

Infección por virus de papiloma humano: asociación entre infección genital y anal-perianal

Drs. Lyadavina Caraballo*, Natalia Salazar*, Coromoto Lorenzo**, Mireya González Blanco***, Coralia Carrillo*, Dayán Hernández*

RESUMEN

Objetivo: Describir las características de la infección por virus de papiloma humano anal y perianal asociada a la infección por genital por el mismo virus.

Métodos: Se seleccionaron 65 pacientes con virus de papiloma humano genital, a quienes se les realizó citología, identificación viral por reacción en cadena de polimerasa y colposcopia de región genital, ano y periano.

Ambiente: Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios"

Resultados: Se observó una frecuencia de detección del virus en ano y periano de 31,3 %. En 19,67 % de las pacientes hubo concordancia entre la infección en genitales y la de ano y región perianal ($P > 0,397$). Entre los genotipos virales hubo concordancia del 33,74 % ($P = 0,0053$), esta correlación fue mayor para el virus 6. Fueron evaluables 38 citologías anales y perianales (59,4 %) y ninguna diagnosticó anomalías. Entre estas citologías, al hacer la reacción en cadena de polimerasa, 15 resultaron positivas para virus de papiloma humano, 21 negativas y 2 insatisfactorias. Las lesiones más frecuentes fueron subclínicas. La distribución del resultado de la anoscopia, refleja que la normalidad es lo más frecuente (67,2 %).

Conclusiones: El riesgo de infección por virus de papiloma humano en ano y periano se incrementa en pacientes con infección genital. Consideramos que es importante extender la evaluación ginecológica a la región anal y perianal a pesar de las limitaciones del uso de la citología y la colposcopia.

Palabras clave: Reacción en cadena de polimerasa. Citología. Infección genital por virus de papiloma humano. Infección anal y perianal por virus de papiloma humano.

SUMMARY

Objective: To describe the characteristics of the anal and perianal human papillomavirus infection associated with genital infection by the same virus.

Methods: We selected 65 patients, with genital infection by human papillomavirus, who was made them cytology, polymerase chain reaction and colposcopy in genital region, anus and periano.

Setting: Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios"

Results: The frequency of detection of papillomavirus in anus and periano was 31.3 %. There was consistency between the genital papillomavirus infection and the anus and region parianal in 19.67 % ($P > 0,397$) and between viral genotypes in 33.74 % ($P = 0,0053$), this correlation was increased to virus 6. They were 38 evaluable Papanicolaou test anal and perianal (59.4 %) and none diagnosed abnormalities. Among these, 15 were polymerase chain reaction positive for papillomavirus, 21 negative and 2 unsatisfactory. The most common lesions were subclinical. The distribution of the anoscopy result reflects normal is most often (67.2 %).

Conclusions: The risk of HPV infection in anus and periano is increased in patients with genital infection. We believe it is important to extend the gynecologic evaluation to the anal and perianal region despite the limitations of the use of Papanicolaou test and the colposcopy.

Key words: Polymerase chain reaction. Cytology. Genital infection by human papillomavirus. Anal and perianal infection by human papillomavirus.

INTRODUCCIÓN

El virus papiloma humano (VPH) constituye un grupo viral heterogéneo capaz de producir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrugosas tanto en piel como en mucosas y en los últimos años se ha demostrado que juega un papel importante en la carcinogénesis de diferentes órganos blanco.

* Médicos especialistas en obstetricia y ginecología.

** Médico especialista en obstetricia y ginecología, y en anatomía patológica. Adjunta al Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios".

*** Jefa del Servicio de Ginecología y Directora del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela, con sede en el Hospital Maternidad "Concepción Palacios".

Cuando el VPH infecta el aparato genital femenino, el mecanismo de contagio principal, es el contacto directo; se ha discutido la transmisión vertical y por vía hematológica puesto que se han encontrado células infectadas por VPH en sangre de cordón umbilical, existiendo casos de infección por VPH en niños que nacieron por cesárea (1-3).

Este virus es la causa del cáncer cervical, y está asociado al desarrollo de cáncer anal. Se ha detectado VPH en un 90 % de los tumores anales (4). La naturaleza multicéntrica del VPH induce enfermedad en varias áreas incluyendo cérvix, vagina, vulva y región perianal (1).

Existe discrepancia en cuanto a la prevalencia de la infección por VPH anal, desde 5 % en lesiones de bajo grado, hasta 57 % en lesiones de alto grado (1,5-8). Asimismo, existen diferencias en cuanto al genotipo viral involucrado pero el 16 es el más frecuente; no obstante en el 4,5 % de los casos está involucrado más de un genotipo (9). Algunos estudios revelan una frecuencia de 14 %, de los cuales 52 % son virus oncogénicos y 48 % no oncogénicos; sin embargo, otros autores describen mayor proporción de infección por genotipos no oncogénicos (1,4).

La histología del ano es similar a la del cérvix, incluyendo el epitelio de transición análogo a la zona de transformación cervical, lugar más susceptible a la infección por el VPH (2,4). La infección ocurre en las zonas de transformación o unión escamo-columnar del ano (epitelio escamoso estratificado del ano con epitelio columnar del recto). El canal anal comienza en el borde anal y termina en la línea pectínea, siendo su longitud de 1 a 1,5 cm (1,2,4,10). La neoplasia intraepitelial anal (NIA) se asemeja a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), ambas son precursoras de alteraciones en las células escamosas del ano y cérvix respectivamente, esto se debe a la asociación de ambas entidades con el VPH el cual afecta el área genital, ano y periano, con la zona de transformación anal inclusive (10-12).

Hasta el momento se desconoce la incidencia de neoplasia intraepitelial anal (NIA), pero se ha detectado un incremento tanto en hombres como en mujeres que tienen compromiso inmunológico, particularmente en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (5). En Estados Unidos de América se ha demostrado que la incidencia de cáncer anal en la mujer, hasta el año 2000, se incrementó hasta un 78 %. Una alta proporción de tumores con VPH detectable sugiere que la infección por este, es causal de cáncer anal, de manera similar al cáncer cervical (12). Es así que el cáncer anal comparte similitudes biológicas

con el cervical, incluyendo una fuerte asociación con el VPH (5).

Estudios recientes detectaron VPH en más del 90 % de los tumores anales; mientras que el cáncer cervicouterino se relaciona en un 100 % con el VPH (12). Otros estudios señalan que del 84 % al 100 % de los especímenes de cáncer anal, están asociados con VPH de alto riesgo. Al menos 23 subtipos de VPH se han demostrado en la mucosa ano genital, los de bajo riesgo se han asociado a condiloma acuminado y los de mayor riesgo a neoplasia intraepitelial anal de alto grado y cáncer de ano invasor (10). En Venezuela, Quintero y col. (9) hallaron un 43 % de pacientes con infección por VPH anogenital.

La infección anal por VPH es común en mujeres sexualmente activas, y su prevalencia es similar a la infección cervical, las pacientes con esta infección tienen 3 veces más riesgo de infección anal. Se ha demostrado mayor frecuencia de cáncer anal en mujeres que en hombres en la población general; en su mayoría son pacientes mayores de 63 años mientras que el carcinoma cervical tiene mayor incidencia en pacientes mayores de 50 años (8).

La infección por VPH en ano ha sido observada con elevada prevalencia en pacientes inmunocomprometidos (2). Está establecido que la infección por VPH puede ser transmitida por coito anal receptivo, y otras formas de transmisión pueden ser la descarga vaginal y el semen infectado, debido a la proximidad de la vagina con el ano y el contacto genital no penetrante, que incluye la manipulación digital y el sexo oral (3,13).

La presencia de infección por VPH en región genital y anal, ha sido observada en 13 % de las mujeres (4). La concordancia entre los genotipos anal y cervical ha sido reportada como de 26 %, de manera parcial 53 %, discordancia 14 %, y los genotipos no clasificables representan el 7 % (4). La presencia de infección anal y cervical tiene mayor prevalencia en mujeres jóvenes y decrece después de los 50 años de edad. En contraste, la prevalencia en el grupo con infección anal única permanece igual en todos los grupos etarios (4,11).

Entre los factores de riesgo más importantes para adquirir la infección por VPH se incluyen: primer coito a edad temprana, múltiples compañeros sexuales, co-infección con otras enfermedades de transmisión sexual, inmunosupresión, nivel socioeconómico bajo, hábito tabáquico y paridad elevada (1,12,13).

La edad y el sexo son factores de riesgo para la displasia cervical, las mujeres más jóvenes tienen una zona transicional inmadura y más extensa, ello facilita

la exposición a patógenos sexualmente transmitidos, incluido el VPH (14). En el sexo femenino es más común el cáncer anal, especialmente en las pacientes de edad avanzada. Se cree que una proporción más alta de mujeres practican sexo anal en comparación con los hombres. Los resultados son controversiales, porque algunos han encontrado una asociación débil entre cáncer y sexo anal, mientras que otros hallan una fuerte asociación entre cáncer anal en mujeres y promiscuidad sexual e historia de coito anal receptivo antes de los 30 años de edad (13).

El factor principal para el desarrollo de displasia y carcinoma anogenital es la infección por el VPH; sin embargo, existen otros factores que deben considerarse, el hábito tabáquico es un factor de riesgo independiente reconocido de cáncer de células escamosas en diferentes órganos: vulva, vagina, cuello uterino, ano y pene; e incrementa su riesgo de 1,9 % a 14,6 %, al aumentar el número de cigarrillos diarios (4,12,13,15).

Los factores asociados con el riesgo de lesiones anales de alto grado aumentan proporcionalmente con el número de compañeros sexuales y con el aumento de infección anal por varios tipos de VPH (1,4,13,16). Las mujeres con alto riesgo son aquellas con lesiones cervicales de alto grado y cáncer vulvar y/o cervical (1,4,10).

La inmunosupresión es un factor de riesgo muy significativo, porque son muchas las personas que se infectan por el VPH, pero pocas las que llegan a desarrollar verrugas y menos aún lesiones neoplásicas. Las personas cuya inmunidad está comprometida tienden a desarrollar enfermedad y presentan lesiones anales preinvasoras e invasoras con mayor frecuencia, como ocurre en el caso de pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedades inmunológicas, radioterapia y quimioterapia entre otras (14,17).

Los factores genéticos, al margen de la inmunodepresión, pueden desempeñar papel importante en la respuesta de la inmunidad celular a la infección por el VPH. Los cambios cromosómicos que supongan una ganancia del cromosoma 3q se han correlacionado con la severidad del grado histológico (18).

Las manifestaciones clínicas de la infección por VPH son diversas y pasan de ser asintomáticas a producir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrugosas, lesiones intraepiteliales y cáncer con las manifestaciones propias de la enfermedad. El condiloma acuminado está asociado con subtipos de bajo riesgo, mientras que los de alto riesgo se encuentran asociados a neoplasia intraepitelial

anal de alto grado y cáncer de ano invasor (14,18). Existe un cierto número de lesiones premalignas de la mucosa anal, no observables a la inspección, que son asintomáticas, dentro de las cuales se incluyen aquellas que aparecen en la porción profunda de las glándulas, las cuales pueden ser detectadas por la citología antes de que sean visibles incluso en la anoscopia (2,14,18).

Se han realizado diferentes estudios que sugieren que la citología puede ser usada para diagnóstico tanto en precursores de lesiones malignas de cuello uterino, como las ubicadas en región anal (1,2,4,14,18,19). La prevalencia de anormalidades citológicas puede ser de hasta 32 % en el sexo femenino en edad reproductiva. La sensibilidad de la citología anal para detectar hallazgos anormales, es aproximadamente del 80 % en los pacientes VIH positivos y del 51 % en los VIH negativos (17). La presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) de VPH detectable por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la historia de lesiones cervicales de bajo y alto grado y la historia de verrugas vulgares son factores de riesgo para anomalías en la citología anal (1,2,4, 6,14,19,20).

En cuanto a la eficacia de la citología anal y perianal, es variable; Bezzerra-Colonna y col. (21), reportaron una especificidad de 90 %, y sensibilidad de 83 %, con una tasa de falsos negativos de 16 %. Friedlander y col. (14) señalan una sensibilidad diagnóstica más elevada que corresponde al 92 %, sin embargo, otros reportan parámetros de eficacia menores (19). En referencia a la citología en base líquida se ha reportado que reduce los falsos negativos (14). En Venezuela, la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario de Caracas detectó lesiones en 13,73 % de sus pacientes, con el uso de la citología, con una sensibilidad de 95 % (22).

La anoscopia es útil para identificar la neoplasia intraepitelial anal (NIA) subclínica, permite delimitar el área de lesión, la toma de biopsia y el tratamiento, este método no es utilizado por los especialistas colorrectales y está asociado con la experiencia del examinador. La técnica consiste en colocar el colposcopio a 30 cm del ano, se toma la citología anal, se coloca el anoscopio y se aplica el ácido acético al 5 %, en la piel perianal y en la mucosa anal. También puede usarse la aplicación de lugol, cuya interpretación es igual que en la evaluación del cuello uterino (2,10,14,18).

En la actualidad no existe un ensayo serológico confiable que permita diagnosticar la infección por VPH, esto se ha explicado por el poco conocimiento que se tiene sobre los mecanismos de respuesta inmune

a la infección y la evasión de esta respuesta por parte del virus, el hecho de no disponer de una proteína viral suficientemente antigénica en cantidades abundantes para desarrollar el ensayo, y la incapacidad de poder cultivar el virus *in vitro*. Sin embargo, se ha determinado que las pruebas moleculares tienen una sensibilidad elevada para la detección de VPH en lesiones precursoras y cáncer (23).

Hayanga y col. (11) demostraron la importancia del estudio del ano en pacientes con VPH cervical al observar una concordancia genotípica del 26 %. Asimismo Hernández y col. (4) sostienen que mujeres con infección cervical por VPH tienen tres veces más riesgo de infección anal y 13 % más probabilidades de estar infectadas en ambos sitios a la vez.

La infección por virus papiloma humano genital en la población femenina venezolana es frecuente, por ello es indispensable investigar la infección por VPH en otras áreas con estructura anatómica e histológica similar, como lo es el ano y periano. Los actuales programas para evaluar a la paciente con VPH no incluyen el examen rutinario de estas áreas. En vista de todo lo expuesto anteriormente y debido a que la incidencia de infección por virus papiloma humano en ano y periano no ha sido estudiada en la Maternidad "Concepción Palacios" nos planteamos investigar la frecuencia y características de la infección por VPH anal y perianal en aquellas pacientes que presentan infección genital por VPH. La importancia de realizar este trabajo radica en la necesidad de conocer cuál es el riesgo de afectación en la región anal y perianal de aquellas pacientes con VPH genital. Si demostramos que existe asociación y que la frecuencia es elevada, ello nos permitirá diseñar programas que incluyan pesquisa de VPH anal y perianal.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal, que incluyó a 65 pacientes, evaluadas en el Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios", entre octubre 2008 a enero 2009, con diagnóstico de infección genital por VPH comprobado por histología. Se excluyeron aquellas con sangrado rectal, con procesos infecciosos agudos en ano y periano o con tratamientos previos de las lesiones. Todas las participantes firmaron el consentimiento informado. Posteriormente se les solicitó un conjunto de datos relacionados con la identificación, antecedentes y evaluación clínica realizada en el servicio, que se registraron en un formato elaborado para tal fin. También se revisaron

y extrajeron los datos pertinentes de sus respectivas historias clínicas. Con la paciente en posición ginecológica, se realizaba toma de la muestra para PCR de cuello uterino. Adicionalmente se tomaban muestras de ano y periano en viales individuales para PCR, las mismas fueron procesadas en el laboratorio de Genética Molecular del Instituto de Oncología y Hematología, del Ministerio del Poder Popular para la Salud, de la Universidad Central de Venezuela, financiado por FONACID e incorporado al proyecto Nro. G 2005000408. A continuación se tomaba la citología del canal anal, mediante la introducción de un cepillo citológico hasta una profundidad de 2 cm, se realizaban de 10 a 12 rotaciones, y posteriormente se tomaba citología de la zona perianal, se extendía y fijaba sobre una lámina portaobjetos y se enviaba al laboratorio de citología de nuestra institución. Estos resultados fueron reportados según el sistema Bethesda. El orden de toma de las muestras fue: primero PCR y luego citología. Posteriormente se colocaba en el periano y ano, ácido acético al 5 % por 5 minutos y se procedía a realizar la colposcopia del área (anoscopia) incluyendo ano hasta 1 cm (colposcopios: Olympus modelo OCS-3 N° 201028, Welch Allyn 13153 y Leisegang modelo 3x N° 23132). Todos los resultados fueron informados a las pacientes y aquellas con ADN viral positivo para VPH, o con lesiones visibles a la anoscopia fueron orientadas para su tratamiento. Las pacientes cuya muestra para PCR fue reportada como insuficiente fueron citadas nuevamente para una segunda toma de la misma.

Los resultados fueron analizados mediante la determinación de frecuencias absolutas y relativas, media aritmética y su desviación estándar, mediana, moda, coeficiente Kappa, diferencia de medias y proporciones para $P < 0,05$ con tope crítico de 1,96 y 3,84 respectivamente.

RESULTADOS

Fueron evaluadas 1 616 pacientes, de las cuales se incluyeron sesenta y cinco que cumplieron con los criterios establecidos. Una paciente fue excluida por extravío de la muestra de PCR en el laboratorio.

El Cuadro 1 expresa las características epidemiológicas de la muestra, donde destacó la edad promedio de 32,1 años \pm 11,5, la paridad de 2 hijos, la primera relación sexual se llevó a cabo a los 17,2 \pm 3,3 años. El 60,3 % referían el uso de anticonceptivos orales, 44,8 % coito anal y 37,9 % hábito tabáquico.

Cuadro 1

Características epidemiológicas de la población	
	Estadísticos
Edad (años)*	32,1 ± 11,5
Paridad†	2 (0-10)
Número de parejas sexuales‡	3 (1-10)
Primera relación sexual*	17,2 ± 3,3
Anticonceptivos orales‡	35 (60,3)
Coito anal‡	26 (44,8)
Hábito tabáquico‡	22 (37,9)
Alcohol‡	12 (20,6)
Infección por virus de inmunodeficiencia humana‡	4 (6,9)
Homosexualidad‡	2 (3,4)
Infección por virus del herpes‡	2 (3,4)

* Promedio ± DE

† Mediana

‡ n (Porcentaje)

Se observó que 45 de las 64 pacientes, resultaron positivas mediante PCR para infección genital por VPH lo que representó 70,3 %, mientras en ano y periano, la frecuencia fue 31,3 %. Hubo 9,4 % de muestras insatisfactorias después de las dos tomas (Cuadro 2).

La concordancia entre la detección del ADN de VPH en genitales, ano y región perianal, fue de 19,67 %, (P = 0,397), para este cálculo se excluyeron 6 muestras de ano y periano que resultaron insatisfactorias para PCR (Cuadro 3).

Se detectó un solo genotipo viral en 14 casos (70 %), y 2 o más genotipos en el resto (6 casos). La distribución de los genotipos virales mostró predominio de 6 y 11 que representaron el 72,3 % de los casos (Cuadro 4). En el Cuadro 5, se muestran las combinaciones halladas.

Cuadro 2

Distribución de pacientes según la detección de ADN de virus papiloma humano anal y perianal

Reacción en cadena de la polimerasa	n	%
Positivo	20	31,3
Negativo	38	59,3
Muestras insatisfactorias	6	9,4
Total	64	100,0

Cuadro 3

Relación entre la detección de ADN de virus papiloma humano genital y en ano-periano

Virus de papiloma humano ano-periano	Virus de papiloma humano ano-periano		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	15	5	20
Negativo	24	14	38
Total	39	19	58

Kappa = 0,1967 (IC-95 %: 0,1121 – 0,3979) P = 0,397

Cuadro 4

Distribución de los genotipos de virus papiloma humano detectados en la región anal y perianal

Genotipo	n	%
6	11	37,8
11	10	34,5
16	2	6,9
45	2	6,9
18	1	3,5
33	1	3,5
No tipificable	2	6,9
Total	29	100,0

Cuadro 5

Asociaciones genotípicas detectadas en la población con infección por virus papiloma humano

Genotipos	n	%
11+ 45	2	33,2
11+ 16	1	16,7
6 + 11+ 16	1	16,7
6 + 11 + 18	1	16,7
6 + 11 + 18 + 33	1	16,7
Total	6	100,0

El Cuadro 6 relaciona los genotipos virales encontrados en genitales, ano y región perianal, con una concordancia de 33,74 % (P= 0,0053). Esta concordancia fue mayor para el virus 6 (66,7 %).

Las muestras de citologías anales y perianales insatisfactorias representaron el 40,6 % de los resultados. Se establecieron 38 citologías evaluables, es decir, el 59,4 %. De los resultados satisfactorios,

INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

Cuadro 6

Relación entre los genotipos virales presentes en genitales y en la región anal-perianal

Genotipo viral ano y periano	Genotipo viral genital				
	6	11	16	18	Otros
6	8	1	1	2	-
11	3	5	4	1	-
16	1	1	2	1	-
Otros	4	3	1	-	2

Kappa = 0,3374 (IC 95 %: 0,2462 – 0,6086)
Z = 2,7892 (P = 0,0053)

16 fueron consideradas sin anomalías y 22 con cambios benignos. No se diagnosticó ningún caso de anomalía de las células epiteliales. Entre las 38 citologías satisfactorias, 15 fueron PCR positivas para VPH, 21 PCR negativas y 2 insatisfactorias. Para el cálculo de los valores de eficacia se excluyeron las muestras insatisfactorias, tanto para PCR como para citología. De allí se obtuvieron los siguientes valores de eficacia para la citología: sensibilidad de 0 (ningún caso detectado), especificidad de 100 %. El valor de predicción positivo (VPP): 100,0 (IC-95 %: 97,0 – 100,0) y el valor de predicción negativo (VPN): 0,0 (IC-95 %: 0,0 – 5,3) (Cuadro 7).

Solo 7 pacientes presentaron lesiones al examen físico, de ellas 6 tenían lesiones múltiples. Los Cuadros 8 y 9 muestran la ubicación de las lesiones. Las más frecuentes se encontraron en la región perianal (83,3 %), específicamente en el cuadrante posterior izquierdo. Hubo 2 casos con condiloma acuminado en la anoscopia, 4 casos con epitelio acetoblanco fino y 1 caso con epitelio acetoblanco grueso. El 85 % de las pacientes fueron asintomáticas, y en las 3 pacientes restantes (15 %), el único síntoma fue prurito.

Cuadro 8

Ubicación de las lesiones en ano y región perianal en pacientes con infección por virus papiloma humano

Ubicación	Frecuencia	Porcentaje
Periano	10	83,3
Ano	2	16,7
Total	12	100,0

Cuadro 9

Ubicación de las lesiones en pacientes con infección por virus papiloma humano perianal

Ubicación	Frecuencia	Porcentaje (%)
Posterior izquierdo	5	50,0
Posterior derecho	2	20,0
Anterior izquierdo	2	20,0
Anterior derecho	1	10,0

La distribución de pacientes según el resultado de la anoscopia (Cuadro 10) refleja que los hallazgos normales fueron los más frecuentes (67,2 %). En el Cuadro 11 se muestran los índices de eficacia de la anoscopia en pacientes con infección por VPH en ano y periano: sensibilidad de 35,0 %, especificidad de 65,78 %, y VPP de 35 % (IC-95 %: 11,6 – 58,4), VPN = 65,78 (IC-95 %: 49,4 – 82,2).

Finalmente fueron comparadas las características epidemiológicas de pacientes con detección de ácido desoxirribonucleico (ADN) viral positivo y negativo en ano y periano, pudiendo establecer que ambos grupos son similares (Cuadro 12).

Cuadro 7

Relación entre resultados de la citología y la detección de ADN de virus papiloma humano en ano y periano

Resultado de citología	Positivo	Genotipo viral anal y perianal		
		Negativo	Muestras insatisfactorias	Total
Sin anomalías celulares	8	8	0	16
Cambios celulares benignos	7	13	2	22
Muestras insatisfactorias	5	17	4	26
Total	20	38	6	64

X = 7,56 > 0,05

Cuadro 10

Distribución de pacientes según el resultado de la anoscopia

Resultado de anoscopia	n	%
Normal	43	67,2
Patológico	21	32,8
Total	64	100,0

Cuadro 11

Índices de eficacia de la anoscopia en paciente con infección por virus de papiloma humano en ano y periano

Anoscopia	Reacción en cadena de la polimerasa anal y perianal		
	Positivo	Negativo	Total
Patológica	7	13	20
Normal	13	25	38
Total	20	38	58

Sensibilidad = 35,0 (IC-95 %: 11,6-58,4)

Especificidad = 65,78 (IC-95 %: 49,4-82,2)

VPP = 35,0 (IC-95 %: 11,6-58,4)

VPN = 65,78 (IC-95 %: 49,4-82,2)

DISCUSIÓN

La detección del genotipo del virus papiloma humano ha sido utilizada para el estudio de la historia natural y la transmisión del virus cervical y anal. La detección del genotipo de VPH de alto riesgo en especímenes genitales está aprobada en muchos países para la evaluación de pacientes con diagnóstico de atipias citológicas y para pesquisa del cáncer cervical (20).

La neoplasia intraepitelial anal demuestra ser similar a la neoplasia cervical. La evidencia ha expuesto la asociación del VPH tanto para la patología neoplásica cervical como la anorrectal.

Se han demostrado otras formas de transmisión del VPH además de la penetración, tanto para cérvix como para región anal y perianal; estudios señalan que la descarga vaginal de semen, la masturbación por parte de la pareja contagiada o la relación sexual oral, funcionan como método de transporte para el virus (3,15). De allí surge el síndrome genital por VPH, diagnóstico que se establece cuando la infección está presente en más de dos áreas a la vez. Las combinaciones más frecuentes son cuello-vulva-ano y cuello-vagina-periano; es por ello que debemos tomar en cuenta la evaluación de la región anal y perianal para la detección de patologías, que de ser tratadas precozmente previenen la progresión de la enfermedad.

Cuadro 12

Características epidemiológicas en la población con infección por virus papiloma humano

Variables	Infección por VPH		P
	Positivo	Negativo	
Edad (años) *	34,3 ± 9,7	30,9 ± 12,3	0,288
Edad de primera relación sexual *	16,8 ± 3,5	17,4 ± 3,1	0,721
Número de parejas sexuales †	2 (1-7)	3 (1- 10)	0,612
Paridad †	3 (0-6)	2 (0-10)	0,331
Uso de anticonceptivos orales ‡	70,0	52,6	0,319
Hábito tabáquico ‡	55,0	28,95	0,097
Alcohol ‡	25,0	18,4	0,850
Homosexualidad ‡	5,0	2,6	0,771
Coito anal ‡	45,0	44,7	0,923
HIV ‡	10,0	5,2	0,615
Herpes ‡	5,0	2,63	0,736

* Promedio ± DE

† Mediana

‡ n (Porcentaje)

Se desconoce la incidencia de VPH en la región anal y perianal, pero se ha demostrado un incremento de lesiones de bajo, alto riesgo, y cáncer anal (10). Los tumores anales se han relacionado en más del 90 % a VPH. En vista que se ha establecido que la relación directa entre cáncer de cuello uterino y de sus precursores, con el VPH es de 100 %, consideramos que todas las pacientes incluidas en esta serie eran portadoras del virus en la región genital, porque todas tenían el diagnóstico histológico confirmado, de allí que podemos señalar que los 19 casos de PCR negativos en región genital, podemos considerarlos falsos negativos para la región genital.

Encontramos una frecuencia de infección anal y perianal por VPH del 31,3 %. En Venezuela Quintero y col. (9) hallaron un 43 % de pacientes con infección anogenital por VPH, lo cual es ligeramente más alto que nuestros resultados. Esta diferencia podría estar en relación con la cantidad de muestras insatisfactorias de esta serie que fue alrededor de 10 %.

En el estudio, el riesgo de tener infección por VPH en ano y periano, se incrementa 1,75 veces en pacientes con infección genital. El intervalo de confianza de dicha asociación va de 0,56 a 5,86 veces en el 95 % de la población estudiada, digamos entonces que es un riesgo equilibrado.

Al relacionar la detección por PCR con el área afectada, solo hubo 15 pacientes que resultaron positivas en ambas regiones, lo que produjo un índice de concordancia bajo.

Los genotipos virales hallados más frecuentemente en la región anal y perianal fueron el 6 y el 11, ello guarda relación con la mayor frecuencia descrita de estos genotipos en la región genital, en la cual es más común encontrar lesiones de bajo grado (1,2,4,11). Sin embargo, los genotipos 16 y 18 son muy importantes por su relación con las lesiones de alto grado y el cáncer (18).

Observamos alta frecuencia de asociación de más de un genotipo, en esas asociaciones siempre estuvieron presentes los genotipos 6 y 11. Algunos estudios, consideran una mayor frecuencia de infección por múltiples genotipos virales, y específicamente con los de alto riesgo (4). Esto podría reflejar la exposición acumulativa a diferentes tipos de VPH durante edades tempranas, y la probable persistencia o reactivación viral de infecciones latentes en edades más tardías. Hernández y col. (4) mencionan múltiples estudios que demuestran mayor frecuencia de genotipos no oncogénicos (1,3,4). Nosotros pudimos evidenciar en todas las asociaciones genotípicas, la presencia de genotipos virales de alto riesgo con otros considerados

como no oncogénicos.

Cuando evaluamos la correlación entre los genotipos virales en el área genital y en las regiones anal y perianal, encontramos una elevada concordancia siendo estadísticamente significativa ($P=0,0053$), es decir, que las pacientes que presentan infección genital por VPH, simultánea con infección anal y perianal, tienen una alta frecuencia de que ambas infecciones sean producidas por el mismo genotipo viral. El resultado publicado por Hayanga (11) demuestra una concordancia genotípica del 26 %, ligeramente menor al 33 % obtenido en nuestra serie.

Se han propuesto métodos de evaluación utilizados históricamente en el cérvix, para la evaluación del ano y la región perianal. Uno de ellos es la citología, la cual fue introducida por George Nicolás Papanicolaou en 1940. Esta técnica de pesquisa se implementó para detectar lesiones premalignas y cáncer cérvico-uterino en etapas precoces (24). La sensibilidad de la citología para pesquisa cervico-uterina va del 30 % al 87 %, con un promedio de 50 % y la especificidad alcanza hasta 98 % (25). Han habido varios intentos para mejorar la sensibilidad de esta prueba, como la preparación de la muestra en base líquida o la incorporación de otros métodos diagnósticos junto a la citología durante la pesquisa: inspección visual, colposcopia y el uso de pruebas moleculares como la realización de tipificación de virus del papiloma humano (VPH) y la captura de híbrido II (25).

En el caso de la citología anal y perianal, la eficacia es variable. Se ha reportado especificidad del 90 %, sensibilidad de 83 %, con una tasa de falsos negativos de 16 % (21). Otros señalaron una sensibilidad menor, aunque con especificidades elevadas (14,26). Sardiñas y col. (22) en la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario de Caracas, detectaron lesiones en el 13,73 % con el uso de la citología, con una sensibilidad de 95 %, lo cual se considera útil para pesquisa.

Con respecto a nuestros resultados, no obtuvimos ningún caso diagnosticado o sospechado por citología. Ello generó cifras de eficacia extremas, con 0 casos detectados, y 100 % de especificidad al no haber la posibilidad de falsos positivos. Por ello consideramos, que no es útil como método de pesquisa. Una de las razones por lo que podemos explicar el alto número de casos falsos negativos de la citología es por la eventual presencia de infección latente por VPH, es decir, podríamos pensar que este grupo de pacientes no presenta cambios citológicos asociados al virus porque en el período de latencia la única forma de detectar la infección es por métodos moleculares,

como la PCR.

Gran parte de las muestras (37,9 %) resultaron insatisfactorias para la evaluación citológica. Esto puede explicarse por la dificultad en la toma de la muestra, la presencia de detritus celulares y la presencia bacteriana excesiva, que pudieran constituir una limitación para la identificación de las células anormales (14).

En la Unidad de Coloproctología del Hospital Universitario de Caracas se registraron muestras inadecuadas en 8,45 % de los casos durante el año 2007. En cuanto a la patología anorrectal, la población más estudiada ha sido positiva al VIH, encontrándose en ellos un 22 % de anomalías citológicas (22).

Existen estudios que han tenido como resultado muestras insatisfactorias debido a celularidad escasa, artefactos, defectos de fijación, presencia de material fecal, e inflamación (27). El porcentaje es de 22,5 % para González y col. (28). Se ha demostrado que las muestras insatisfactorias pueden estar relacionadas con el material que se utiliza para la toma de la muestra; existen diferencias significativas entre el uso del aplicador de algodón, dacrón y el cepillo citológico. En este estudio se utilizó el cepillo citológico, que en relación con la citología cervical se corresponde con una mejor toma de la muestra (27).

En esta serie, las lesiones producidas por el virus de papiloma humano en región anal y perianal, se localizaron más frecuentemente en periano, específicamente el cuadrante posterior izquierdo (50 %). En el ano solo se presentaron lesiones en un 16,7 % de la muestra. Asimismo se demostró que la expresión subclínica es la más frecuente, con un 71,4 %. El epitelio acetoblanco fino fue el cambio más representativo en un 50 %. En cuanto a las manifestaciones clínicas la más usual fue la lesión de aspecto verrugoso.

Para la evaluación de las lesiones subclínicas se utilizó el colposcopio, que es un instrumento que permite elevar la eficacia en la detección y tratamiento de la patología cervical. La colposcopia se ha considerado el método de evaluación y manejo de lesiones cervicales por excelencia. Ha sido utilizada como método de pesquisa en algunos países, aunque en otros no se utiliza debido a su poca especificidad (29) y en algunos casos a su alto costo comparado con la citología (30,31).

La asociación de citología y colposcopia pudiera reducir los falsos negativos y disminuir el número de lesiones intraepiteliales no diagnosticadas. Se ha encontrado un 97 % de relación entre la colposcopia y la biopsia cervical en pacientes con lesiones

intraepiteliales reportadas en citologías de rutina (32). No encontramos estudios donde se evalúe esta relación respecto a lesiones anales y perianales. Nuestros resultados demuestran baja sensibilidad y especificidad del método, por lo que no recomendamos su uso para la evaluación perianal.

Esperábamos una mayor asociación entre infección genital, anal y perianal, sin embargo, hay que considerar que puede existir baja detección por PCR debido a la cantidad de falsos negativos de este método, cifra que, según algunos autores, varía entre un 10 % y 30 % (33), producida por diversas causas, como la dificultad en la toma de las muestras, la degeneración del ADN viral con la consecuente pérdida de la capacidad antigénica del material en estudio, problemas de fijación y procesamiento de la muestra (34,35). La calidad de las muestras también puede influir en la baja capacidad del método para detectar ADN viral. Sin embargo, según otros autores, las pruebas moleculares muestran una sensibilidad mayor al 95 % para la detección de VPH en lesiones precursoras y cáncer (23).

En cuanto a las manifestaciones clínicas encontramos que el 85 % de las pacientes no presenta ningún síntoma, el único síntoma reportado fue prurito en apenas 3 pacientes. Existen reportes de patología anal tipo carcinoma en los que describen como único síntoma el prurito (19,36).

En cuanto a las características epidemiológicas, múltiples estudios han relacionado la presencia de VPH y el cáncer anal con factores de riesgo. La edad es uno de ellos, pero se ha señalado su importancia cuando el inicio de actividad sexual es previo a los 30 años, asociado con el coito anal en mujeres VIH positivas (1,8). El resto de los factores de riesgo como uso de anticonceptivos, hábitos tabáquicos, promiscuidad, paridad, homosexualidad, presencia de virus del herpes, tienen significancia cuando están asociados entre ellos. La estancia con las parejas durante un período menor a 8 meses, podría ser considerado como factor predictor de infección (13,17,18). Las características epidemiológicas asociadas a la aparición de la infección por VPH en ano y región perianal fueron similares a las encontradas en las pacientes negativas en esta área. En general, comparten las características epidemiológicas para la infección por VPH genital, pero no encontramos ningún factor de riesgo particular que haga sospechar la presencia de enfermedad anal o perianal; incluso, la frecuencia de coito anal y la homosexualidad fueron similares en pacientes con y sin afectación de la región anal. La presencia de VIH (6,9 %) es

un factor de importancia porque estudios basados en datos provenientes de registros de pacientes inmunosuprimidos, evidenciaron un incremento en el riesgo hasta ocho veces para desarrollar cáncer anal (18), sin embargo, nosotros no encontramos esta asociación.

Podemos concluir que la frecuencia de infección por virus de papiloma en ano y periano en pacientes con infección genital por VPH, fue de 31 %. El genotipo viral más frecuente en la región anal y perianal es el 6, con una alta concordancia con la región genital. La citología y la colposcopia no resultaron buenos métodos de pesquisa en la región anal y perianal. La infección es predominantemente asintomática y subclínica. La región anatómica donde existen lesiones más frecuentemente es en el cuadrante posterior izquierdo del periano. No existieron diferencias epidemiológicas entre pacientes con y sin infección anal y perianal.

Consideramos que es importante extender la evaluación ginecológica, conociendo las limitaciones del uso de las prácticas clínicas como la citología y la colposcopia.

REFERENCIAS

- Moscicki A, Hills N, Shiboski S, Darragh T, Jay N, Powell K, et al. Risk factors for abnormal anal cytology in young heterosexual women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:173-178.
- Scott H, Khoury J, Moore B, Weissman S. Routine anal cytology screening for anal squamous intraepithelial lesions in an urban HIV clinic. *Sex Transm Dis.* 2008;35:197-202.
- Moscicki A, Durako S, Houser J. Human papillomavirus infection and abnormal cytology of the anus in HIV infected and uninfected adolescents. *AIDS.* 2003;17:311-320.
- Hernández B, Mc Duffie K, Zhu X, Wilkens L, Killeen J, Kessel B, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:2550-2556. 1993;22:113-116.
- Palefsky J, Holly E, Hogeboom C, Ralston M, Da Costa M, Botts R, et al. Virologic, immunologic and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV positive and HIV negative homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998;17:314-319.
- Charua-Guindic L, Esquivel-Ocampo E, Villanueva-Herrero J, Jiménez-Bobadilla B, Muñoz-Cortez S, Leal-Tamez M, et al. La neoplasia intraepitelial anal y la infección por virus del papiloma humano en pacientes ano receptivos. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74:195-201.
- Palefsky J, Holly E, Ralston M, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. *J Infect Dis.* 1998;177:361-367.
- Holly E, Ralston M, Darragh T, Greenblatt R, Jay N, Palefsky J. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:843-849.
- Quintero M, Cruz J, Bastidas M, Marquez L, Puig J. Detección y tipificación de virus de papiloma humano mediante PCR- RFLP. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2008;68:25-31.
- Aranda C, Solorza G, Vera D, Ojeda J, Anaya S, Rivera J. Neoplasia intraepitelial anal. *Gamo.* 2006;5:121-123.
- Hayanga A. When to test women for human papillomavirus: Take this opportunity to screen for anal cancer too. *BMJ.* 2006;332:237.
- Daling J, Madelein M, Jonhson L, Schwartz S, Shera K, Wurscherm M, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal. *Cancer.* 2004;101:270-280.
- Winer R, Lee S, Hughes J. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol.* 2003;157:218-226.
- Friedlander M, Stier E, Lin O. Anorectal cytology as screening tool for anal squamous lesions. *Cancer Cytopathology.* 2004;102:19-26.
- Amabili M, Michelli P, Castellanos A, Arteaga A, De Suárez L. Estudio molecular de la infección por el virus papiloma humano (VPH) en niños. Tipificación y correlación clínico-patológico. XII Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología. VI Congreso Venezolano de Infectología II Simposio Latinoamericano y del Caribe de Infecciones de Transmisión Sexual. 15 al 18 Mayo – 2005. Caracas, Venezuela. En <http://caibco.ucev.net/caibco/vitae/VitaeVeintidos/Congreso/ArchivosPDF/Codigo175.pdf>
- Frisch M, Glimelius B, Wohlfahrt J, Adami H, Melbye M. Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma; an antiestrogenic mechanism? *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:708-715.
- Durante A, Williams A, Da Costa M, Darragh T, Khoshnood K, Palefsky J. Incidence of anal cytological abnormalities in a cohort of human immunodeficiency virus-infected women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:638-642.
- Puig-Tintoré L, Alba A, Cortés X, Bosch X, Torné A, Castellsagué X, et al. La infección por papilomavirus. Documento de Consenso. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia S.E.G.O. 2003.
- Nadal S, Calore E, Nadal L, Horta Sergio, Couto S, Manzione C. Citología anal para rastreamiento de lesões pré-neoplásicas. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53:147-151.
- Coutlée F, Rouleau D, Ghattas G, Hankins C, Vézina

- S, Coté P, et al. Confirmatory real-time PCR assay for human papillomavirus (HPV) type 52 infection in anogenital specimens screened for HPV infection with the linear array HPV genotyping test. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3821-3823.
21. Bezzeri-Colonna M, Calderón-Contreras A, Charúa-Guindic L, Ruiz P. Citología anorrectal: Utilidad diagnóstica. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2005;68:198-202.
 22. Sardiñas C, Guillen Y, Castillo N, Rodríguez C, Alvarez K. Citología anal: importancia de la toma de la muestra. *Rev Venez Cir.* 2008;61:40-41.
 23. Lorincz A, Reid R, Jenson A, Greenberg M, Lancaster W, Kurman R. Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol.* 1992;79:328-337.
 24. Hutchinson ML, Isenstein LM, Goodman A, Hurley AA, Douglass KL, Mui KK, et al. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the Thin Prep Processor. *Am J Clin Pathol.* 1994;101:215-219.
 25. Cortinas P, Rios K, Sanchez L J. Citología cervical como pesquisa: factores para mejorar la sensibilidad. *Gac Méd Caracas.* 2008;116:37-40.
 26. Nadal Sr, Manzione CR, Galvao VM, Salim VR, Speranzini MB. Perineal diseases in HIV-positive patients compared with a seronegative population. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:649-654.
 27. da Costa e Silva I, Gimenez F, Guimarães R, Camelo R, Melo M, de Barros F, et al. Anal cytology as a screening method for early detection of anal cancer: Are hydrophilic cotton smears really unsatisfactory? *Acta Cir Bras.* 2005;20:109-114.
 28. González R, Saravia V, Comegna M. Genotipificación de la infección por el virus de papiloma humano en pacientes hombres con virus de inmunodeficiencia humana que tienen sexo con hombres. *Med Interna.* 2008;24:22-32.
 29. Wright TC, Mento M, Myrthle J, Chow C, Singer A. Visualization techniques (colposcopy, direct visual inspection, and spectroscopy and other visual methods). Summary of task force 7. *Acta Cytol.* 2002;46:793-800.
 30. Kitchener H, Castle PE, Cox JT. Achievements and limitations of cervical cytology screening. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):63-70.
 31. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in screening for and follow-up of cervical cytology abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2000;132:810-819.
 32. Milla R. Colposcopia y biopsia cervical en pacientes con Papanicolaou de rutina. *Ginecol Obstet Méx.* 1997;65:235-238.
 33. Vilela C, Rodríguez L, Poémape A. Detección del virus del papiloma humano mediante reacción en cadena de la polimerasa y su relación con los resultados del Pap convencional. *Mosaico Cient.* 2006;3:30-35.
 34. Lorenzo C. Adenocarcinoma del cuello uterino: Estudio clínico patológico. Trabajo Especial de Investigación que se presenta para optar el Título de Especialista en Anatomía Patológica. Caracas (Venezuela): Universidad Central de Venezuela, 2002.
 35. Pirog EC, Kleter B, Olgac S, Bobkiewicz P, Lindeman J, Quint WG, et al. Prevalence of human Papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma. *Am J Pathol.* 2000;157:1055-1062.
 36. Holmes F, Borek D, Owen-Kummer M, Hassanein R, Fishback J, Behbehani A, et al. Anal cancer in women. *Gastroenterology.* 1988;95:107-111.

Correspondencia a: lyadavina@hotmail.com