (Sand y col., 2016).

Lin y col. (2019), realizaron una estimación de riesgo de prevalencias de lesiones anales reportadas por cito-histopatología, asociadas a lesiones precursoras cervicales e infección por VPH, específicamente el genotipo VPH-16. En esta revisión sistemática se incluyeron 36 estudios, divididos en subpoblaciones, incluyendo a 3 607 mujeres seronegativas para VIH y 6 468 pacientes con estado de VIH desconocido. Las lesiones de alto grado de displasia anal se asociaron con reporte de alteraciones de alto grado de displasia cervical en un 22 % de pacientes VIH negativas, con un índice de prevalencias (PR de 23.1; IC 95 % = 9.4 a 5.7; $P < 0.001$), donde el genotipo VPH-16 se encontró en un 24 % en cérvix, muy superior al 2 % de las pacientes donde no se encontró al virus (PR 12.6; IC 95 % = 6.7 a 24.8, $P < 0.001$).

En un estudio que incluyó un millón de mujeres y cuyo objetivo inicial fue investigar factores asociados a cáncer de mama, se reportaron también estimaciones de otros tipos de cáncer, incluyendo el anal. Después de 13 años de seguimiento, 517 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer anal incidental y el factor de riesgo encontrado en mayor proporción en estas pacientes fue un historial de diagnóstico previo de NIC 3, con un riesgo relativo (RR) = 4.03 (IC del 95 % = 2.59 a 6.28), después del ajuste de otros factores, como el tabaquismo, el consumo de alcohol, el índice de masa corporal (IMC), la edad de la menarquia, el uso de anticonceptivos orales, entre otros (Coffey y col., 2015).

La combinación de infección por VPH en la región anal con la presencia de lesiones premalignas cervicales o bien la presencia del virus de forma simultánea en ambas regiones anatómicas se considera condicionante para el desarrollo de lesiones premalignas anales. Mientras que la prevalencia de infección anal por el VPH en mujeres sin antecedentes de

alteraciones cervicales es en promedio del 6 % (rangos entre 5 % a 22 %) (Tabla 2), la combinación de infección con VPH-AR anal en mujeres con algún tipo de lesión cervical se ha reportado entre el 23 % y el 86 % (Stier y col., 2015).

Algunos estudios documentan rangos de prevalencia de infección por VPH anal asociados a lesiones de displasia cervical del 50 % a 55 % (Sehna y col., 2014; Nasioutziki y col., 2020), incluso, hasta prevalencias calculadas arriba del 65 % (Donaire y col., 2017). Este rango de prevalencias tan amplio se ha relacionado con el tipo de población evaluada, la técnica de detección del VPH, el tipo de prácticas sexuales y estado inmunológico. En población latina, se han reportado prevalencias del 30 % a 35 % (Sánchez-Corredor y col., 2020) y la prevalencia de VPH anal en mujeres con lesiones cervicales de AG y BG del 46.5 % (Latan y col., 2017). En México, un estudio de 311 pacientes reportó una prevalencia de VPH anal del 30.8 %, una prevalencia del virus en ambas zonas del 18 %, de los cuales, el 61 % de las pacientes contaban con el mismo genotipo de VPH en las regiones anal y cervical (González-Losa y col., 2016).

La infección concomitante a nivel anal y cervical del VPH se analizó en una cohorte de mujeres con diagnóstico de displasias cervicales de alto grado, encontrando ADN de VPH en 55.1 % de las muestras cervicales y en 54.2 % en ano (Tabla 2), con una correlación moderada (coeficiente $\phi > 0.40$) para VPH-16, -31, -33, -52 y -58 con valores estadísticamente significativos ($P < 0.001$) (Nasioutziki y col., 2020).

Las mujeres con infección asociada a VPH-AR cervical pueden tener altas tasas de infección por VPH anal, con citología anal anormal, sobre todo lesiones de displasia de alto grado. Por ello, a este grupo se le ha considerado como de alto riesgo para el desarrollo de cáncer anal. Al respecto, un estudio reportó que el 18 % de las pacientes con citologías anales anormales presentaron infección simultánea anal y cervical, siendo las mujeres con

lesiones cervicales, asociadas a infección con VPH-AR, las que tuvieron 3 veces mayor probabilidad de tener VPH anal (OR 3.6; IC 95 %: 1.9 a 10.77; $P < 0.024$). La probabilidad de tener citología anormal anal, con la presencia de infección por VPH cervical, fue de más de 6 veces (OR 6.5; IC 95 %: 2.74 a 15.60; $P < 0.001$) (Lammé y col., 2014).

Se ha encontrado una probabilidad 3 veces mayor de tener una citología anormal asociada a una infección por VPH-AR (OR 3.87; IC 95 %: 2.32 a 6.454; $P < 0.001$), específicamente con VPH-16, en pacientes con historia de NIC de AG cervical o cáncer cervicouterino. Las mujeres con NIC 3 tuvieron mayor probabilidad de presentar alteraciones de AG en la citología anal (7.1 % *vs* 2.8 %, $P < 0.030$) e infección por VPH (40.5 % *vs* 15 %, $P < 0.001$). Las lesiones más frecuentemente encontradas por anoscopía fueron NIA de AG con un 66.7 % (Wohlmuth y col., 2021).

En cuanto a diferencias entre lesiones cervicales de AG y BG, un estudio reportó presencia del VPH en el 71.4 % de las muestras de cérvix y del 66.7 % en las muestras de ano. Los genotipos de mayor prevalencia de VPH-BR fueron el VPH-6 y el -11, y los genotipos de VPH-AR fueron el VPH-16 y -18 (Latan y col., 2017). Así mismo, en Colombia, se encontró una prevalencia de infección por VPH anal del 32 % en mujeres con displasia cervical confirmada, siendo la detección del virus del 54 % en las mujeres con lesiones cervicales de AG. Los genotipos mayormente encontrados también fueron el VPH-16 y -18 (Sánchez-Corredor y col., 2020). En otro estudio, donde solo se incluyeron pacientes inmunocompetentes con reporte de NIC de AG, se reportó un 10 % de prevalencia de alteraciones en citología anal y de éstas, las lesiones de AG tuvieron una prevalencia del 28 %. En este estudio, además, se analizaron otros factores relacionados con alteraciones cito-histopatológicas, como el promedio de embarazos, partos vaginales y abortos espontáneos, dichos factores tuvieron diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.01$) (Brum y col., 2022).

■ **Tabla 2. Estudios que establecen la relación entre lesiones precursoras y cáncer cervical positivos a VPH-AR y el cáncer anal.**

Table 2. Studies reporting the relation between premalignant lesions, and cervical cancer positive to VPH-AR and the anal cancer.

| VPH anal, alteraciones citológicas | Genotipos de VPH | IARC |
|--|-------------------------|--------------------------------|
| Incidencia cáncer anal 0.55/100 000 a 2.4/100 000. Prevalencia de infección por VPH anal en mujeres sin LIE cervicales del 6 % (5 % a 22 %), en mujeres con LIE cervical (23 % a 86 %). | Revisión sistemática | Stier y col. (2015) |
| Mujeres con LIE-AG: cociente de riesgo (HR) de 4.2 veces mayor para desarrollo de cáncer invasor anal incidental. | Retrospectivo | Sand y col. (2016) |
| Mujeres con NIC 3 presentaron un RR = 4.03 para desarrollo de cáncer anal incidental, después del ajuste de otros factores. | Prospectivo | Coffey y col. (2015) |
| En mujeres con neoplasia cervical, la prevalencia de VPH-AR anal fue de 32.5 % y la citología anal anormal de 17.6 %. Mujeres con VPH-AR cervical presentaron mayor probabilidad de tener VPH-AR anal. | Prospectivo | Lammé y col. (2014) |
| En mujeres con neoplasia cervical, la prevalencia de VPH-AR en cérvix fue de 55.1 % y anal de 54.2 %. Los genotipos de VPH detectados en el cérvix correlacionaron con los de la región anal. | Prospectivo | Nasioutziki y col. (2020) |
| Mujeres con diagnóstico citopatológico cervical y anal. Las LIE-AG anales estuvieron asociadas con la presencia de VPH-AR cervical, la prevalencia de VPH-16 anal fue del 41 % en mujeres positivas a VPH-16 cervical. | Revisión sistemática | Lin y col. (2019) |
| Mujeres con lesiones escamosas de alto grado. Las mujeres con LIE-AG cervical tienen un mayor riesgo de desarrollar LIE de ano. | Prospectivo | Wohlmuth y col. (2021) |
| Displasias cervicales con una prevalencia de VPH-AR cervical y anal del 18 %, y en NIC 3 la identificación VPH anal fue 35 %, VPH-16 más frecuente. | Transversal | González-Losa y col. (2016) |
| Mujeres con LIE cervical presentaron infección con VPH-AR en cérvix-ano del 46.5 % (1.5 veces mayor probabilidad de adquirir infección anal con infección cervical). | Prospectivo | Latan y col. (2017) |
| Mujeres con LIE cervical presentaron una prevalencia de VPH-AR del 32 % en la región anal y un 2 % citología anal anormal. | Transversal | Sánchez-Corredor y col. (2020) |

VPH-AR: Virus del papiloma humano de alto riesgo; NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical; LIE-BG y AG: Lesión intraepitelial de bajo grado y alto grado; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; HR: Hazard Ratio (cociente de riesgo); RR: Riesgo Relativo.

En mujeres mexicanas, con reportes de diferentes grados de anomalías cervicales, se registró una prevalencia de infección por el VPH del 41.5 % en las muestras cervicales y del 30.8 % en las muestras anales (VPH-16, -18, -45 y -58). La infección en ambos lugares anatómicos fue del 18 % de las mujeres, y de ellas, el 11.25 % presentaron el mismo genotipo viral, siendo el VPH-16 el de mayor prevalencia (34 %), seguido de VPH-58 (32 %) y del VPH-18 (19 %). La presencia de estos genotipos en cérvix fue la única variable asociada a la infección por VPH en ano (OR 2.85; IC 95 %: 1.68 a 4.84, P = 0.000 0) (González-Losa y col., 2016).

Consideraciones y recomendaciones de detección de cáncer anal en mujeres con historia de displasia cervical

La información disponible en la literatura científica y discutida previamente permite establecer que existen varias condiciones importantes a considerar respecto a la infección por VPH, la presencia de displasia cervical y displasia anal y el riesgo de desarrollar cáncer invasivo anal (Tabla 1):

- La incidencia de cáncer anal ha incrementado de 0.55/100 000 a 2.4/100 000 habitantes en los últimos 10 años.
- La carga atribuible global de VPH-AR en cáncer anal es del 88 % y en lesiones precursoras anales se estima en 95 %.
- Los genotipos de VPH-AR (VPH-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45 y -51) se asocian con el 96 % de los casos de cáncer anal, y los dos primeros se consideran los de mayor prevalencia (80.6 %).
- Las displasias cervicales de AG (NIC 2 y 3) y cáncer cervical se asocian a un riesgo estimado de 2.9 y 4.2 veces mayor para el desarrollo de lesiones precursoras a nivel anal, y dicho riesgo es mayor en personas con más de 60 años.
- Las mujeres con infección asociada a VPH cervical pueden tener altas tasas de infección

por VPH anal, citología anal anormal y estadios de displasia anal de AG, condicionando un riesgo mayor para desarrollo de cáncer anal invasor.

- La citología anal (PAP anal) es un estudio de cribaje altamente sensible, pudiendo incrementar especificidad asociado a detección de ADN del VPH. Las recomendaciones sugeridas en pacientes de riesgo, como las mujeres con lesiones de displasia cervical, son el de repetir estas pruebas a intervalos regulares en forma de prueba de tamizaje, asociándose a la exploración digital anal. De encontrarse alteraciones, las pacientes deberán remitirse para realización de pruebas confirmatorias.

CONCLUSIONES

La evidencia científica establece la importancia de realizar citologías anales en mujeres con lesiones precursoras de cáncer cervical e infección por virus del papiloma humano (VPH). Es conveniente, por ello, considerar complementar el actual programa de detección de cáncer cervicouterino, agregando un modelo de prevención integral, en el que se incluyan pruebas de tamizaje en la región anal, así como la concientización sobre la prevención de cáncer anal en este grupo de riesgo. Si bien en diversos países del mundo se recomienda la prueba de cribaje para cáncer anal en los grupos de riesgo, en México no existen directrices para la detección temprana de este tipo de cáncer, por lo que se necesitan más estudios de prevalencia de infección por VPH anal y presencia de lesiones precursoras de cáncer anal en mujeres con antecedentes de lesiones de displasia de alto grado cervical, cáncer invasor e infección por VPH en ambas zonas anatómicas, que sustenten la importancia de realizar la prueba de cribaje, así como la de implementar la vacunación contra el VPH en los grupos de riesgo.

REFERENCIAS

- Aguiar, C., García, L., Boccardo, B. M., Vassel, M., Arriola, A., Jaumandreu, S., ..., and Heard, I. (2020). Anal PAP, HPV tests and magnifying chromoendoscopy with biopsies in the diagnosis of anal intraepithelial neoplasia. *Journal of Coloproctology*. 40(3): 220-226.
- Aguiar, C., Jaumandreu, S., Álvarez, C. y Rodríguez, M. C. (2018). Uso de la cromosendoscopia digestiva con magnificación en el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial anal. *Acta Gastroenterología Latinoamérica*. 48(3): 206-212.
- Alarcón-Romero, L. D. C., Organista-Nava, J., Gómez-Gómez, Y., Ortiz-Ortiz, J., Hernández-Sotelo, D., Del-Moral-Hernández, O., ..., and Gómez-Gómez, Y. (2022). Prevalence and distribution of Human Papillomavirus genotypes (1997–2019) and their association with cervical cancer and precursor lesions in women from southern Mexico. *Cancer Control*. 29: 10732748221103331.
- Aleman, L., Saunier, M., Alvarado-Cabrero, I., Quirós, B., Salmeron, J., Shin, H. R., ..., de-Sanjósé, S. (2015). Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *International Journal of Cancer*. 136(1): 98-107.
- Benevolo, M., Latini, A., Rollo, F., Giuliani, M., Giglio, A., Giuliani, E., ..., and Donà, M. G. (2022). Incidence of abnormal anal cytology in HIV-infected and HIV-uninfected men who have sex with men. *Cancer Cytopathol*. A head of print.
- Bertoli, H. K., Thomsen, L. T., Iftner, T., Dehlendorf, C., and Kjær, S. K. (2020). Risk of vulvar, vaginal, and anal high-grade intraepithelial neoplasia and cancer according to cervical human papillomavirus (HPV) status: A population-based prospective cohort study. *Gynecologic Oncology*. 157(2): 456-462.
- Brum, V. O. R., Tricoti, A. S. O., Pannain, G. D., Drumond, D. G., and Leite, I. C. G. (2022). Cytology-based Screening for Anal Intraepithelial Neoplasia in Immunocompetent Brazilian Women with a History of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia or Cancer. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*. 44(7): 678–685.
- CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (2020). Tasas del cáncer anal asociado al VPH por raza y grupo étnico | CDC. Base de datos SEER*Stat del Programa Nacional de Registros del Cáncer: Archivo analítico de incidencia, en *Informe Estadísticas del Cáncer en los Estados Unidos, 1998–2017*. [En línea]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/spanish/cancer/hpv/statistics/anal.htm>. Fecha de consulta: 5 de agosto de 2022.
- Ciombor, K. K., Ernst, R. D., and Brown, G. (2017). Diagnosis and diagnostic imaging of anal canal cancer. *Surgical Oncology Clinics*. 26(1): 45-55.
- Clifford, G. M., Georges, D., Shiels, M. S., Engels, E. A., Albuquerque, A., Poynten, I. M., ..., and Stier, E. A. (2021). A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *International Journal of Cancer*. 148(1): 38-47.
- Coffey, K., Beral, V., Green, J., Reeves, G., and Barnes, I. (2015). Lifestyle and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years. *British Journal of Cancer*. 112(9): 1568-1574.
- Cronin, B., Bregar, A., Luis, C., Schechter, S., Disilvestro, P., Pisharodi, L., ..., and Robison, K. (2016). Evaluation of anal cytology and dysplasia in women with a history of lower genital tract dysplasia and malignancy. *Gynecologic Oncology*. 141(3): 492-496.
- Della-Fera, A. N., Warburton, A., Coursey, T. L., Khurana, S., and McBride, A. A. (2021). Persistent Human Papillomavirus Infection. *Viruses*. 13(2): 321.
- De-Martel, C., Plummer, M., Vignat, J., and S. (2017). Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer*. 141(4): 664-670.
- DOF, Diario Oficial de la Federación (2007). Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994. Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. *Diario Oficial de la Federación. Secretaría de Salud*. 52-70.
- Donaire, C., Reillo, M., Martínez-Escoriza, J. C., and López-Fernández, J. A. (2017). Anal study in immunocompetent women with human papillomavirus related lower genital tract pathology. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 211: 25-20.
- Elfström, K. M., Eklund, C., Lamin, H., Öhman, D., Hortlund, M., Elfgren, K., ..., and Dillner J. (2021). Organized primary human papillomavirus-based cervical screening: A randomized healthcare policy trial. *PLoS Med*. 18(8): e1003748.
- Elorza, G., Saralegui, Y., Enríquez-Navascués, J. M., Placer, C., and Velaz, L. (2016). Neoplasia intraepitelial anal: una revisión de conjunto. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 108(1): 31-39.
- Erazo-Luna, E. V. and Velásquez-Lopera, M. M. (2019). Immunological response to human papilloma virus. *Dermatología Revista Mexicana*. 63(1): 40-59.
- Fraga-Campo, S. (2010) HPV. Cribado de cáncer de

cérvix Vacunación. [En línea]. Disponible en: <https://www.quironsalud.es/es/comunicacion/agenda-eventos/1-jornada-ginecologia-obstetricia-atencion-primaria.ficheros/461053cribado%20cáncer%20cervix.%20VPH.%20Vacuna.pdf>PT. Fecha de consulta: 5 de agosto de 2022.

Globocan (2020). México. The Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer, in World Health Organization. [En línea]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>. Fecha de consulta: 10 de agosto de 2022.

González-Losa, M. R., Puerto-Solís, M., Ayora-Talavera, G., Gómez-Carvalho, J., Euán-López, A., Cisneros-Cutz, J. I., ..., and Conde-Ferrández, L. (2016). Prevalence of anal infection due to high-risk human papillomavirus and analysis of E2 gene integrity among women with cervical abnormalities. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 36(4): 209-213.

Hernández-Hernández, D. M., Patlán-Pérez, R. Ma., y Apresa-García, T. (2015). Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 53(2): S154-161.

INCAN, Instituto Nacional de Cancerología (2016). Programa Integral de Prevención y Control del Cáncer en México. [En línea]. Disponible en: https://www.iccp-portal.org/system/files/plans/PICCM_FINALINCan_Enero2018.pdf. Fecha de consulta: 25 de enero de 2023.

INEGI, Instituto Nacional de Estadística y Geografía (2021). Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. Datos nacionales, en *Comunicado de prensa núm. 105/21*. [En línea]. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf. Fecha de consulta: 10 de agosto de 2022.

Khattab, R., McMeekin, E., Taege, A. J., Hekman, J. M., Brainard, J. A., Underwood, D., ..., and Sturgis, C. D. (2018). Unsatisfactory exfoliative anal cytology samples, 15-year experience with histologic, cytologic, and molecular follow-up. *Diagnostic Cytopathology*. 46(2): 117-121.

Krzowska-Firych, J., Lucas, G., Lucas, C., Lucas, N., and Pietrzyk, Ł. (2019). An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *Journal of Infection and Public Health*. 12(1): 1-6.

Lammé, J., Pattaratornkosohn, T., Mercado-Abadie, J., Alkhas, A., Robinson, A., and Lanneau, G. (2014). Concurrent anal human papillomavirus and abnormal anal cytology in women with known cervical dysplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 124(2 Pt 1): 242-248.

Latan, J., Fernandes, A., López, M., Fermín, M., and Correnti, M. (2017). Detección de la infección por vi-

rus de papiloma humano en ano en pacientes con lesiones en cuello uterino. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. 77(2): 92-99.

Lin, C., Slama, J., Gonzalez, P., Goodman, M. T., Xia, N., Kreimer, A. R., ..., and Clifford, G. M. (2019). Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 19(8): 880-891.

Mayer, R. J. (2019). Cánceres de tubo digestivo bajo, en *Harrison. Principios de Medicina*. [En línea]. Disponible en: Interna. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1717§ionid=114915201>. Fecha de consulta: 10 de agosto de 2022.

Moscicki, A. B., Darragh, T. M., Berry-Lawhorn, J., Roberts, J. M., Khan, M. J., Boardman, L. A., ..., and Palefsky, J. M. (2015). Screening for anal cancer in women. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 19(3): S27-S42.

Nasioutziki, M., Chatzistamatiou, K., Loufopoulos, P. D., Vavoulidis, E., Tsampazis, N., Pratilas, G. C., ..., and Dinias, K. (2020). Cervical, anal and oral HPV detection and HPV type concordance among women referred for colposcopy. *Infectious Agents and Cancer*. 15(1): 15-22.

National Cancer Institute (2019). SEER Cancer Stat Facts. [En línea]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Fecha de consulta: 10 de agosto de 2022.

Nelson, V. M. and Benson, A. B. (2017). Epidemiology of anal canal cancer. *In Surgical Oncology Clinics of North America*. 26(1): 9-15.

Ortiz-Bautista, R. J. y Méndez-Cano, V. H. (2018). Tamizaje por citología de lesiones preneoplásicas del conducto anal. *Patología Revista Latinoamericana*. 56(4): 303-309.

Padilla-España, L., Repiso-Jiménez, J. B., Fernández-Sánchez, F., Pereda, T., Rivas-Ruiz, F., Fernández-Morano, T., ..., and de-Troya-Martín, M. (2016). Efectividad del genotipado del virus del papiloma humano frente a la citología anal en la identificación de neoplasia intraepitelial de alto grado. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 34(7): 400-405.

Pangarkar, M. A. (2022). The Bethesda System for reporting cervical cytology. *Cytojournal*. 19: 28.

Ramírez-Padilla, M., Ruiz-López, P., and de-Aguinaga-Inurriaga, A. E. (2020). Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 18(3): 215-227.

Sánchez-Corredor, C. D., Guerrero-Machado, M., Rubio-Romero, J. A., Diaz-Cruz, L. A., Angel-Muller, E., and Rey-Serrano, G. (2020). Prevalence of high-risk human

papilloma virus infection and abnormal cytology of the anal transformation zone in women with cervical dysplasia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 71(4): 345-355.

Sand, F. L., Munk, C., Jensen, S. M., Svahn, M. F., Frederiksen, K., and Kjær, S. K. (2016). Long-term risk for noncervical anogenital cancer in women with previously diagnosed high-grade cervical intraepithelial neoplasia: A Danish nationwide cohort study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 25(7): 1090-1097.

Santos-López, G., Márquez-Domínguez, L., Reyes-Leyva, J., y Vallejo-Ruiz, V. (2015). Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Revista Mexicana del Seguro Social*. 53(S2):166-171.

Sehnal, B., Dusek, L., Cibula, D., Zima, T., Halaska, M., Driak, D., and Slama, J. (2014). The relationship between the cervical and anal HPV infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. *Journal of Clinical Virology*. 59(1):18-23.

Sendagorta-Cudós, E., Burgos-Cibrián, J., and Rodríguez-Iglesias, M. (2019). Genital infections due to the human papillomavirus. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 37(5): 324-334.

Shiels, M. S., Kreimer, A. R., Coghill, A. E., Darragh, T. M., and Devesa, S. S. (2015). Anal cancer incidence in the United States, 1977-2011: Distinct patterns by histology and behavior. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 24(10):1548-1556.

Simpson, S., Blomfield, P., Cornall, A., Tabrizi, S. N., Blizzard, L., and Turner, R. (2016). Front-to-back & dabbing wiping behaviour post-toilet associated with anal neoplasia & HR-HPV carriage in women with previous HPV-mediated gynaecological neoplasia. *Cancer Epidemiology*. 42:124-132.

Stier, E. A. and Chiao, E. Y. (2017). Anal cancer and anal cancer precursors in women with a history of HPV-related dysplasia and cancer. *Seminars in Colon and Rectal Surgery*. 28(2):97-101.

Stier, E. A., Sebring, M. C., Mendez, A. E., Ba, F. S., Trimble, D. D., and Chiao, E. Y. (2015). Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 213(3): 278-309.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., and Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal for Clinicians*. 71(3):209-249.

nties. *Cancer Journal for Clinicians*. 71(3):209-249.

Torres-Poveda, K., Piña-Sánchez, P., Vallejo-Ruiz, V., Lizano, M., Cruz-Valdez, A., Juárez-Sánchez, P., ..., and Manzo-Merino, J. (2020). Molecular markers for the diagnosis of high-risk human papillomavirus infection and triage of human papillomavirus-positive women. *Revista de Investigacion Clínica*. 72(4):198-212.

Viens, L. J., Henley, S. J., Watson, M., Markowitz, L. E., Thomas, C. C., Thompson, T. D., ..., and Saraiya, M. (2016). Human Papillomavirus-Associated Cancers — United States, 2008–2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 65(26):661-666.

Wohlmuth, C., Ghorab, Z., Shier, M., Tinmouth, J., Salit, I. E., Covens, A., ..., and Vicus, D. (2021). Cytology-based screening for anal intraepithelial neoplasia in women with a history of cervical intraepithelial neoplasia or cancer. *Cancer Cytopathology*. 129(2): 140-147.