

Detección de la infección por virus de papiloma humano en ano en pacientes con lesiones en cuello uterino

Drs. José Latan¹, Andreína Fernandes^{2*}, Marco López¹, Melissa Fermín³, María Correnti².

RESUMEN

Objetivo: Detectar la presencia de virus de papiloma humano en muestras anales de pacientes con lesiones en cuello uterino.

Métodos: Se recolectaron 26 hisopados de cuello uterino y 26 hisopados de ano de pacientes de sexo femenino. La detección viral se realizó mediante reacción de cadena de polimerasa con los iniciadores genéricos MY09/MY11 y la genotipificación de las muestras positivas con el estuche Seeplex HPV4-ACE Genotyping.

Resultados: La frecuencia de infección por virus de papiloma humano fue 73,07 % y 57,69 %, para cuello uterino y ano, respectivamente. El porcentaje de coinfección viral fue 46,2 %. Los genotipos más frecuentes fueron de alto riesgo oncogénico. Se determinó que aquellas pacientes con lesiones en cuello uterino, debidas a virus de papiloma humano, tienen 1,5 veces más probabilidad de adquirir la infección viral en la región anal.

Conclusiones: Este tipo de estudio permite un mejor entendimiento del comportamiento y manejo de lesiones cervicales y anales que pueden progresar a cáncer, siendo de gran importancia en la población, debido a la alta incidencia de estas patologías y a la alta prevalencia de la infección por virus de papiloma humano.

Palabras clave: Virus de papiloma humano, Cuello uterino, Ano, Reacción en cadena de polimerasa.

SUMMARY

Objective: To detect the presence of Human Papillomavirus in anal samples from patients with cervical lesions.

Methods: 26 swabs of cervix and 26 swabs of anus of female patients were collected. Viral detection was performed by polymerase chain reaction with the MY09/11 generic primers and the genotyping of the positive samples with Seeplex HPV4-ACE Genotyping kit.

Results: The frequency of Human Papillomavirus infection was 73.07% and 57.69% for cervix and anus, respectively. The percentage of viral coinfection was 46.2%. The most common HPV genotypes were high oncogenic risk. The results obtained indicate that those patients with lesions in cervix caused by Human Papillomavirus are 1.5 times more likely to acquire the viral infection in the anal region.

Conclusions: This type of contributes to understand the behavior and management of cervical and anal lesions that can progress to cancer; being of great importance in the population due to the high incidence of these diseases and the high prevalence of Human Papillomavirus infection.

Keywords: Human Papillomavirus, Cervix, Anus, Polymerase chain reaction.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de papiloma humano (VPH) representa una de las enfermedades virales de transmisión sexual más comunes. Se estima que al menos 50 % de los individuos sexualmente activos presentarán infección por VPH en algún momento de su vida (1). El VPH es una causa importante en la morbi-mortalidad por cáncer, específicamente como agente etiológico del cáncer de cuello uterino, además se ha descrito que contribuye con el desarrollo de cáncer de cavidad oral, orofaríngeo, peneano, anal,

¹Servicio de Cirugía General, Complejo Hospitalario Dr. José Ignacio Baldó, MPPS. ²Laboratorio de Genética Molecular, Instituto de Oncología y Hematología, MPPS. ³Unidad de Perinatología, Hospital Universitario de Caracas, MPPS. *Trabajo presentado para la obtención del título de Especialista en Cirugía General, en el Complejo Hospitalario Dr. José Ignacio Baldó, MPPS. Financiamiento: Este trabajo fue financiado por el proyecto Misión Ciencias LPL-2007001088.

vulvar y vaginal (2).

El VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae*, su genoma consiste de una molécula de ADN de doble cadena, de unas 8 kb, que codifica ocho genes. De acuerdo a la expresión de proteínas durante el ciclo viral, se describen dos regiones funcionales. Una región codificante de genes de expresión temprana (E) y otra región de genes de expresión tardía (L). Además, presenta una región larga de control (LCR), la cual incluye la mayoría de los elementos reguladores asociados con la replicación y transcripción viral. Dentro de los genes E, E6 y E7 codifican las principales oncoproteínas virales, asociadas con el desarrollo de cáncer (3).

Se ha descrito que las mujeres que presentan VPH en el cuello uterino, tienen 3 veces más riesgo de presentar infección anal, debido a similitudes en el epitelio de transición anal con la zona de transformación cervical (2,4). Sin embargo, está establecido que la infección por VPH puede ser transmitida por coito anal receptivo, por la descarga vaginal por 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. (5)

El genoma de VPH se ha identificado hasta en 94 % de las neoplasias intraepiteliales anales (NIA) II y III, y en 84 % a 85 % de los carcinomas de células escamosas anales, siendo el genotipo 16 de alto riesgo oncogénico el más frecuente dentro de los casos de cáncer, sugiriendo que la infección con VPH de alto riesgo en el canal anal es un evento inicial de transformación maligna (6).

Nadal y col. (7) señalan que entre 84 % y 100 % de los especímenes de cáncer anal muestran asociación con la presencia de VPH de alto riesgo, y que al menos 23 genotipos de VPH se han encontrado en la mucosa anogenital, de los cuales, los de bajo riesgo oncogénico se han asociado a condilomas acuminados y los de alto riesgo a NIA de alto grado. En los casos de cáncer de ano invasor, reportaron que 43 % de los pacientes presentaron infección por VPH anogenital.

En cuanto al riesgo de adquirir la infección por VPH

a nivel del ano, en pacientes con lesiones de cuello uterino, Véó y col. (8) reportaron que en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) III, el 35 % presentaron una prueba positiva para VPH en el canal anal. Por su parte, Park y col. (9) indicaron una frecuencia de VPH anal de 51 % en pacientes con NIC y cáncer de cuello uterino.

En Venezuela, a pesar de los numerosos trabajos realizados para evaluar la frecuencia de la infección por VPH en cuello uterino, son pocos los trabajos que relacionan ambas localizaciones anatómicas. Caraballo y col. (10) reportaron la presencia de VPH en ano y periano en 31,3 %, con una concordancia con cuello uterino de 19,67 %, sin embargo, no indican datos de estimación de riesgo.

A pesar de los datos de infección por VPH reportados en el país, los programas de evaluación rutinaria en la paciente con VPH, por lo general, no incluyen la evaluación de la región anal o perianal. Es por ello que el objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de infección por VPH anal en pacientes con lesiones de cuello uterino, asociadas a la infección por VPH, con el fin de conocer la frecuencia y características de la infección, y establecer el riesgo de infección anal por VPH en estas pacientes, a fin de integrar programas que incluyan la pesquisa de lesiones anales como parte de la prevención del cáncer anal, que se ha hecho más frecuente en la población de riesgo en las últimas décadas.

MÉTODOS

Se realizó un trabajo de tipo prospectivo, correlacional y transversal, que incluyó a 26 pacientes de sexo femenino con resultado citológico indicativo de cambios celulares sugestivos de VPH, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBg) o lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAg), que asistieron a la consulta externa de cirugía general y ginecología, del Hospital “Dr. José Ignacio Baldó” entre enero a julio de 2014. Fueron excluidas aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino o cáncer de ano, pacientes inmunosuprimidas, pacientes con tratamiento previo por lesiones de cuello uterino o ano, pacientes con patología anogenital aguda y pacientes embarazadas. Las pacientes fueron invitadas a participar en

DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN ANO EN PACIENTES CON LESIONES EN CUELLO UTERINO

el estudio, con previa información del diseño y protocolo, el cual fue evaluado y avalado por el comité de bioética de la institución. A cada paciente se le realizó una encuesta para recolectar datos clínicos, reproductivos y hábitos sexuales.

La muestra total del estudio fue de 52 hisopados (26 pacientes con dos hisopados cada uno), correspondientes a los de cuello uterino y a los de ano. A cada paciente se le realizó un examen ginecológico y previa colocación de un espéculo, se tomó la primera muestra exo-endocervical con hisopo de rayón estéril (Puritan Medical®) y se almacenó en un tubo estéril con 1 ml de solución fisiológica. Después del examen anogenital, se realizó la toma de la segunda muestra en la región anal, introduciendo el hisopo 2,5 - 3,5 cm aproximadamente, con movimiento circunferencial y se almacenó de igual forma. Ambos tubos fueron trasladados al Laboratorio de Genética Molecular del Instituto de Oncología y Hematología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, donde se preservaron a -20 °C.

Extracción de ácidos nucleicos

El aislamiento del material genético se realizó empleando el estuche comercial *Pure Link Genomic DNA Kit* (Invitrogen®), siguiendo las especificaciones de la casa comercial.

Detección de VPH

Para la detección de VPH, se realizó una reacción de cadena de polimerasa (PCR) convencional, utilizando los iniciadores consenso MY09 (5'-CGTCCAAGAGGATACTGATC-3') y MY11 (5'-GCACAGGGACATAATAATGG-3'), que amplifican una región conservada del gen L1 de la cápside viral. Como control interno de la reacción, se incluyeron los iniciadores PC04 (5'-CAACTTCATCCACGTTTACC-3') y GH20 (5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3'), para la amplificación del gen de la β -globina. La reacción se llevó a cabo en un volumen final de 50 μ l, conteniendo 0,4 μ l de dNTP's (100 mM), 6,3 μ l de buffer 10X, 4,0 μ l de MgCl₂ (50 mM), 0,5 μ l de Taq Polimerasa, 0,2 μ l de cada primer (20 pmol), 28 μ l de agua libre de nucleasas y 10 μ l de ADN. Las condiciones del

termociclador fueron las siguientes: 5 min a 95°C, 40 ciclos de 1 minuto a 94°C, 1 minuto a 55 °C y 1 minuto a 72 °C, y finalmente, 7 minutos a 72 °C. Se consideró una muestra positiva cuando se observó la banda de 450 pb de la región L1 de la cápside viral y la banda de 268 pb, que corresponde a la β -globina. Una muestra fue considerada negativa cuando solo se amplificó la banda de 268 pb.

Identificación de los genotipos virales

La genotipificación viral se realizó por una PCR múltiple con el estuche *Seeplex HPV4 ACE Genotyping* (Seegene, Inc®), siguiendo las instrucciones de la casa comercial. Este estuche identifica dos genotipos de bajo riesgo como el 6 y 11, y dos de alto riesgo, como el 16 y 18, y una banda de genotipos de alto riesgo oncogénico (HRC), que incluye los tipos 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82. Además, presenta un control interno el cual consiste en un plásmido de ADN. Los tamaños de las bandas amplificadas son: control interno (1000 pb); 16 (588 pb); HRC (465 pb); 6/11 (302 pb) y 18 (230 pb).

Visualización de los productos de amplificación

Los productos de amplificación de la PCR fueron visualizados mediante electroforesis en gel de agarosa al 2 % con búffer TBE 1X y teñidos con *SYBR Safe* (Invitrogen®). El registro fotográfico se realizó con un fotodocumentador ChemiDoc XRS (BioRad).

Análisis estadístico

Debido a que la muestra es intencional, no probabilística, el análisis de los datos se fundamentó en la estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación típica) en el caso de variables continuas; análisis de frecuencia y tablas de contingencia en el caso de variables discretas y la razón de prevalencias como medida de asociación para estimar la fuerza de la relación entre variables.

Se calculó la razón de prevalencia (RP), la cual muestra el grado de asociación que existe entre

una enfermedad o condición de interés y cierta exposición. Valores iguales a la unidad indican que no hay relación, valores diferentes a la unidad indican que el factor ejerce influencia en la condición, bien en forma positiva, bien en forma negativa. Todo ello apoyado en el módulo Analizar, Estadísticos Descriptivos, sub-módulo Tablas de Contingencia del paquete SPSS Statistics 19 y la aplicación Fórmulas Estadísticas de Microsoft Office Excel 2007.

RESULTADOS

La muestra fue no aleatoria, conformada por pacientes del género femenino con edades comprendidas entre los 23 y 63 años, con una media de $37,6 \pm 10,6$ años, de las cuales 14 pacientes (53,80 %) tenían 37 años o menos. La edad de la menarquia se ubicó entre los 11 y 15 años, con una media de $12,5 \pm 1,2$ años; del total de la muestra, 21 pacientes (80,80 %) estuvieron entre los 11 y los 13 años. En la tabla 1 se puede observar la distribución de las variables clínicas de las pacientes del estudio.

Una vez evaluadas las pacientes que constituyeron la muestra, se encontró que de los 52 hisopados procesados, 65,38 % fueron positivos para VPH, con amplificación de la banda control de β -globina. De las muestras correspondientes a cuello uterino y ano, 73,07 % y 57,69 % fueron positivas para el genoma viral, respectivamente. Dentro de esta población, se encontró que 46,15 % presentaba infección concurrente en cuello uterino y ano. La fuerza de la relación etiológica entre el diagnóstico de VPH en cuello uterino y en ano, calculada a partir de la razón de prevalencias, fue igual a 1,5.

Los resultados de la tipificación de VPH se muestran en la figura 1, donde se observa un gel de agarosa con algunos de los amplificadores obtenidos a partir de la PCR múltiple. Mediante esta metodología, de los 34 diagnósticos de VPH (19 en cuello uterino y 15 en ano), se pudo determinar que los genotipos 6 y 11, de bajo riesgo oncogénico, se encontraron presentes en 52,94 % del total de los diagnósticos, seguidos de los genotipos HRC, 16 y 18, con 35,29 %, 32,35 % y 14,70 %, respectivamente.

En el gráfico 1, se observa la distribución de los

Tabla 1
Distribución de las variables clínicas
de las pacientes del estudio.

CARACTERÍSTICA	n	%
Número de parejas		
Tres o menos	19	73,08 %
Cuatro o más	7	26,92 %
Embarazo		
Si	24	92,30 %
No	2	7,69 %
Número de embarazos		
Tres o menos	14	58,33 %
Cuatro o más	10	41,67 %
Edad del primer embarazo		
≤ 19	20	83,33 %
> 20	4	16,67 %
Número de partos		
Tres o menos	20	83,33 %
Cuatro o más	4	16,67 %
Uso de preservativos		
Si	17	65,38 %
No	9	34,62 %
Uso de anticonceptivos orales		
Si	19	73,08 %
No	7	26,92 %
Tabaco		
Si	8	30,77 %
No	18	69,23 %
Alcohol		
Si	18	69,23 %
No	8	30,77 %
Antecedentes de cáncer		
Si	11	42,30 %
No	15	57,69 %

genotipos de VPH identificados, según la localización anatómica, los genotipos 6 y 11 fueron los más frecuentes en ambos casos, 57,89 % y 46,67 % para cuello uterino y ano, respectivamente. En el grupo de muestras de cuello uterino, el 89,47 % presentó infecciones con al menos 2 genotipos, mientras que, en el grupo de muestras anales, fue en el 60 % de los casos. Al comparar los genotipos

DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN ANO
EN PACIENTES CON LESIONES EN CUELLO UTERINO

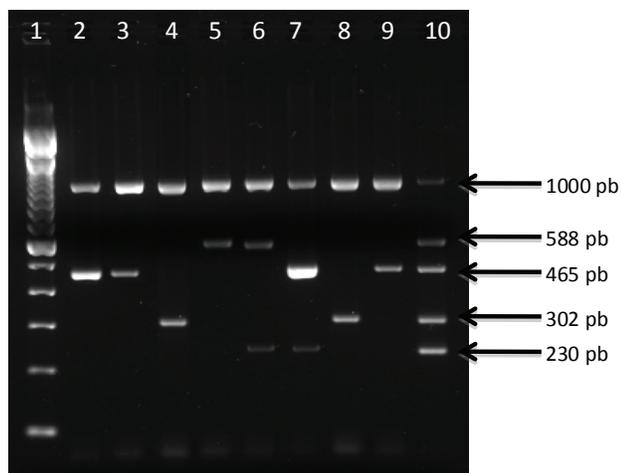


Figura 1: Gel de agarosa para la visualización de los amplificados de la tipificación de las muestras positivas para VPH. Carril 1: marcador de peso molecular (100 pb), carril 2 – 9: muestras positivas para VPH, carril 10: control positivo. Tipos: 230 pb: 18; 302 pb: 6/11; 465 pb: HRC; 588 pb: 16; 1000 pb: control interno.

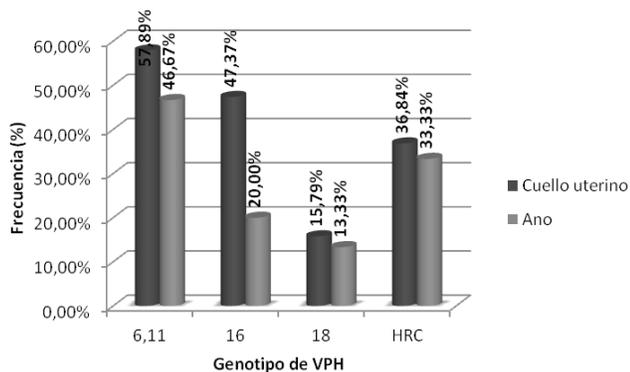


Gráfico 1

Distribución de los genotipos de VPH identificados, según la localización anatómica.

hallados en las pacientes con infección concurrente, en todos los casos coincidió al menos uno de los tipos identificados.

Al agrupar los genotipos encontrados en grupos de alto y bajo riesgo oncogénico, se puede observar que, tanto en cuello uterino como en ano, el grupo de genotipos de alto riesgo se encontró con mayor frecuencia, en 73,68 % y 53,33 %, respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2

Frecuencia de infección por genotipos de alto y bajo riesgo oncogénico, en cada una de las localizaciones anatómicas estudiadas.

Localización	Virus de papiloma humano de alto riesgo	Virus de papiloma humano de bajo riesgo
Cuello uterino	73,68 %	57,89 %
Ano	53,33 %	46,67 %
Ambas localizaciones	54,17 %	70,83 %

Luego de realizada la detección viral, se determinó la distribución de las pacientes positivas para VPH según el tipo de lesión encontrada en cuello uterino (Gráfico 2). En el grupo de LIEBg se encontró 71,40 % de positividad en cuello uterino y un 66,7 % en ano, siendo los genotipos más frecuentes el 6 y 11, con un 52,40 % y 46,70 % para cuello uterino y ano, respectivamente. Dentro del grupo de los LIEAg, la positividad para la infección viral fue de 100 % y 25 % en cuello uterino y ano, respectivamente. El genotipo más frecuente fue el tipo 16 de alto riesgo oncogénico, con un 50 % en cuello uterino. En ano, se encontraron los genotipos 16 y 18 con un 50 % de frecuencia, cada uno. En el caso reportado como

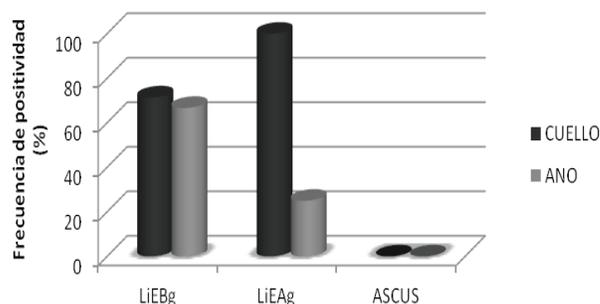


Gráfico 2

Distribución de las pacientes positivas en ambas localizaciones, según la lesión en cuello uterino.

células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS), no se detectó el genoma de VPH.

DISCUSIÓN

El presente estudio aporta información epidemiológica sobre la frecuencia de infección anal por VPH en mujeres jóvenes, sexualmente activas e inmunocompetentes, ya que según Stier y col. (11), la mayoría de las poblaciones estudiadas son en pacientes infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en quienes el riesgo de desarrollar cáncer anal es mucho mayor que en pacientes no infectadas.

En Venezuela, según el estudio de Correnti y col. (12), se detectó la presencia de VPH en 98,70 % de los casos de cáncer de cuello uterino, identificando al genotipo 16 en 55,30 %. Resultados similares obtenidos por Sánchez y col. (13), muestran 98,9 % de detección viral, mayoritariamente de tipo 16, con 68,42 %.

Una vez analizados los datos de este estudio, se evidenció que la infección por VPH en cuello uterino fue de 73,07 %, resultado que se corresponde a lo obtenido en Venezuela por Carrillo y col. (5), quienes reportaron 70,30 % de positividad en el grupo de pacientes estudiadas, mostrando una importante relevancia de los datos obtenidos, los cuales indican una frecuencia elevada de VPH cervical en la población venezolana. Aunque los estudios recientes de Quintero y col. (14) y Caraballo y col. (10) reportaron una infección de VPH anal de 43,30 % y 31,30 % respectivamente, el presente trabajo mostró un considerable aumento con un 57,69 % de pacientes con infección de VPH anal; teniendo concordancia con lo reportado por Tamalet y col. (15), con una frecuencia de 54,40 %.

En las muestras estudiadas se detectó la presencia de VPH en las lesiones de bajo y alto grados de cuello uterino. Los genotipos detectados más frecuentes en los casos de LIEBg fueron los tipos 6 y 11, de bajo riesgo oncogénico, mientras que en los casos de LIEAg el genotipo más frecuente fue el tipo 16, de alto riesgo oncogénico. Sehnal y col. (16) detectaron genoma viral en 82,6 % dentro de su grupo de estudio. Ese mismo año en Venezuela, Ávila y col. (17) reportaron 69,57 % de positividad en lesiones intraepiteliales de bajo grado, siendo los genotipos más frecuentes el 16 y 51, y

92,86 % de positividad para lesiones intraepiteliales de alto grado de cuello uterino, siendo el genotipo 16 el más frecuente en la muestra.

A nivel mundial existe una variación considerable en cuanto a la detección del ADN de VPH en cáncer anal invasivo, reportándose una frecuencia de positividad entre 50 % – 90 %, siendo el genotipo 16 el más identificado, en aproximadamente 90 % de los casos, seguido de otros genotipos de alto riesgo, como el 18, 33 y 31 (18).

En esta investigación, la detección viral se realizó a partir de hisopados anales en aquellas mujeres con lesiones en cuello uterino, reportándose una frecuencia de positividad cercana al 60 %. Resultados similares fueron reportados por Park y col. (9), Valari y col. (19) y Sehnal y col. (16), quienes hallaron 51,00 %, 46,40 % y 48,30 % de positividad, respectivamente, en la región anal de mujeres con lesiones en cuello uterino, mientras que Heráclio y col. (20) y Heráclio y col. (21) reportaron un porcentaje mayor de infección por VPH en hisopados anales, en pacientes con lesiones asociadas a la infección viral en cuello uterino, de 84,2 % y 72,2 %, respectivamente.

Una vez agrupados los genotipos en alto y bajo riesgo oncogénico, se encontró que, tanto en cuello uterino, como en ano, los más frecuentes fueron los genotipos alto riesgo, con alto porcentaje, similar a estudios realizados tanto en pacientes con citología de cuello uterino negativa, como en pacientes con lesiones debidas a VPH, como NIC 2, NIC 3 y cáncer de cuello uterino (19,22).

La presencia de infección concurrente por VPH en cuello uterino y ano representó el 46,15 % de las pacientes, siendo un resultado similar al obtenido por Sehnal y col. (16) que fue de 42,4 %. A diferencia de lo reportado en el estudio de Hernández y col. (23), Castro y col. (24) y Caraballo y col. (10) quienes reportaron 13 %, 19,7 % y 19,97 % de coinfección, respectivamente, este último dato obtenido de un estudio venezolano. Sin embargo, es importante destacar que las pacientes incluidas en estos estudios eran mujeres sanas, con resultados de citología negativos.

Dentro de este grupo de pacientes con infección

concurrente, al menos uno de los genotipos encontrados coincidía en ambas localizaciones, fenómeno observado en otras poblaciones estudiadas, reportándose hasta 49 % de coincidencia parcial. Autores como Hernández y col. (23) y Goodman y col. (25), indican que la infección concurrente por VPH de alto riesgo en cuello uterino y ano es relativamente común, por lo que sugieren que la vagina y el cuello uterino podrían actuar como reservorio para la infección anal, y que esta podría ocurrir por contacto sexual o transmisión pasiva, debido a la continuidad anatómica.

Con base en los resultados de esta serie y, según la fuerza de la relación etiológica entre el diagnóstico de VPH en cuello uterino y en ano, calculada a partir de la razón de prevalencias, se obtuvo que aquellas pacientes con lesiones en cuello uterino, debidas a la presencia de VPH, tienen 1,5 veces más de probabilidad de adquirir la infección viral en la región anal. Goodman y col. (25) indican que el riesgo de adquirir VPH de alto riesgo en ano está potenciado en aquellas mujeres con infección de cuello uterino en más de 2,5 veces. En la parte clínica, este dato es muy importante, ya que indica que al detectarse la presencia del genoma de VPH en cuello uterino, se debe realizar pruebas periódicas en la región anal, para evitar que la incidencia de cáncer anal siga incrementándose.

Cabe destacar que los resultados obtenidos de estos estudios, que utilizan nuevas tecnologías en conjunto con las tradicionales, como la citología cervical o Papanicolaou, proporcionan importantes indicios acerca de los mecanismos genéticos de inicio y progresión de las lesiones de neoplasia intraepitelial, tanto de cuello uterino como de ano, así como un mejor entendimiento del comportamiento y manejo del cáncer cervical y cáncer anal, lo que es de suma importancia en la población debido a la alta incidencia de estas patologías y a la alta prevalencia de la infección por el VPH. Es por ello que se expone la necesidad de incluir en este tipo de pacientes la pesquisa de cáncer de canal anal, a través de la citología, además de la caracterización de la infección viral mediante biología molecular.

AGRADECIMIENTOS

Proyecto Misión Ciencias LPL-2007001088.

REFERENCIAS

1. Trottier H, Franco E. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl 1): S1 - 15.
2. Whiteside M, Siegel E, Unger E. Human Papillomavirus and molecular considerations for cancer risk. *Cancer*. 2008; 113 (10 Suppl): 2981-2994
3. Ghittoni R, Accardi R, Chiocca S, Tommasino M. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. *Ecancermedalscience*. 2015, 9:526.
4. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, 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 (4): 314 - 319.
5. Carrillo C, López G, González M, Caraballo L, Venegas C. Detección del virus papiloma humano: influencia del tipo de muestra y la severidad de la lesión intraepitelial cervical. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2010; 70 (4): 240 - 248.
6. Bernardi M, Ngan S, Michael M, Lynch C, Heriot A, Ramsay R, Phillips W. Molecular biology of anal squamous cell carcinoma: implications for future research and clinical intervention. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (16): e611-621.
7. 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 (2): 147 - 151.
8. Véo C, Saad S, Nicolau S, Melani A, Denadai M. Study on the prevalence of human papillomavirus in the anal canal of women with cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 140 (1): 103 - 107.
9. Park J, Ogilvie J, Anderson K, Li Z, Darrah L, Madoff R, Downs L. Anal human papillomavirus infection and abnormal anal cytology in women with genital neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2009; 114 (3): 399 - 403.
10. Caraballo L, Salazar N, Lorenzo C, González M, Carrillo C, Hernández D. Infección por virus de papiloma humano: asociación entre infección genital y anal-perianal. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2010; 70 (4): 254 - 264.
11. Stier E, Sebring M, Mendez A, Ba F, Trimble D, Chiao E. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213 (3): 278 - 309.
12. Correnti M, Medina F, Cavazza M, Rennola A, Ávila M, Fernandes A. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol*. 2011; 121 (3): 527 - 531.

13. Sánchez J, Cortiñas P, Loureiro C, Pujol F, Medina F, Capote L, et al. Human papillomavirus in invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3 in Venezuela: A cross-sectional study. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36 (5): e284 – 287.
14. Quintero M, Cruz J, Bastidas M, Márquez L, Puig J. Detección y tipificación de Virus de Papiloma Humano mediante PCR- RFLP. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2008; 68 (1): 25 - 31.
15. Tamalet C, Obry-Roguet V, Ressiot E, Bregigeon S, Del Grande J, Poizot-Martin I. Distribution of Human Papillomavirus genotypes, assessment of HPV 16 and 18 viral load and anal related lesions in HIV positive patients: A cross-sectional analysis. *J Med Virol.* 2014; 86 (3): 419 – 425.
16. Sehnal B, Dusek L, Cibula D, Zima T, Halaska M, Driak D, Slama J. The relationship between the cervical and anal HPV infection in women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Clin Virol.* 2014; 59 (1): 18 – 23.
17. Ávila M, Genatios U, Blanch R, De Guglielmo Z, Fernandes A, Veitía D, Correnti M. Genotipificación de Virus de Papiloma Humano en mujeres con lesiones de cuello uterino. *Rev Ven Oncol.* 2013; 25 (3): 157 - 165.
18. Zbar AP, Fenger C, Efron J, Beer-Gabel M, Wexner S. The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia: comparisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2002; 17 (4): 203 – 215.
19. Valari O, Koliopoulos G, Karakistsos P, Valasoulis G, Founta C, Godevenos D, et al. Human papillomavirus DNA and mRNA positivity of the anal canal in women with lower genital tract HPV lesions: Predictors and clinical implications. *Gynecol Oncol.* 2011; 122 (3): 505 - 508.
20. Heráclio Sde A, Souza AS, Pinto FR, Amorim MM, Oliveira Mde L, Souza PR. Agreement between methods for diagnosing HPV-induced anal lesions in women with cervical neoplasia. *Acta Cytol.* 2011; 55 (2): 218 - 224.
21. Heráclio A, de Araujo T, Souza A, Cahen K, Lima S, de Souza P, Amorim M. Prevalence of HPV-induced lesions in the anal canal among women with cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3: cross-sectional study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015; 37 (10): 480 - 485.
22. Hernandez BY, Ka'opua LS, Scanlan L, Ching JA, Kamemoto LE, Thompson PJ, et al. Cervical and anal human papillomavirus infection in adult women in American Samoa. *Asia Pac J Public Health.* 2013; 25(1):19–31.
23. Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, Wilkens LR, Killeen J, Kessel B, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(11Pt 1):2550-6.
24. Castro FA, Quint W, Gonzalez P, Katki HA, Herrero R, van Doorn LJ, et al.; Costa Rica Vaccine Trial Group. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection among young healthy women in Costa Rica. *J Infect Dis.* 2012; 206 (7): 1103 - 1110.
25. Goodman M, McDuffie K, Hernández B, Wilkens L, Zhu X, Thompson P, et al. The Influence of Multiple Human Papillomavirus Types on the Risk of Genotype-Concordant Incident Infections of the Anus and Cervix: The Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis.* 2011; 203 (3): 335 - 340.

SALUD DE LA MUJER. DATOS PRINCIPALES.

- A nivel mundial, las mujeres viven por término medio unos cuatro años más que los hombres.
- En 2011, la esperanza de vida al nacer de las mujeres era de más de 80 años en 46 países, pero de apenas 58 años en la Región de África de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Las niñas tienen muchas más probabilidades que los niños de padecer abusos sexuales.
- En los países de ingresos altos y medio-altos, los traumatismos por accidentes de tránsito son la principal causa de mortalidad entre las adolescentes.
- La práctica totalidad (el 99 %) de las aproximadamente 287 000 defunciones maternas que se registran cada año, se concentran en los países en desarrollo.
- A nivel mundial, las enfermedades cardiovasculares, a menudo consideradas un problema «masculino», son la principal causa de mortalidad entre las mujeres.
- El cáncer de mama es el tipo de cáncer más mortífero entre las mujeres de 20 a 59 años en todas las partes del mundo.

Organización Mundial de la Salud. Internet. Mortalidad Materna. Nota Descriptiva 334. Septiembre 2013.
 Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/es/>