

**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Precisión diagnóstica de la citología
exfoliativa para lesiones precursoras del
cáncer anal en hombres que tienen sexo con
hombres VIH positivos: Revisión sistemática.**

**Accuracy of exfoliative cytology for
diagnosis of precursor lesions of anal cancer
in positive HIV men who have sex with men:
Systematic review.**

Alumno:

Victoria Sung Alves

*Victoria.SungAlves@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Tutor:

Esteban Grzona

*Esteban.Grzona@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana*

Precisión diagnóstica de la citología exfoliativa para lesiones precursoras del cáncer anal en hombres que tienen sexo con hombres VIH positivos: Revisión sistemática.

Accuracy of exfoliative cytology for diagnosis of precursor lesions of anal cancer in positive HIV men who have sex with men: Systematic review.

Autores: Sung Alves V, Grzona E.

Resumen

Introducción: Los hombres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que tienen sexo con hombres tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de ano y su incidencia ha ido en aumento. Por esto la detección de las lesiones anales precursoras es relevante. No obstante, todavía hay algunas preguntas relacionadas con la precisión diagnóstica de las pruebas de detección. Para una población con alto riesgo de cáncer anal, como los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) VIH positivos, una prueba de detección debe tener una alta sensibilidad para garantizar que las pruebas negativas no conduzcan al desarrollo de una neoplasia o lesiones pre neoplásicas. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la precisión diagnóstica de la citología exfoliativa (papanicolau anal), en comparación con el examen histopatológico como referencia, para evaluar el rendimiento como prueba de detección de lesiones precursoras del cáncer de ano en hombres VIH positivos que tienen sexo con hombres de acuerdo a las evidencias disponibles. **Material y métodos:** Se utilizó una estrategia de búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos Medline (a través de PubMed). La búsqueda fue complementada por las listas de referencias de los estudios incluidos. Se realizó la revisión sistemática de acuerdo con los elementos de informes preferidos para una revisión sistemática y meta-análisis de estudios de precisión de pruebas de diagnóstico, la declaración (PRISMA-DTA). **Resultados:** La distribución de los resultados citológicos anormales fue: 20,49% ASC-US; 19,33% L-SIL; 2,23% ASC-H; 9,67% H-SIL. La distribución de los resultados histopatológicos anormales fue: 36,61% AIN 1; 6,51% AIN 2; 8,72% AIN 3; 27,46% AIN 2+; 64,73% AIN 1+. Nuestros resultados mostraron una sensibilidad y especificidad agrupadas de la citología anormal, en HSH VIH positivos, para diagnosticar cualquier AIN como: 74,7% (IC95%) y 58,22% (IC95%) respectivamente. Y para diagnosticar AIN de alto grado como: 56,61% (IC95%) y 71,33% (IC95%). **Conclusión:** La implementación de programas de cribado basados en el Papanicolaou anal podría ser una estrategia que a diferencia de la copia de alta resolución y el examen proctológico especializado, goza del beneficio de ser una técnica simple, con una curva de aprendizaje muy corta y de bajo costo en cuanto a la recolección de muestras. En contrapunto depende de la expertise de un patólogo entrenado. **Palabras Clave:** sensibilidad y especificidad; citodiagnóstico; canal anal; condiciones precancerosas; homosexualidad masculina.

Abstract

Background: Men with human immunodeficiency virus (HIV) infection who have sex with men have a higher risk of suffering from anal cancer and its incidence has been increasing. For this reason, the detection of precursor anal lesions is relevant. However, there are still some questions related to the diagnostic accuracy of screening tests. For a population at high risk for anal cancer, such as HIV positive men who have sex with men (MSM), a screening test must have a high sensitivity to ensure that negative tests do not lead to the development of a neoplasm or pre-neoplastic lesions. **Objective:** The objective of this study is to carry out a systematic review of the literature on the diagnostic accuracy of exfoliative cytology (anal pap smear), compared with histopathological examination as a

reference, to evaluate the performance as a screening test for cancer precursor lesions of anus in HIV positive men who have sex with men according to the available evidence. **Material and methods:** A literature search strategy was used using the Medline database (through PubMed). The search was supplemented by the reference lists of the included studies. The systematic review was performed according to the preferred reporting elements for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test precision studies, the statement (PRISMA-DTA). **Results:** The distribution of abnormal cytological results was: 20.49% ASC-US; 19.33% L-SIL; 2.23% ASC-H; 9.67% H-SIL. The distribution of abnormal histopathological results was: 36.61% AIN 1; 6.51% AIN 2; 8.72% AIN 3; 27.46% AIN 2+; 64.73% AIN 1+. Our results showed a pooled sensitivity and specificity of abnormal cytology, in HIV positive MSM, to diagnose any AIN as: 74.7% (95% CI) and 58.22% (95% CI) respectively. And to diagnose high-grade AIN as: 56.61% (95% CI) and 71.33% (95% CI). **Conclusion:** The implementation of screening programs based on the anal Pap smear could be a strategy that, unlike high-resolution copying and specialized proctological examination, enjoys the benefit of being a simple technique, with a very short learning curve and low cost in terms of sample collection. In counterpoint it depends on the expertise of a trained pathologist.

Keywords: sensitivity and specificity; cytodiagnosis; anal canal; precancerous conditions; male homosexuality.

INTRODUCCIÓN

A pesar de su longitud limitada, el canal anal tiene una estructura histológica y anatómica compleja y produce una variedad de tumores (1). El cáncer anal es relativamente raro, su incidencia es de aproximadamente 1,5 por 100,000 (2). Sin embargo es cada vez más común, especialmente ciertos en subgrupos (3). En pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, por su sigla en inglés), la infección por el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés) en el canal anal es casi universal (4).

Los principales grupos de riesgo son los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), pacientes con inmunodepresión de diversos orígenes (HIV, pacientes trasplantados) y mujeres con displasia vaginal, vulvar o cervical (1). La prevalencia de la infección anal por HPV en HSH HIV negativos es de 42-63%, entre los HSH HIV positivos la prevalencia aumenta a 80-95% de los cuales 29% presentan neoplasia intraepitelial anal (AIN, por su sigla en inglés) de alto grado (1)(4). Aproximadamente 10% de la población general con AIN de alto grado progresa a cáncer de ano dentro de 5 años, sin embargo la progresión en inmunodeprimidos es de casi 50% (5). Se estima que por año 1 / 56-600 AIN en HSH HIV positivos progresen a cáncer de ano (4). Las lesiones anales precursoras del cáncer anal se clasifican

citológicamente de manera similar a la citología cervical, según el sistema Bethesda: células escamosas atípicas negativas de importancia indeterminada (ASC-US), lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL) y lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL) (6). La citología anal según su papel clínico, es una prueba de cribado ya que es un método diagnóstico morfológico microscópico sencillo, económico y seguro. La hipótesis de esta investigación es que la citología exfoliativa (papanicolau anal) es una prueba con buenos valores de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de lesiones anales precursoras. Se ha demostrado que las lesiones anales precursoras del carcinoma escamoso están relacionadas con el HPV en más del 90% de los casos, particularmente con los serotipos 16 (85%) y 18 (7%) (8). El HPV infecta los queratinocitos de la capa basal a través de áreas discontinuas en la capa superior del epitelio (lesiones, micro heridas o micro abrasiones) (9). En el caso de las lesiones benignas como los condilomas, la replicación del genoma viral es extra cromosómica. Cuando la lesión es maligna, el ácido desoxirribonucleico (DNA, por su sigla en inglés) viral se integra en el cromosoma de la célula huésped generando inestabilidad cromosómica lo que da inicio a la secuencia de mutación de la carcinogénesis. Es importante reconocer las lesiones precursoras, ya que la mayoría de las infecciones anales por HPV son asintomáticas o no son clínicamente

específicas y tienen muy pocas características (1). El Papanicolau anal (PAP) debe realizarse en el canal y en el margen anal, luego los pacientes con anomalías detectadas por la prueba de PAP se evalúan adicionalmente mediante anoscopia de alta resolución (HRA, por su sigla en inglés) (10). Si bien la incidencia de cáncer anal es demasiado baja para el cribado de la población general, ha habido interés en desarrollar programas de detección y diagnóstico temprano de lesiones precursoras de cáncer anal para los grupos del alto riesgo, el cual se basaría en la detección citológica de anomalías relacionadas con el HPV, seguido de la confirmación histológica de la presunta lesión precursora (7)(4). Todavía, hay algunas preguntas relacionadas con la progresión de lesiones precursoras hacia cáncer invasivo, así como la rentabilidad y precisión diagnóstica de las pruebas de detección (3). Para una población con alto riesgo de cáncer anal, como el HSH HIV positivo, una prueba de detección debe tener una alta sensibilidad para garantizar que las pruebas negativas no desarrollen cáncer o lesiones pre neoplásicas (7). Actualmente, no hay ensayos clínicos aleatorizados que documenten la efectividad de un programa de detección anal para reducir la incidencia, morbilidad o mortalidad del cáncer anal (7). El objetivo del estudio fue realizar una revisión sistemática de la literatura para evaluar la precisión diagnóstica del PAP para la detección de lesiones anales precursoras del cáncer en un grupo de alto riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con los "Elementos de Informes Preferidos para una Revisión Sistemática y Meta-análisis de estudios de precisión de pruebas de diagnóstico" (PRISMA-DTA)(11).

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sensible en la base de datos electrónica MEDLINE/PubMed entre 2004 y 2020. Los términos Mesh (Medical Subject Heading) de búsqueda utilizados fueron: "sensitivity and specificity", "cytodiagnosis", "anal canal" y "precancerous conditions". En todos los casos se utilizó el operador booleano "AND" y no se utilizaron filtros. La búsqueda fue ampliada a las citas de cada uno de los estudios primarios. Luego se realizó una selección por título y resumen, para identificar artículos relevantes adicionales.

Población de estudio

Fueron analizados estudios publicados donde participaban pacientes HSH, HIV+.

Criterios de inclusión

Esta revisión se centró en estudios en los que se comparó la citología anal con los estándares de referencia histopatológicos aplicados a todos los pacientes HSH HIV positivos con muestras recolectadas por un médico.

Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los estudios no relacionado con el tema, duplicados, sin datos histopatológicos, sin valores de sensibilidad y especificidad, sin datos específicos de la población HSH HIV positivos, que no hayan utilizado el sistema de Bethesda 2001 para la clasificación citológica, estudios no concluidos, revisiones narrativas y casos y controles.

Entorno

Ámbito de estudio universitario. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana (UAI).

Intervenciones

La prueba de índice fue la citología exfoliativa anal a través de un muestreo citológico de la extensión del canal anal utilizando citocepillos o hisopos y el procesamiento de las muestras fue mediante fijación tradicional o medios citológicos líquidos. Cualquier alteración citológica en comparación con la normal se definió como el punto de corte (células escamosas atípicas de importancia indeterminada o peor). Utilizando la clasificación del sistema Bethesda 2001.

Estándar de referencia

La prueba de referencia fue la evaluación histológica de biopsias recolectadas a través de la anoscopia de alta resolución (HRA) con ácido acético. Las lesiones anales precursoras del cáncer anal se clasifican histológicamente como AIN I (displasia de bajo grado) y AIN II-III (displasia de alto grado), según el nivel del epitelio afectado.

Variables

Las variables medidas y los principales datos recolectados fueron: El material utilizado para realizar la citología, el medio de fijación de la muestra, el número de muestras citológicas recolectadas, las definiciones de las condiciones citológicas evaluadas (normal, ASC-US, L-SIL, ASC-H, H-SIL) con sus respectivas cantidades, la prueba estándar de referencia (HRA) con el número total de biopsias recolectadas, las definiciones de las condiciones histológicas (benigno, AIN 1, AIN 2, AIN 3, AIN 2+, AIN 1+) con sus respectivas cantidades y los valores de sensibilidad y especificidad de la citología (PAP) para detectar cualquier AIN o AIN de alto grado. (ver tabla 1 en los resultados).

Análisis estadístico

Se realizó el análisis de todos los estudios seleccionados. Todos los datos fueron extraídos de forma manual. Se expusieron los datos de las variables de cada estudio en tablas de Microsoft Excel 2013 que serán presentadas en los resultados. A partir de esto se obtuvo las medianas y los porcentajes para las variables cuantitativas. Se realizó la síntesis de los resultados demográficos, de la prueba índice (variables citológicas), del estándar de referencia (variables histopatológicas) y de la precisión diagnóstica de la citología anal para detección de cualquier AIN y HGAIN (variables: sensibilidad y especificidad).

Evaluación de la calidad metodológica de los estudios primarios

- a) Número de patólogos que analizaron las muestras en cada estudio:

Once estudios (12)(13)(14)(15)(16)(17)(18)(19)(20)(21)(22) tuvieron las muestras citológicas evaluadas por un solo patólogo.

Tres estudios (23)(24)(25) tuvieron las muestras citológicas evaluadas por dos o más patólogos.

Diez estudios (12)(13)(14)(15)(16)(18)(19)(20)(21)(22) tuvieron las biopsias evaluadas por un solo patólogo.

Cuatro estudios (23)(24)(25)(17) tuvieron las biopsias evaluadas por dos o más patólogos.

Un estudio (26) no informó este dato.

- b) Análisis del sesgo de revisión u observación:

Doce de 15 estudios tuvieron el resultado de la prueba evaluado en forma enmascarada, apenas dos (14)(26) no reportaron esta información y en uno (15) no fue enmascarada.

- c) Análisis del sesgo de verificación:

Apenas tres de 15 estudios tuvieron el estándar de referencia aplicado apenas a los participantes con prueba índice positiva (13)(14)(24), los demás fueron aplicados aleatoriamente.

d) **Análisis del sesgo de espectro clínico, reporte del estado del HIV positivo:**

Dos estudios informaron que el estado de HIV fue autoinformado (12)(13).

Ocho estudios informaron que el estado de HIV se obtuvo a partir del registro clínico del participante (23)(14)(16)(17)(18)(19)(21)(25).

Los cinco estudios restantes no reportaron esta información.

RESULTADOS

Selección de estudios

La estrategia de búsqueda permitió identificar 11 estudios. Después de una selección por títulos y resúmenes fueron descartados 5 estudios. A partir de las listas de referencias de los 6 estudios incorporados se identificaron 54 estudios relacionados con el tema. Luego se recuperaron los textos completos de los 60 estudios, de los cuales 45 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión y exclusión. Por fin se incluyeron 15 estudios para la revisión sistemática (ver diagrama de flujo en figura 1).

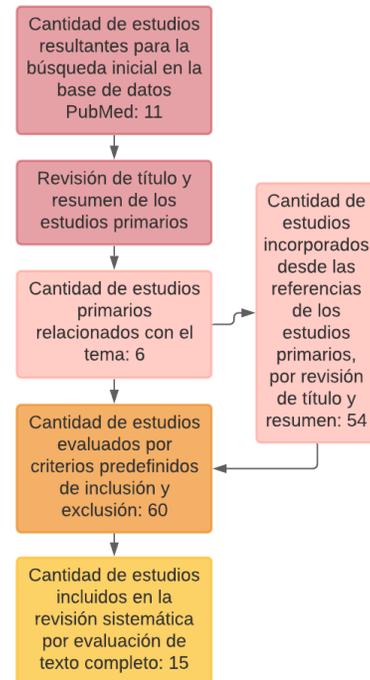


Figura 1: Diagrama de flujo de la revisión sistemática

Datos recolectados

Se incluyeron 15 estudios primarios (12–26), un total de 3.561 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Las características principales de los estudios analizados se muestran en la tabla 1.

VARIABLES DEMOGRAFICAS			VARIABLES CITOLOGICAS			VARIABLES HISTOPATOLOGICAS			VARIABLES DE LA PRUEBA CITOLOGICA																		
Estudio	Año	País	Diseño	N total de participantes	N HSH	N HIV+	Edad promedio	Rango de edad	Prueba indice	N muestras recolectadas	N citología NORMAL	N ASC-US	N L-SIL	N ASC-H	N H-SIL	Estandar de referencia	N total de Biopsias	N BENIGNO	N AIN 1 (LGAIN)	N AIN 2	N AIN 3	N AIN 2+ (HGAIN)	N AIN 1+ (LGAIN más HGAIN)	SENSIBILIDAD % Para detectar cualquier AIN	ESPECIFICIDAD % Para detectar cualquier AIN	SENSIBILIDAD %Para detectar HGAIN	ESPECIFICIDAD % Para detectar HGAIN
Chin-Hong y col. PMID: 18765699	2008	Estados Unidos	Cohorte transversal	126	126	38	44	(24-73)	Citología anal (dracon; metanol.PreservCyt; CYTC)	125	NI	NI	NI	NI	NI	HRA (acido acético 3% con biopsia	38	17	10	NI	NI	11	21	90	64	87	47
Berry y col. PMID: 19279418	2009	Estados Unidos	Cohorte transversal	125	125	35	46	(26-75)	Citología anal (dracon; medios líquidos.ThinPrep)	401	133	49	172	NI	47	HRA (acido acético 3%) con biopsia	401	129	174	NI	NI	98	272	NI	NI	84	39
Salit y col. PMID: 20442633	2010	Canada	Cohorte transversal	401	401	401	44	(39-51)	Citología anal (dracon; medios líquidos.ThinPrep)	401	401	49	172	NI	47	HRA (acido acético 3%) con biopsia	401	129	174	NI	NI	98	272	NI	NI	84	39
Berry y col. PMID: 19279418	2009	Estados Unidos	Cohorte transversal	125	125	35	46	(26-75)	Citología anal (dracon; medios líquidos.ThinPrep)	34	11	5	12	1	5	HRA (acido acético 3%) con biopsia	26	6	5	NI	NI	15	20	NI	NI	87	47

VARIABLES DEMOGRAFICAS			VARIABLES CITOLOGICAS			VARIABLES HISTOPATOLOGICAS			VARIABLES DE LA PRUEBA CITOLOGICA																		
Estudio	Año	País	Diseño	N total de participantes	N HSH	N HIV+	Edad promedio	Rango de edad	Prueba indice	N muestras recolectadas	N citología NORMAL	N ASC-US	N L-SIL	N ASC-H	N H-SIL	Estandar de referencia	N total de Biopsias	N BENIGNO	N AIN 1 (LGAIN)	N AIN 2	N AIN 3	N AIN 2+ (HGAIN)	N AIN 1+ (LGAIN más HGAIN)	SENSIBILIDAD % Para detectar cualquier AIN	ESPECIFICIDAD % Para detectar cualquier AIN	SENSIBILIDAD %Para detectar HGAIN	ESPECIFICIDAD % Para detectar HGAIN
Wentzensen y col. PMID: 23018436	2012	Estados Unidos	Cohorte transversal	363	363	363	53	(26-79)	Citología anal (dracon; PreservCyt; ThinPrep)	363	112	73	67	27	60	HRA (ácido acético 3%) con biopsia	293	85	126	55	25	80	206	89	39	NI	NI
Cranston y col. PMID:15220697	2004	Estados Unidos	Cohorte prospectivo	122	122	82	45	(29-72)	Citología anal (dracon; medios líquidos. Cytoc ThinPrep)	102	33	3	36	NI	29	HRA (ácido acético 3% y lugol) con biopsia	102	5	26	NI	NI	69	95	70	NI	74	NI
Iribarren Diaz y col. PMID: 28229612	2017	España	Cohorte transversal	264	264	264	43	(22-79)	Citología anal (dracon; medios líquidos. ThinPrep)	264	139	52	58	NI	14	HRA (ácido acético 3% y lugol) con biopsia	209	123	47	24	10	34	82	61	85	29	97

VARIABLES DEMOGRAFICAS			VARIABLES CITOLOGICAS			VARIABLES HISTOPATOLOGICAS			VARIABLES DE LA PRUEBA CITOLOGICA																		
Estudio	Año	Pais	Diseño	N total de participantes	N HSH	N HIV+	Edad promedio	Rango de edad	Prueba indice	N muestras recolectadas	N citología NORMAL	N ASC-US	N L-SIL	N ASC-H	N H-SIL	Estandar de referencia	N total de Biopsias	N BENIGNO	N AIN 1 (LGAIN)	N AIN 2	N AIN 3	N AIN 2+ (HGAIN)	N AIN 1+ (LGAIN más HGAIN)	SENSIBILIDAD % Para detectar cualquier AIN	ESPECIFICIDAD % Para detectar cualquier AIN	SENSIBILIDAD %Para detectar HGAIN	ESPECIFICIDAD % Para detectar HGAIN
Nathan y col. PMID: 20057313	2010	Inglaterra	Cohorte transversal	395	297	212	36	(30-43)	Citología anal (dracon; medios líquidos. PreservCyt; Cytoc)	584	89	73	89	NI	22	HRA (ácido acético 5%) con biopsia	288	66	137	NI	NI	70	207	70	67	81	37
Phanuphak y col. PMID: 23807271	2013	Tailandia	Cohorte prospectivo (periodo de 12 meses)	246	246	123	28	(23-33)	Citología anal (hisopo; medios líquidos. Liqui-PREP)	246	207	18	9	NI	3	HRA (ácido acético 3% y lugol) con biopsia	135	22	79	15	19	34	113	NI	NI	19	88
Panther y col. PMID: 15156490	2004	Estados Unidos	Cohorte transversal	153	153	100	NI	NI	Citología anal (dracon; medios líquidos)	153	19	30	72	NI	32	HRA (ácido acético 3%) con biopsia	153	33	57	22	39	61	118	68	48	47	90

VARIABLES DEMOGRAFICAS			VARIABLES CITOLOGICAS			VARIABLES HISTOPATOLOGICAS			VARIABLES DE LA PRUEBA CITOLOGICA																		
Estudio	Año	País	Diseño	N total de participantes	N HSH	N HIV+	Edad promedio	Rango de edad	Prueba indice	N muestras recolectadas	N citología NORMAL	N ASC-US	N L-SIL	N ASC-H	N H-SIL	Estandar de referencia	N total de Biopsias	N BENIGNO	N AIN 1 (LGAIN)	N AIN 2	N AIN 3	N AIN 2+ (HGAIN)	N AIN 1+ (LGAIN más HGAIN)	SENSIBILIDAD % Para detectar cualquier AIN	ESPECIFICIDAD % Para detectar cualquier AIN	SENSIBILIDAD %Para detectar HGAIN	ESPECIFICIDAD % Para detectar HGAIN
Mathews y col. PMID: 15577418	2004	Estados Unidos	Cohorte prospectivo (3 años y 2 meses)	1864	1275	1864	39	(35-45)	Citología anal (draconi; portaobjetos convencional)	1732	748	590	265	NI	130	HRA (acido acético 3%) con biopsia	154	19	48	NI	NI	87	154	NI	NI	59	74
Nahas y col. PMID: 1996632	2009	Brasil	Cohorte transversal	222	182	222	42	(22-66)	Citología anal (citocepilo; alcohol al 70%)	311	157	24	117	NI	13	HRA (acido acético 3%) con biopsia	311	169	111	18	13	31	142	61	60	16	97
Jin y col. PMID: 26915346	2016	Australia	Cohorte prospectivo (periodo de 3 años)	617	617	222	49	(35-79)	Citología anal (draconi; medios líquidos. PreservCyt, ThinPrep)	588	241	103	47	88	109	HRA (acido acético 3%) con biopsia	473	136	146	49	142	191	337	83	53	90	47

Subtítulo de la tabla 1: NI (no informado); N (número); AIN 1 (displasia de bajo grado); AIN 2-3 (displasia de alto grado); AIN 2+ (HGAIN / AIN 2 o peor); AIN 1+ (AIN 1 o peor). ASC-US (células escamosas atípicas negativas de importancia indeterminada); L-SIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado); ASC-H (células escamosas atípicas, no puede excluir H-SIL); H-SIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado). HRA (high resolution anoscopy).

Síntesis de resultados

Resultados demográficos de los estudios incluidos

Rango de año de publicación: 2004 - 2017

Numero total de participantes: 5.187

Numero de HSH HIV positivos: 3.561

Edad promedio de los participantes: 41,35 años

Resultados de la prueba citológica y cada una de sus variables

Entre los 15 estudios incluidos se recolectaron 5.187 muestras citológicas y la distribución de los resultados anormales fue: 20,49% ASC-US; 19,33% L-SIL; 2,23% ASC-H; 9,67% H-SIL.

Aclaración de la variable ASC-H: de todos los estudios solamente tres (20)(12)(16) reportaron este valor. Hoy en día si bien el ASC-US lo reportan la gran mayoría, el ASC-H no las reportan, con lo cual es muy poco lo que se puede decir de esto.

El estudio de Chin-Hong, P. V y col. (13), fue el único que no reporto ningún valor de las condiciones citológicas.

Resultados del estándar de referencia y cada una de sus variables

Entre los 15 estudios incluidos se realizaron 3.037 biopsias a través de HRA, la distribución de los resultados histopatológicos anormales fue: 36,61% AIN 1; 6,51% AIN 2; 8,72% AIN 3; 27,46% AIN 2+; 64,73% AIN 1+.

Aclaración de las variables AIN 2 y AIN 3: siete de los 15 estudios no reportaron estos valores por separado sino que directamente reportaron la cantidad de AIN de alto grado (HGAIN) con lo cual los porcentajes de estas variables pueden no ser exactos.

Precisión de la citología anal para la detección de lesiones precursoras del cáncer anal

Entre los 15 estudios observados, 10 reportaron valores de sensibilidad para cualquier AIN y 9 reportaron valores de especificidad para cualquier AIN. 13 reportaron valores de sensibilidad para AIN de alto grado y 12 reportaron valores de especificidad para AIN de alto grado. El estudio de Cranston y col. (15) fue el único que no reporto la especificidad para ninguna condición.

Nuestros resultados mostraron una sensibilidad y especificidad agrupadas de la citología anormal, en HSH VIH positivos, para diagnosticar cualquier AIN como: 74,7% y 58,22% respectivamente. Y para diagnosticar AIN de alto grado como: 56,61% y 71,33%.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio, a través de una revisión sistemática, es evaluar la precisión diagnóstica de la citología para identificar las lesiones precursoras del cáncer anal en los HSH HIV positivos por la alta prevalencia y la alta tasa de progresión a cáncer anal en este grupo.

Se observó heterogeneidad en sensibilidad y especificidad entre los estudios incluidos. La cual podría explicarse por diferentes diseños de estudio, diferentes métodos de detección y diferentes evaluaciones entre los citopatólogos.

La principal limitación de este estudio es la realización específica en hombres HIV positivos que tienen sexo con hombres, no incluyendo a otros subgrupos con riesgo reconocido.

Chin-Hong y col. (13) informaron que los informes inexactos sobre el estado del HIV pueden dar lugar a un sesgo de clasificación errónea. Sin embargo, estudios realizados en poblaciones de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres han demostrado que el autoinforme de los participantes sobre el estado del HIV es exacto.

Una revisión de Gonçalves y col.(3) informó la sensibilidad y especificidad agrupadas de la citología anormal, en HSH

HIV positivos, para diagnosticar cualquier AIN como: 79,9% (IC95% 77,4-82,3) y 49,45 (IC95% 45,3-53,3) respectivamente. Y para diagnosticar HGAIN como: 86,5% (IC95% 83,0-89,5) y 49,4% (IC95% 45,2-53,6), algo distinto de nuestras tasas.

El examen de citología anal es beneficioso en HSH HIV positivos, particularmente si se puede hacer un muestreo periódico, lo que aumenta la sensibilidad. Si eso no está disponible o si los pacientes pueden ser vistos solo una vez, entonces la HRA puede ser el mejor método para evaluar a los HSH HIV positivos para HGAIN (12).

Otra cosa a tener en cuenta es que los pacientes dentro del alto riesgo no son todos iguales. Lamentablemente no se sabe en qué momento adquirieron el papiloma virus humano por lo que no se sabe tampoco cuánto tiempo de exposición tienen. Por otro lado también ocurre de qué no todos los pacientes de riesgo tienen las mismas condiciones de riesgo. El grupo de pacientes de Alto riesgo es un grupo muy heterogéneo con realidades muy distintas y eso puede sujetar a un sesgo inevitable.

La implementación de programas de cribado basados en el Papanicolaou anal podría ser una estrategia que a diferencia de la copia de alta resolución y el examen proctológico especializado, goza del beneficio de ser una técnica simple, con una curva de aprendizaje muy corta y de bajo costo en cuanto a la recolección de muestras. En contrapunto depende de la expertise de un patólogo entrenado. Las futuras investigaciones probablemente tengan como objetivo analizar la variabilidad del huésped como factor determinante de la exactitud de estas pruebas. Las distintas características demográficas, de la historia natural en la enfermedad, marcadores humorales y celulares podrían predecir en qué pacientes son más relevantes éste tipo de examen.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elorza G, Saralegui Y, Enríquez-navascués JM, Placer C, Velaz L. ELORZA-Anal intraepitelial

- neoplasia-A review-Rev Esp Enferm Dig 2016. 2016;108:31-8.
2. Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. Cancer statistics in Metropolitan Detroit 2012. CA Cancer J Clin [Internet]. 2012;00:1-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237781>
3. Gonçalves JCN, MacEdo ACL, Madeira K, Bavaresco DV, Dondossola ER, Grande AJ, et al. Accuracy of Anal Cytology for Diagnostic of Precursor Lesions of Anal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. Dis Colon Rectum. 2019;62(1):112-20.
4. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol [Internet]. 2012;13(5):487-500. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70080-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70080-3)
5. Scholefield JH, Castle MT, Watson NFS. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. Br J Surg. 2005;92(9):1133-6.
6. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, Connor DO, Raab S, et al. Human papillomavirus, Indigenous Paraguayan women, Genital infections, Cervical inflammation. J Am Med Assoc. 2002;287(16):2114-9.
7. Clarke MA, Wentzensen N. Strategies for Screening and Early Detection of Anal Cancers: A Narrative and Systematic Review and Meta-Analysis of Cytology, HPV Testing, and Other Biomarkers. Cancer Cytopathol. 2018;126(7):447-60.
8. Tong WWY, Hillman RJ, Kelleher AD, Grulich AE, Carr A. Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults. HIV Med. 2014;15(2):65-76.
9. Evander M, Frazer IH, Payne E, Qi YM, Hengst K, McMillan NA. Identification of the alpha6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. J Virol. 1997;71(3):2449-56.
10. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, Serag H El. HIV/AIDS: Screening HIV-Infected Individuals for Anal Cancer Precursor Lesions: A Systematic Review. Clin Infect Dis. 2006;43(2):223-33.
11. McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Clifford T, et al. Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies The PRISMA-DTA Statement. JAMA - J Am Med Assoc. 2018;319(4):388-96.
12. Berry JM, Palefsky JM, Jay N, Cheng SC, Darragh TM, Chin-Hong P V. Performance characteristics of anal cytology and human papillomavirus testing in patients with high-

- resolution anoscopy-guided biopsy of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(2):239-47.
13. Chin-Hong P V., Berry JM, Cheng SC, Catania JA, Da Costa M, Darragh TM, et al. Comparison of patient- and clinician-collected anal cytology samples to screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men. *Ann Intern Med*. 2008;149(5):300-6.
 14. Iribarren-Díaz M, Ocampo-Hermida A, González-Carreró-fojón J, Longueira-Suárez R, Rivera-Gallego A, Casal-Núñez E, et al. Resultados preliminares de un programa de cribado del cáncer anal y sus precursores en hombres VIH que tienen sexo con hombres en vigo-España. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2017;109(4):242-9.
 15. Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, Jay N, Berry JM, Da Costa M, et al. Self-collected versus clinician-collected anal cytology specimens to diagnose anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(4):915-20.
 16. Wentzensen N, Follansbee S, Borgonovo S, Tokugawa D, Schwartz L, Lorey TS, et al. Human papillomavirus genotyping, human papillomavirus mRNA expression, and p16/Ki-67 cytology to detect anal cancer precursors in HIV-infected MSM. *Aids*. 2012;26(17):2185-92.
 17. Phanuphak N, Teeratakulpisarn N, Triratanachat S, Keelawat S, Pankam T, Kerr SJ, et al. High prevalence and incidence of high-grade anal intraepithelial neoplasia among young Thai men who have sex with men with and without HIV. *Aids*. 2013;27(11):1753-62.
 18. Nathan M, Singh N, Garrett N, Hickey N, Prevost T, Sheaff M. Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings. *Aids*. 2010;24(3):373-9.
 19. Nahas CSR, Da Silva Filho E V., Segurado AAC, Genevicius RFF, Gerhard R, Gutierrez EB, et al. Screening anal dysplasia in HIV-infected Patients: Is there an agreement between anal pap smear and high-resolution anoscopy-guided biopsy? *Dis Colon Rectum*. 2009;52(11):1854-60.
 20. Jin F, Grulich AE, Poynten IM, Hillman RJ, Templeton DJ, Law CLH, et al. The performance of anal cytology as a screening test for anal HSILs in homosexual men. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(6):415-24.
 21. Papaconstantinou HT, Lee AJ, Simmang CL, Ashfaq R, Gokaslan ST, Sokol S, et al. Screening methods for high-grade dysplasia in patients with anal condyloma. *J Surg Res*. 2005;127(1):8-13.
 22. Garcia FU, Haber MM, Butcher J, Sharma M, Nagle D. Increased sensitivity of anal cytology in evaluation of internal compared with external lesions. *Acta Cytol*. 2007;51(6):893-9.
 23. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, et al. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. *Aids*. 2010;24(9):1307-13.
 24. Mathews WC, Sitapati A, Caperna JC, Barber RE, Tugend A, Go U. Measurement characteristics of anal cytology, histopathology, and high-resolution anoscopy visual impression in an anal dysplasia screening program. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(5):1610-5.
 25. Cheng SH, Wang CC, Chang SL, Chu FY, Hsueh YM. Oncogenic human papillomavirus is not helpful for cytology screening of the precursor lesions of anal cancers in Taiwanese men who are infected with human immunodeficiency virus. *Int J Clin Oncol*. 2015;20(5):943-51.
 26. Panther LA, Wagner K, Proper JA, Fugelso DK, Chatis PA, Weeden W, et al. High resolution anoscopy findings for men who have sex with men: Inaccuracy of anal cytology as a predictor of histologic high-grade anal intraepithelial neoplasia and the impact of HIV serostatus. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1490-2.