

Lesiones rectoanales por VPH, diagnóstico mediante PAP anal y anoscopia de alta resolución con biopsias.

Primera serie en Uruguay

Carmen Aguiar*, Sylvia Jaumandreu†, Carmen Álvarez Santín‡, María Carmen Rodríguez Álvarez§, Carlos Ortega¶

Médica Uruguaya Corporación de Asistencia Médica, Uruguay

Resumen

Introducción: la incidencia del cáncer anal se ha duplicado en las últimas décadas. El virus del papiloma humano (VPH) es el causante de la enfermedad de transmisión sexual más frecuente del mundo y el causante del 90% de los cánceres anales. Es la primera vez que en nuestro país se realiza un protocolo de búsqueda de neoplasias rectoanales con PAP y anoscopia de alta resolución con biopsia.

Objetivos: describir lesiones rectoanales vinculadas a VPH en una población de pacientes pertenecientes a grupos de riesgo mediante PAP anal (citología) y biopsias a través de AAR (anoscopia de alta resolución) con acetotinción. Comparar el rendimiento diagnóstico del PAP anal frente a la histología en muestras biopsicas dirigidas por AAR con acetotinción (patrón oro).

Material y método: se realizó una descripción estadística de la población estudiada. Se realizó test de concordancia (índice Kappa). Se calcularon coeficientes de validez interna (sensibilidad y especificidad). Para el procesamiento de la información se utilizó paquete estadístico Epi-Info versión 3.5.1.

Resultados: se consideraron en el estudio 60 pacientes, con una edad media de 33 años, 78% de sexo femenino. El índice Kappa para la concordancia entre la histología y la clasificación citológica a través del PAP fue de 0,403, IC 95% (0,17-0,63). La sensibilidad del PAP fue de 92%, la especificidad fue de 46%.

Conclusión: la sensibilidad del PAP anal que hemos demostrado señala que podría ser considerada como técnica de tamizaje para el diagnóstico de estas lesiones. Su escasa especificidad sugiere en el futuro la confirmación con biopsia dirigida por AAR y acetotinción en los casos de PAP con citología positiva.

Palabras clave: NEOPLASIAS DEL ANO-diagnóstico
INFECCIONES POR PAPILLOMAVIRUS
PRUEBA DE PAPANICOLAU

Key words: ANUS NEOPLASMS-diagnosis
PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS
PAPANICOLAU TEST

* Ex Asistente de la Cátedra de Gastroenterología. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. Gastroenteróloga endoscopista. Directora del Área de Diagnóstico y Tratamiento VPH Rectoanal de Médica Uruguaya.

† Médica citopatóloga. Fellow de la Academia Internacional de Citopatología. FIAC. Uruguay.

‡ Ex Profesora Agregada de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

§ Médica anatomopatóloga, especialista en Dermopatología. Uruguay.

¶ Ayudante de clase del Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina. Universidad de la República, Uruguay.

Correspondencia: Carmen Aguiar. José Félix Zubillaga 1119 bis. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: carycarus@yahoo.com

Conflicto de intereses: para la realización de esta investigación no se recibió apoyo en forma de subvenciones, equipo, fármacos u otros.

Recibido: 3/11/14

Aceptado: 16/3/15

Introducción

El virus del papiloma humano (VPH) es el causante de la enfermedad de transmisión sexual más frecuente del mundo y del 90% de los cánceres anales⁽¹⁾.

La incidencia de este cáncer se ha duplicado en las últimas décadas vinculada al aumento de los factores de riesgo: inicio temprano de las relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales y el aumento del número de personas infectadas con VIH, en quienes la prevalencia de esta infección y de neoplasias intraanales (NIA) es mucho mayor^(2,3). La incidencia de cáncer anal en pacientes VIH+ creció en Estados Unidos de 19/100.000 en 1995 a 78,2/100.000 en 2000-2003^(4,5).

En nuestro país, según datos de la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer (CHLCC), en el período 2004-2008 la incidencia en hombres fue de 0,95/100.000 y en mujeres de 0,84/100.000. En el 2010 la incidencia fue de 1,01/100.000 y 1,10/100.000, respectivamente. No hay reportes nacionales en cuanto a lesiones intraepiteliales rectoanales.

En la piel anal y perineal las lesiones tienen una morfología característica. Se denominan condilomas acuminados y se relacionan con subtipos no oncogénicos, como 6 y 11. Pueden cursar solas o acompañadas por lesiones internas o subclínicas. Estas se topografían en canal anal o recto bajo, o ambos, y se relacionan con subtipos de VPH oncogénicos, como 16, 18, 31 y, por lo tanto, con displasias de alto grado y cáncer⁽³⁾.

El sexo anal sería determinante para la aparición de la infección y posteriormente de las lesiones. Estas son más frecuentes en los hombres que tienen sexo anal con hombres⁽⁶⁻⁹⁾, que en varones heterosexuales, quienes se contaminarían por el uso de juguetes sexuales o por el corrimiento de secreciones vaginales durante el coito. Las mujeres con riesgo son las que presentan lesiones LSIL, HSIL⁽¹⁰⁾ en el PAP ginecológico y, al igual que los hombres, las portadoras de verrugas anoperineales⁽²⁾. En ambos sexos el inmunocompromiso aumenta el riesgo.

El diagnóstico de lesiones intraepiteliales escamosas internas se inicia con el estudio de la citología intraanal PAP y se confirma con la biopsia dirigida por una endoscopia de alta resolución AAR. El PAP anal es un método costo/efectivo, pero en un 20% de los casos no diagnóstica las lesiones^(4,11,12). Su sensibilidad oscila entre 80% y 90%, pero la especificidad no supera el 50%^(8,12-14). Frente a un resultado anómalo estaría indicada la realización de AAR.

Objetivos

1. Describir lesiones rectoanales vinculadas a VPH en una población de pacientes pertenecientes a grupos

de riesgo mediante PAP anal y biopsias a través de AAR con acetotinción.

2. Comparar el rendimiento diagnóstico del PAP anal frente a la histología en muestras biopsicas dirigidas por AAR con acetotinción.

Material y método

Población: se tomaron 60 pacientes, usuarios de Médica Uruguaya Corporación de Asistencia Médica (MUCAM) derivados por otros especialistas al Área de Diagnóstico y Tratamiento de VPH Rectoanal, entre octubre de 2013 y agosto de 2014.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años que solicitaron mediante orden médica el diagnóstico de lesiones anorrectales vinculables al VPH.

Criterio de exclusión:

- Menores de 18 años.
- Imposibilidad de obtener el consentimiento informado.

Se realizó un estudio transversal, observacional, descriptivo de una muestra de pacientes elegida por conveniencia a partir de grupos de riesgo tomados de la literatura.

Se realizó una descripción estadística de la población estudiada.

Se realizó test de concordancia a partir del índice de concordancia Kappa, se informó el intervalo de confianza a 95%. Para evaluar la validez del test se calcularon coeficientes de validez interna (sensibilidad y especificidad). Se calculó la sensibilidad y especificidad del test en la totalidad de la población estudiada (sin subdividir según grupos de riesgo). Los valores predictivos no se calcularon por falta de datos sobre prevalencia de la enfermedad en los grupos considerados.

Para el procesamiento de la información se utilizó el paquete estadístico Epi-Info versión 3.5.1. Interesó evaluar el rendimiento del PAP anal como método diagnóstico frente al resultado histológico, considerado patrón oro^(14,15). Se comprobó la existencia de lesiones histológicas con displasia de bajo y alto grado o cáncer anal mediante biopsia anal dirigida por AAR con acetotinción. Se describen a continuación aquellas variables cualitativas que se utilizaron en esta investigación y que entendimos necesario definir.

Grupo de riesgo: Grupo 1 fue la opción seleccionada en el caso de los hombres que manifestaban tener sexo con hombres y con test de VIH+; Grupo 2 en el caso de hombres que dijeron mantener sexo con hombres y poseían un test de VIH negativo; Grupo 3 en el caso de mujeres con PAP o colposcopia ginecológica con lesiones VPH; Grupo 4 en el caso de mujeres u hombres con verrugas perianales.

Test de HIV: para seleccionar la opción positivo o negativo se consideraron los tests realizados dentro de los tres meses previos a la recolección de los datos. *Desconoce* fue la opción elegida en el caso de no contar con el examen de sangre o si este fue negativo pero realizado antes de los tres meses de la recolección del dato.

Histología: las opciones se seleccionaron una vez obtenido el resultado del análisis histológico de acuerdo a la clasificación utilizada por los anatomopatólogos: NIA 1 en el caso de lesiones intraepiteliales con bajo grado de displasia, NIA 2 y NIA 3 en el caso de lesiones intraepiteliales con alto grado; *negativo* en los casos donde no se informaron lesiones intraepiteliales vinculables al VPH.

PAP: las opciones se seleccionaron una vez obtenido el resultado del análisis citológico, LSIL, HSIL, ASCUS, siguiendo la clasificación de Bethesda utilizada por los citopatólogos.

Para el procesamiento se agruparon las categorías histológicas: NIA1, NIA2, NIA3 como lesión intraepitelial y las categorías del PAP: LSIL, HSIL, ASCUS como citología+.

Luego de la entrevista y previo consentimiento informado se procedió a realizar en todos los pacientes:

- 1) Anoscopia con extracción de muestras para PAP mediante espátula y citobrush.
- 2) Anorrectosigmoidoscopia de alta resolución, magnificación óptica 100x, (AAR) y tinción con ácido acético a 4% en canal anal, zona de transición anorrectal y recto bajo. Para la tinción se utilizó un catéter por donde se instiló el producto a través del canal de trabajo del endoscopio.
- 3) Extracción de muestras biopsias con fórceps de biopsia convencional dirigidas a áreas acetoblancas para su estudio anatomopatológico y en mucosa sana del área de transición anorrectal (una por cuadrante) en los casos con acetotinción negativa.

Se utilizaron equipos Fujinon: procesador EPX4450, videocolonoscopio con magnificación EC-590 ZW/M.

Las muestras citológicas e histológicas fueron extraídas el mismo día, analizadas en distintos laboratorios e interpretadas sin el conocimiento de los resultados por parte de los observadores (citólogo y patólogo).

La entrevista, la endoscopia de alta resolución, la interpretación de las imágenes y la extracción de las muestras fueron realizadas por un único observador.

El protocolo de trabajo se ajustó a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 en la versión revisada de 1983, fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de MUCAM. No existió conflicto de intereses.

Tabla 1. Descriptiva del total de pacientes (MUCAM, 2013-2014)

Descriptiva	Valor	
Sexo	<i>n</i>	(%)
Femenino	44	78
Masculino	16	22
Edad en años	<i>media±DE</i>	
	33±11	
Grupo de riesgo	<i>n</i>	(%)
Grupo 1	1	1,7
Grupo 2	9	15,0
Grupo 3	8	13,3
Grupo 4	42	70,0
HIV	<i>n</i>	(%)
Positivo	1	1,7
Negativo	35	58,3
Desconoce	24	40,0
Lesiones con AAR	<i>n</i>	
Sí	54	90
No	6	10

n: frecuencia absoluta
(%): frecuencia relativa porcentual

Resultados

Se consideraron en el estudio 60 pacientes, con una edad media de 33 años ± 11 y un neto predominio del sexo femenino, 78%. El conjunto más frecuente en la muestra fue el grupo 4: pacientes de sexo masculino y femenino que presentaron verrugas anoperineales y genitales externas.

Solo el 1,7% de los pacientes considerados fue HIV positivo, 40,0% fue clasificado como “desconoce” (de acuerdo a lo definido en el protocolo) y 58,3% HIV negativo.

Se observaron lesiones macroscópicas en 90% de las AAR (tabla 1).

Las lesiones fueron informadas por la histología como NIA 1 y 2 en 60% de los casos. El 11,7% del total correspondió a NIA 2, 40% fue informado como negativo.

Los resultados del PAP anal mostraron en 77% citología+, 13,3% del total de la muestra correspondió a HSIL, ASCUS 3,4%; negativos para este estudio, 23% (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación histológica y citológica (MUCAM, 2013-2014)

Histología	n	(%)
NIA 1	29	48,3
NIA 2	7	11,7
NIA 3	0	0,0
Negativo	24	40,0
PAP	n	(%)
LSIL	36	60,0
HSIL	8	13,3
ASCUS	2	3,4
Negativo	14	23,3

n: frecuencia absoluta.

(%) : frecuencia relativa porcentual

El índice Kappa para la concordancia entre la histología y la clasificación citológica a través del PAP fue de 0,403, IC 95% (0,17-0,63).

La sensibilidad del PAP en esta muestra fue de 92%, la especificidad fue de 46% (tablas 3 y 4).

Discusión

Esta es la primera vez que en nuestro medio se realiza una búsqueda sistematizada de lesiones rectoanales relacionadas al VPH. Es asimismo la primera experiencia en nuestro país en el uso de la anoscopia de alta resolución con tinción y PAP de la mucosa de canal anal y zona de transición rectoanal.

Los 60 pacientes que componen la muestra consultaron en el Área de Diagnóstico y Tratamiento HPV Rectoanal de MUCAM, derivados por médicos especialistas en ginecología, dermatología, cirugía, infectología y gastroenterología. La captación se realizó teniendo en cuenta los criterios para la conformación de grupos de riesgo utilizados en países donde existen programas de prevención del cáncer anal^(5,8). Solo se incluyeron pacientes definidos como de riesgo de MUCAM, lo que no nos permite asegurar la aleatoriedad y la representatividad. Fue llamativo que a pesar de que todos los pacientes poseían lesiones vinculadas a una enfermedad de transmisión sexual, 40% tuvieron que ser categorizados como *Desconoce*.

El diagnóstico histológico de neoplasia intraanal NIA 1 y NIA 2 (bajo y alto grado) y su correspondencia en la clasificación de Bethesda para citología LSIL y

Tabla 3. Valores absolutos para la categorización del PAP anal e histología (MUCAM, 2013-2014)

	Lesión intraepitelial	Negativo	Total
Citología positiva	33	13	46
Citología negativa	3	11	14
Total	36	24	60

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad del PAP anal (MUCAM, 2013-2014)

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	91,67	81,25	100,00
Especificidad (%)	45,83	23,82	67,85

IC: intervalo de confianza.

(%) : frecuencia relativa porcentual.

HSIL implicó tratamiento local con ácido tricloroacético a 80% o quirúrgico.

La distribución de los grupos de riesgo fue inhomogénea con un porcentaje mayoritario (70%) de pacientes del Grupo 4, con verrugas externas perianales (tabla 1). Con esta distribución no esperábamos encontrar un porcentaje tan elevado (60%) de neoplasias intraanales con 11,7% de NIA 2 (tabla 2). Si bien las verrugas externas son un elemento clínico observable en la población sexualmente activa y orientador de la búsqueda de lesiones internas, no se menciona en la literatura como un grupo de alto riesgo. Solo 17% perteneció a los grupos de 1 y 2 (alto riesgo) y aun así los resultados fueron comparables con los de series que solo incluyen estos grupos^(4,7-9,14). Es en los grupos 1 y 2 donde los organismos de cuidados sanitarios de distintos estados, en Estados Unidos, han implementado programas de control para la prevención del cáncer de ano^(3,4,5,8). El mismo grupo al que el Ministerio de Salud Pública de Uruguay dirige su guía de atención a la salud, incluyendo en ella la salud anal⁽¹⁶⁾. El Grupo 3, compuesto por mujeres con lesiones en cérvix uterino, parecería ser un grupo de riesgo moderado que está adquiriendo creciente importancia dado el aumento de la incidencia de cáncer anal en mujeres^(10,17). Corresponde al 13,3% de nuestra muestra y si bien no se hizo el análisis de las lesiones por grupo dado el escaso número de pacientes, se observó que cinco de

las ocho pacientes presentaban lesiones rectoanales en el PAP y en la histología.

La AAR con biopsia dirigida es el método de elección por unanimidad en los programas de cribado. La mayoría de las NIA 2 y 3 (HSIL) no se observan sin tinción con magnificación y sin el entrenamiento riguroso del endoscopista^(13,18-20).

Se observaron lesiones acetoblancas en 90% de los casos y la biopsia fue dirigida (tabla 1). Ha sido un dato llamativo que deberemos evaluar en el futuro.

La citología fue positiva en el 77% de los casos, con 13% de lesiones con displasia de alto grado (tabla 2). Se hacen las mismas consideraciones que para la histología en cuanto al alto porcentaje hallado de displasias de bajo y alto grado en una muestra conformada mayoritariamente por pacientes de riesgo moderado.

El índice Kappa para la concordancia entre la histología y la clasificación citológica a través del PAP fue de 0,403, lo que nos permitió avanzar hacia el cálculo de los coeficientes de validez interna. Esto corresponde a una moderada fuerza de concordancia, según Landis y Koch⁽²¹⁾, entre lo que informa la histología y la clasificación citológica a través del PAP anal.

La sensibilidad del PAP anal fue de 91,67% y la especificidad de 45,83% (tabla 4), resultados comparables a los publicados por otros autores^(12,14,15,22). Será necesaria la validación de esta técnica en nuestro medio como método de tamizaje previo a la implementación de programas de vigilancia de la neoplasia intraanal. Podría analizarse la posibilidad de establecer un triage con la investigación biomolecular, test VPH, previo a la realización de AAR, habida cuenta de la carencia de recursos humanos entrenados en esta técnica⁽²³⁾.

Conclusiones

La sensibilidad del PAP anal que hemos demostrado señala que podría ser considerada como técnica de tamizaje para el diagnóstico de estas lesiones. Su escasa especificidad sugiere en el futuro la confirmación con biopsia dirigida por AAR y acetotinción en los casos de PAP con citología positiva.

Agradecimientos

Al Dr. Carlos Boccardo, Jefe de la Unidad de Endoscopia Digestiva de MUCAM.

A las asistentes de endoscopia digestiva, Claudia Galeano y Ximena Zamora.

Abstract

Introduction: the incidence of anal cancer has doubled in the last decades. The HPV is the cause for the most frequent sexually transmitted disease in the world, and causes 90% of anal cancers.

This is the first time a protocol for screening rectoanal neoplasias is followed in Uruguay, using PAPs and high resolution anoscopies with biopsies.

Objectives: to describe rectoanal lesions associated with HPV in a population of patients belonging to risk groups with anal PAP (citology) and biopsies with high resolution anoscopy with aceto-whitening. To compare the diagnostic yield of anal PAP with histology in high resolution anoscopy with aceto-whitening guided biopsy samples (golden standard).

Method: we conducted a statistical description of the population studied. We conducted the agreement test (Kappa coefficient). Internal validity coefficients were calculated (sensitivity and specificity). The Epi-Info version 3.5.1 statistics package was used to process the information.

Results: 60 patients were considered for the study, average age was 33 years old, 78% were female. The Kappa coefficient for agreement between histology and the cell classification with PAP was 0.403, IC 95% (0.17-0.63). PAPA sensitivity was 92%, specificity was 46%.

Conclusion: the sensitivity of anal PAP we have found suggests it could be considered as a screening technique for the diagnosis of these lesions. Its scarce specificity suggests the need for confirmation with high resolution anoscopy with aceto-whitening guided biopsy in the future in the cases when PAP cytology is positive.

Resumo

Introdução: a incidência do câncer anal duplicou nas últimas décadas. O vírus do papiloma humano (VPH) é o agente causal da doença de transmissão sexual más frequente del mundo e é responsável por 90% dos cânceres anais.

Esta é a primeira vez que se realiza no Uruguai um protocolo de pesquisa de neoplasias anorretais com PAP e anoscopia de alta resolução com biopsia.

Objetivos: descrever lesões anorretais vinculadas ao VPH em uma população de pacientes pertencentes a grupos de risco utilizando PAP anal (citologia) e biopsias por AAR (anoscopia de alta resolução) com coloração acética. Comparar o rendimento diagnóstico do PAP anal com a histologia nas amostras biópsicas dirigidas por AAR com coloração acética (padrão ouro).

Material e método: realizou-se uma descrição estatística da população estudada. Fez-se teste de concordância (índice Kappa). Foram calculados os coeficientes de validez interna (sensibilidade e especificidade). Para o processamento da informação foi utilizado o software estatístico Epi-Info versão 3.5.1.

Resultados: foram estudados 60 pacientes, com idade média 33 anos, 78% do sexo feminino. O índice Kappa para a concordância entre a histologia e a classificação citológica por PAP foi de 0,403, IC 95% (0,17-0,63). A sensibilidade do PAP foi de 92%, e a especificidade 46%.

Conclusión: a sensibilidade do PAP anal encontrada indica que poderia ser considerada como técnica de tamizagem para o diagnóstico destas lesões. A baixa especificidade sugere que sejam confirmadas com biopsia dirigida por AAR e coloração acética nos casos de PAP com citologia positiva.

Bibliografía

- Daling JR.** Human papillomavirus, smoking and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer* 2004; 101(2): 270-80.
- Metcalfe A, Dean T.** Risk of dysplasia in anal condyloma. *Surgery* 1995; 118:724-6.
- Palefsky JM, Rubin M.** The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36:187-200.
- Palefsky J.** Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4(1): 52-6.
- D'Souza G, Wiley DJ, Li X, Chmiel JS, Margolick JB, Cranston RD, et al.** Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48(4): 491-9.
- Moscicki AB, Palefsky JM.** Human papillomavirus in men: an update. *J Low Genit Tract Dis* 2011; 15(3):231-4.
- Park IU, Palefsky JM.** Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men. *Curr Infect Dis Rep* 2010; 12: 126-33.
- Chin-Hong PV, 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 have sex with men. *Ann Intern Med* 2008; 149:300-6.
- Pera M, Sugrañes G, Ordi J, Trias M.** Asociación entre la infección por el virus del papiloma humano, las lesiones premalignas del cáncer anal y el virus de la inmunodeficiencia humana: estudio prospectivo en individuos con condilomas acuminados. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 13-7.
- Hessol NA, Holly EA, Efrid JT, Minkoff H, Schowalter K, Darragh TM, et al.** Anal intraepithelial neoplasia in multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women. *AIDS* 2009; 23(1): 59-70.
- de Sanjosé S, Palefsky J.** Cervical and anal HPV infections in HIV positive women and men. *Virus Res* 2002; 89: 201-11.
- Nadal SR, Calore EE, Nadal LR, Horta SH, Manzione CR.** Citología anal para rastreamento de lesões pré-neoplásicas. *Rev Assoc Med Bras* 2007; 53(2): 147-51.
- Berry-Lawhorn JM, Chrobak D, Jay N, Palefsky JM.** Who is ready to screen for anal squamous intraepithelial lesions and why should they perform high-resolution anoscopy? *Sex Transm Dis* 2014; 41: 254-6.
- Panther LA, Wagner K, Proper J, 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.
- Scholefield JH, Johnson J, Hitchcock A, Kocjan G, Smith JH, Smith PA, et al.** Guidelines for anal cytology—to make cytological diagnosis and follow up much more reliable. *Citopathology* 1998; 9: 15-22.
- Ministerio de Salud Pública. Unidad de Gestión.** Proyecto Fondo Mundial para el SIDA, Area Salud Sexual y Reproductiva. Guía de atención a la salud de hombres que tienen sexo con hombres y trans femeninas. Montevideo, 2012: 104 p.
- Tatti S, Suzuki V, Fleider L, Maldonado V, Caruso R, Tinnirello M de L.** Anal intraepithelial lesions in women with human papillomavirus-related diseases. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16(4): 454-9.
- Surawicz CM, Critchlow C, Sayer J, Hurt C, Hawes S, et al.** High grade anal dysplasia in visually normal mucosa in homosexual men: seven cases. *Am J Gastroenterol* 1995; 90(10): 1776-8.
- Richel O, Hallensleben ND, Kreuter A, van Noesel CJ, Prins JM, de Vries HJ.** High-resolution anoscopy: clinical features of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Dis Colon Rectum* 2013; 56:1237-42.
- Gimenez F, Costa-e-Silva IT, Daumas A, Araújo Jd, Medeiros SG, Ferreira L.** The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients. *Arq Gastroenterol* 2011; 48(2): 136-45.
- Landis JR, Koch GG.** The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-74.
- Swedich KA, Lee EQ, Goldstone SE.** The changing picture of high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men: the effects of 10 year of experience performing high-resolution anoscopy. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1003-7.
- Goldstone SE, Moshier E.** Detection of oncogenic human papillomavirus impacts anal screening guidelines in men who have sex with men. *Dis Colon Rectum* 2010; 53:1135-42.