

Concordancia de VPH oncogénico en regiones anal y genital en una muestra de hombres que viven con VIH

Sánchez Alemán Miguel A*
 Miranda García Lidia C**
 Medina García Claudia V**
 Vargas Guadarrama Galileo &***
 González Rodríguez Andrea ***
 Conde González Carlos J*

Concordance of oncogenic HPV from anal and genital regions in a sample of men living with HIV

Fecha de aceptación: agosto 2012

Resumen

ANTECEDENTES. El virus del papiloma humano (VPH) infecta diversos tipos de mucosas, los genotipos oncogénicos son causa necesaria pero no suficiente del desarrollo de diversos tipos de cáncer, como el anal, el cual en años recientes ha incrementado su incidencia, principalmente entre hombres que tienen sexo con hombres. Estos virus pueden infectar tanto mucosa anal como el área genital masculina, por lo que el presente trabajo determinó la prevalencia y concordancia de VPH en dos zonas anatómicas en una muestra de hombres que tienen sexo con hombres que viven con VIH.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio realizado en asistentes a la Clínica Especializada Condesa durante los años 2010-2011. Se colectaron muestras para citología anal y pene-perianal (genital), para posteriormente detectar y genotipificar al VPH mediante un estuche comercial. Se determinó la prevalencia de VPH, además de comparaciones entre sitios anatómicos con pruebas de χ^2 y análisis de concordancia (κ), con intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS. La prevalencia de VPH en la región anal y genital fue de 95.9% y 94.1% respectivamente, entre 338 participantes. El 50.3% presentó infecciones por múltiples genotipos oncogénicos en la región anal y sólo el 30.5% en la región genital ($p<0.001$). Los genotipos de VPH oncogénicos 31, 39, 51, 56, 58 y 68 fueron prevalentes en la región anal en comparación con la genital. Los VPH-16 y VPH-59 (oncogénicos), mostraron una concordancia importante en las dos zonas anatómicas.

CONCLUSIONES. La prevalencia de VPH en ambos sitios anatómicos es alta, sin embargo, los genotipos oncogénicos muestran una mayor frecuencia en la zona anal en comparación con la genital. La presencia de un mismo genotipo de VPH en ambas regiones anatómicas, sugiere la posibilidad de una fuente de infección común.

Palabras clave: Virus Papiloma Humano, HSH, Virus de la Inmunodeficiencia Humana, cáncer anal, concordancia.

Abstract

BACKGROUND. Human papillomavirus (HPV) infects different mucosal types, the oncogenic genotypes are necessary but not sufficient cause for the development of anal cancer. Anal cancer incidence has increased in recent years, mainly among men who have sex with men. HPV can infect anal mucosa and genital epithelium among men, the present study determined the prevalence and concordance of HPV in these anatomical sites in a sample of men who have sex with men and are HIV positive.

MATERIAL AND METHODS. The study was carried out at Clinica Especializada Condesa, during the years 2010-2011. Anal and perianal-penis (genital) samples were collected to detect and genotype HPV using a commercial kit. HPV prevalence was calculated and comparisons between anal and genital sites were evaluated with χ^2 tests and agreement analysis (κ) with confidence intervals at 95%.

RESULTS. Anal and genital HPV prevalence was 95.9% and 94.1%, respectively among 338 participants. Fifty percent had multiple oncogenic genotypes in anal region and only 30.5% had multiple infection in genital region ($p < 0.001$). The oncogenic genotypes 31, 39, 51, 56, 58 and 68 were prevalent in anal region compared to genital site. HPV-16 and HPV-59 (oncogenic genotypes) showed important agreement between both sites.

CONCLUSION. HPV prevalence among both anatomical sites was high; however, the oncogenic genotypes had a greater infection rate at anal area as compared to genital area. The same HPV genotype in both anatomical regions, suggests the possibility of a common source of infection.

Keywords: HPV, MSM, HIV, anal cancer, agreement.

*Instituto Nacional de Salud Pública.

** Universidad Politécnica del Estado de Morelos.

§ AIDS Healthcare Foundation

***Clínica Especializada Condesa. Secretaría de Salud del DF.

Correspondencia: Miguel Ángel Sánchez Alemán.

Instituto Nacional de Salud Pública.

Universidad Núm. 655, Colonia Santa María Ahuacatitlán, Cerrada Los Pinos y Caminera. CP 62100, Cuernavaca, Mor. México.

Teléfono: (777)329 3000 ext. 2265.

Correo electrónico: msanchez@insp.mx

Antecedentes

La infección por el virus de papiloma humano (VPH) en la región anal está implicada en el desarrollo de cáncer, debido a que la región anal presenta una zona de epitelio de transición similar a la zona de transformación cervical. La historia natural de la infección también es semejante, el cáncer cervical es precedido por una neoplasia intraepitelial cervical (grado ≥ 2) así como la neoplasia intraepitelial anal (grado ≥ 2) antecede al cáncer anal.^{1,2} El medio más frecuente para la transmisión de VPH en el tracto anal son las relaciones sexuales ano-receptivas, la infección es altamente contagiosa y posee un periodo de incubación variable. Existen dos tipos de infecciones por VPH, la infección sub-clínica que se caracteriza por no presentar síntomas debido a que existe una infección latente con una baja replicación del genoma viral en las células basales y la infección clínica que trae como consecuencia lesiones benignas o lesiones epiteliales potencialmente malignas.^{3,4} Estudios realizados en personas VIH-negativas demuestran que las infecciones por VPH duran en promedio entre 7 y 8 meses; después de 3 años del 70 al 93% de las infecciones se vuelven indetectables.^{3,5}

Los grupos de población que presentan un mayor riesgo de contagio por VPH en la región anal, y por tanto de desarrollar lesiones precursoras a cáncer, son individuos que tienen contacto sexual ano-receptivo y que además tienen un sistema inmune debilitado, como personas con enfermedades autoinmunes, pacientes que recibieron un trasplante o personas que viven con VIH.^{6,7} La infección por VPH en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) se puede llevar a cabo por micro-traumas durante la penetración anal, además, la persistencia y progresión de la infección se ve potencializada en condiciones de inmunosupresión.⁸ Estudios realizados con hombres que viven con VIH demuestran que los factores de riesgo para la progresión de lesiones de bajo grado a cáncer anal puede ser una disminución de linfocitos CD4⁺ (<200 células/mm³), la infección por múltiples genotipos, infección persistente y un elevado nivel de infección por genotipos de alto riesgo.⁹

Aunque el cáncer anal era un padecimiento raro, su incidencia y prevalencia han aumentando a la par del incremento de las infecciones por VPH, la incidencia de cáncer anal en EUA (0.9 casos por 100 000 personas) era baja en comparación con el cáncer cervical (8 casos por 100 000 mujeres), sin embargo el cáncer anal entre HSH seronegativos al VIH es mayor (35 casos por 100,000) y se estima que es del doble en HSH seropositivos al VIH (70 casos por 100 000).¹⁰

Con la introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARA), la incidencia de cáncer anal ha ido aumentando, posiblemente debido al incremento de las expectativas de vida de la población que vive con VIH;^{6,10} la incidencia de cáncer anal entre personas VIH positivas en Francia aumentó de 11 casos por 100 000 años-persona en 1992-1996 (antes de TARA), pasando por 18 casos en 1996-1998 (inicios de TARA) hasta 40 casos en 1999-2004 (TARA consolidada), siendo el riesgo mayor entre los HSH.¹¹

La concurrencia de infecciones en un mismo individuo en diferentes sitios anatómicos (genital, anal, boca) ha sido estudiada principalmente en mujeres, se ha detectado

un 3% de VPH en cavidad oral y una concordancia del 1% con la región vaginal.¹² Otro estudio realizado en 1 363 mujeres con muestra cervical y anal, detectó una infección concurrente en el 13%, con sólo infección anal en un 14% y sólo infección genital en otro 14%, también se encontró que los genotipos oncogénicos fueron más comunes en la región genital que en la anal. Entre las mujeres con infecciones concurrentes, un 26% tuvo el mismo genotipo y un 53% presentó concordancia parcial (sólo algún genotipo), lo que indica posiblemente una fuente de infección común, al tener relaciones vaginales y anales con la misma pareja o parejas.¹³ Un trabajo realizado en hombres VIH positivos, encontró que el 83% de los HSH tenían VPH en la región anal y el 38% en pene, no se menciona algún análisis de concordancia entre las dos regiones anatómicas, sin embargo se reporta que los hombres con infección anal tenían cinco veces más riesgo de tener también una infección en pene.¹⁴ Existe poca o nula información sobre la concurrencia de la infección por VPH en la región genital y anal entre personas que viven con VIH, por lo que estimar dicha concordancia en una población susceptible al desarrollo de cáncer anal, como los HSH VIH positivos, fue el objetivo del presente trabajo.

Metodología

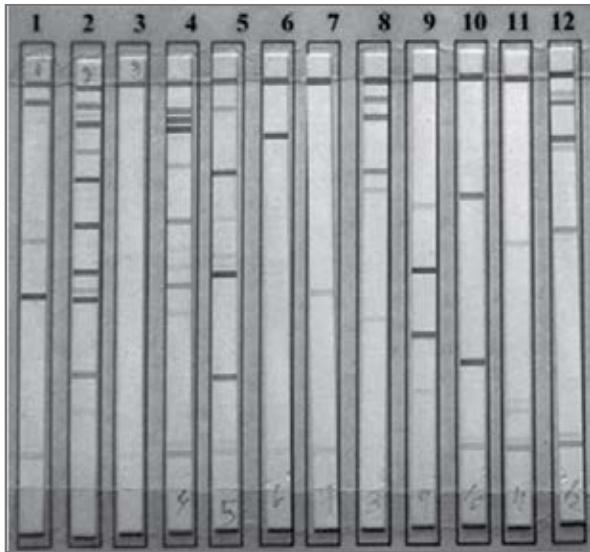
Se llevó a cabo un estudio entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) positivos a VIH, asistentes a la Clínica Especializada Condesa en el Distrito Federal durante los años 2010-2011, previa aprobación de los comités de ética, bioseguridad e investigación del Instituto Nacional de Salud Pública. Los participantes firmaron una carta de consentimiento informado, posteriormente se colectaron muestras para citología anal en el medio ThinPrep y de pene-perianal (genital) en viales con STM, por personal previamente capacitado.

La genotipificación de VPH en ambos tipos de muestras se realizó mediante un estuche comercial , el cual está integrada por el "AmpliLute Liquid Media Extraction Roche®" para la extracción y purificación de DNA humano y viral mediante columnas de extracción al vacío, "LINEAR ARRAY HPV Genotyping Test Roche®" para la amplificación de los ácidos nucleicos por PCR y "LINEAR ARRAY Detection Kit Roche ®" para la detección de los diversos genotipos de VPH mediante la hibridación en línea reversa de los productos del PCR. El estuche de genotipificación detecta 37 diferentes genotipos de VPH, 13 oncogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) y 24 no oncogénicos (6, 11, 26, 40, 42, 53, 54, 55, 61, 62, 64, 66, 67, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39 y CP6108), además del gen de β-globina humana como control interno (Figura 1).

Para este análisis se consideraron los pares de muestras (genital y anal) en que ambos fueron positivos al control interno, se calcularon frecuencias simples con intervalos de confianza al 95% (IC 95%), las comparaciones entre sitios anatómicos se realizaron mediante pruebas de

χ^2 . Finalmente se realizó un análisis de concordancia (κ) con IC_{95%},¹⁵ se presentan sólo los genotipos que tuvieron una prevalencia mayor al 5%.

Figura 1
Genotipificación de VPH en una muestra de HSH que viven+ con VIH.



Ejemplo de las tiras de hibridación: se aprecia la presencia de múltiples genotipos, las dos bandas inferiores son los controles internos de beta-globina.

Resultados

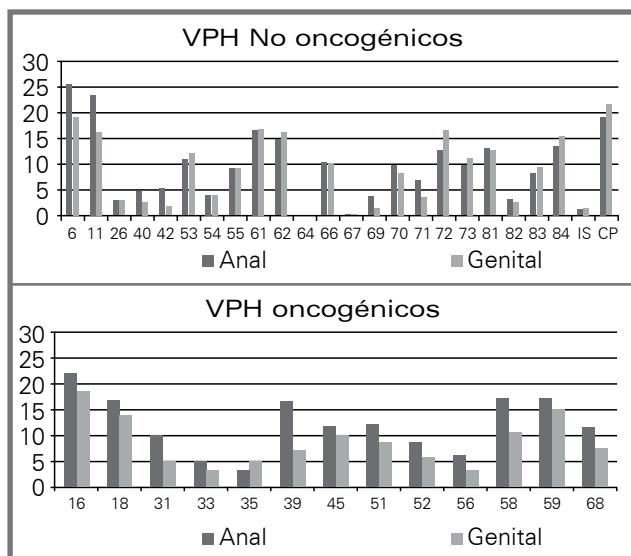
Se analizaron 338 pares de muestras (anal y genital), encontrándose una prevalencia de VPH en ambas regiones de alrededor del 95%, ligeramente mayor en la zona anal pero sin diferencia estadísticamente significativa; sin embargo, en la región anal se presentó una mayor frecuencia de infecciones múltiples (80.5%) en comparación con la región genital (67.8%), en promedio se detectaron 4.1 genotipos en la región anal y 3.4 genotipos en la región genital ($p<0.001$). En relación a los virus oncogénicos, casi tres cuartas partes de la población presentaron infección en la región anal, comparada con más de la mitad de los individuos en la región genital, así mismo se detectó una mayor prevalencia de infecciones múltiples (50.3%) en la región anal, con un promedio de 1.8 genotipos oncogénicos por individuo, en relación a los 1.2 genotipos promedio en región genital ($p<0.001$) y casi la tercera parte (30.5%) de infecciones múltiples. Al considerar los VPH no oncogénicos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas regiones, la prevalencia de VPH fue de menos del 90% y se detectó una mayor proporción de infecciones múltiples (61.2%) en la región anal comparada con un 54.4% en región genital ($p=0.073$), además de un promedio similar de genotipos por muestra (2.3 anal vs 2.2 genital, $p=0.160$). El Cuadro 1 presenta las prevalencias de VPH por región genital y clasificación de VPH.

Cuadro 1
Prevalencia de VPH en una muestra de HSH que viven con VIH.

VPH	Anal %	Genital %	p
GLOBAL	95.9	94.1	0.283
Sencilla	15.4	26.3	<0.001*
Múltiple	80.5	67.8	<0.001*
ONCOGÉNICOS	72.5	58.0	<0.001*
Sencilla	22.2	27.5	0.111
Múltiple	50.3	30.5	<0.001*
NO ONCOGÉNICOS	89.1	85.8	0.195
Sencilla	27.8	31.4	0.305
Múltiple	61.2	54.4	0.073

*Estadísticamente significativo, $p<0.05$

Cuadro 2
Prevalencia de VPH oncogénicos y no oncogénicos en región anal y genital de una muestra de HSH que viven con VIH.



IS: IS39, CP: CP6108. * $p<0.05$

Los genotipos no oncogénicos más frecuentes en la región anal fueron el VPH6 (25.4%), VPH11 (23.4%) y el VPHCP6108 (19.2%) y en la región genital fueron el VPHCP6108 (21.6%), VPH6 (19.2%) y VPH61 (16.9%), el 16.2% de los individuos presentaron VPH11 genital. Los genotipos oncogénicos prevalentes en la zona anal fueron

VPH16 (22.2%), VPH 58 (17.2%) y VPH59 (17.2), el VPH18 estuvo presente en el 16.9% de la población; en la zona genital el VPH16 (18.6%), VPH59 (15.1%) y VPH18 (13.9%) fueron los más comunes. Los genotipos no oncogénicos VPH6, VPH11, VPH40, VPH42, VPH69 y VPH71 presentaron una mayor frecuencia en la región anal con respecto a la región genital, sólo el VPH72 mostró una prevalencia menor en la región anal con respecto a la genital. (Cuadro 2, superior). En los genotipos oncogénicos los VPH31, VPH39, VPH51, VPH56, VPH58 y VPH68 presentaron una mayor frecuencia en la región anal, con una diferencia estadísticamente significativa; todos los demás genotipos, incluyendo los VPH16 y VPH18, presentaron una mayor prevalencia en el área anal en comparación con la genital, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa,

sólo el VPH35 fue más frecuente en el área genital pero sin significancia estadística.

En el Cuadro 3 se encuentran los resultados del análisis de concordancia (*kappa*) entre la región anal y la genital, se presentan sólo aquellos genotipos con una prevalencia mayor al 5%. En ninguna de las comparaciones se encontró una concordancia mayor a 0.80 entre ambas regiones. Los genotipos VPH11, VPH61, VPH62, VPH72 y VPH 81 (no oncogénicos) tuvieron los valores más altos de concordancia, entre 0.61-0.80, al igual que los genotipos oncogénicos VPH16 y VPH59. El genotipo VPH61 presentó la mejor concordancia, con un valor de 0.80 con intervalos de confianza de 0.70-0.89. Los genotipos VPH6 y VPH18, presentaron ambos un valor de 0.52 que los sitúa en un nivel de concordancia intermedia.

Cuadro 3

Análisis de concordancia por genotipo en región anal y genital de una muestra de HSH que viven con VIH.

	Anal + Gen +	Anal - Gen -	Anal + Gen -	Anal - Gen +	κ (IC _{95%})
NO ONCOGÉNICOS					
VPH6	47	234	39	18	0.52 (0.40-0.63)
VPH11	47	251	32	8	0.63 (0.52-0.74)*
VPH53	20	280	17	21	0.45 (0.29-0.61)
VPH61	47	272	9	10	0.80 (0.70-0.89)*
VPH62	35	268	15	20	0.61 (0.49-0.73)*
VPH66	21	290	14	13	0.56 (0.41-0.72)
VPH72	34	273	12	22	0.63 (0.51-0.76)*
VPH73	21	288	9	17	0.54 (0.29-0.70)
VPH81	29	280	15	14	0.62 (0.48-0.75)*
VPH84	29	269	17	23	0.52 (0.38-0.66)
VPHCP	45	245	20	28	0.56 (0.45-0.68)
ONCOGÉNICOS					
VPH16	49	249	26	14	0.64 (0.53-0.74)*
VPH18	31	365	26	16	0.52 (0.39-0.66)
VPH39	16	273	41	8	0.33 (0.15-0.50)
VPH45	23	287	18	10	0.58 (0.25-0.73)
VPH51	21	289	20	8	0.56 (0.40-0.71)
VPH58	22	266	36	14	0.39 (0.23-0.54)
VPH59	37	266	21	14	0.62 (0.50-0.74)*
VPH68	20	293	19	6	0.58 (0.42-0.74)

Se presentan los genotipos con prevalencia mayor al 5%

CP: CP6108

*concordancia mayor a 0.60

Discusión

La prevalencia de infección por VPH en la región anal entre la población analizada, es mayor a la detectada en un pequeño estudio ($n=31$) realizado también entre HSH que viven con VIH en México, en el cual se obtuvo una prevalencia de VPH de 74.2%, VPH oncogénicos 67.7% y VPH no oncogénicos 64.5%, en muestras anales mediante la prueba de captura de híbridos II.¹ La infección anal persistente por VPH, la presencia de genotipos oncogénicos y la infección por múltiples genotipos son factores para el desarrollo del cáncer anal.⁹ En el presente trabajo se encuentran al menos dos de los tres factores antes mencionados, más del 70% de las personas que viven con VIH presenta virus oncogénicos y la mitad de la población tiene infecciones múltiples por VPH oncogénicos. Diversos estudios demuestran que la presencia de múltiples infecciones se asocia a la persistencia de VPH,¹⁶ sin embargo aún se desconoce si dicha persistencia se debe a la susceptibilidad del hospedero, a la deficiencia del sistema inmune para controlar la infección, a la interacción entre los virus o a la presencia de algún genotipo específico.¹⁶

Algunos datos evidencian que las células escamosas no queratinizantes (mucosas) están mayormente asociadas a cáncer anal por infección por VPH que las células escamosas queratinizantes (piel).¹⁷ El epitelio cervical y el anal comparten histologías parecidas, ambos poseen un origen embrionario similar, células escamosas más diferenciadas y una zona de transformación susceptible a la infección por VPH, por lo tanto la historia natural de la infección por VPH en la zona cervical es análoga a la región anal.^{18,19} La mayor frecuencia de infección por genotipos oncogénicos en la región anal en comparación con la genital evidencia este tropismo preferencial de VPH. En el mismo sentido se podría explicar que los VPH no oncogénicos presentan una mayor afinidad a infectar la región genital en comparación con los genotipos oncogénicos (85.8% no oncogénicos vs 58.0% oncogénicos, $p<0.001$). Actualmente la información

sobre cáncer de pene provocado por VPH es escasa,^{18,20} no obstante la infección por VPH en pene es común, entre hombres VIH negativos que tienen sexo con mujeres la prevalencia de infección va desde el 20% al 60%;^{21,22} sin embargo, la incidencia y prevalencia del cáncer de pene es mucho menor al cáncer anal y cérvico-uterino, posiblemente esto se debe a que los genotipos oncogénicos son menos afines a las células epiteliales del pene en comparación con los VPH no oncogénicos.

El VPH6 y el VPHCP6108, no oncogénicos, fueron los más prevalentes tanto en la región anal como en la genital, en ambos casos se encontraron concordancias por arriba del 0.5 ($\kappa=0.52$ y $\kappa=0.56$, respectivamente); el VPH 16 y VPH59 fueron los genotipos oncogénicos más prevalentes en ambas regiones, ambos tuvieron la mayor concordancia ($\kappa=0.64$ y $\kappa=0.62$, respectivamente) entre los genotipos oncogénicos. La concordancia de genotipos entre ambas regiones anatómicas sugiere una fuente de infección común, el tener relaciones insertivas y receptivas con la misma pareja, de manera similar a un estudio entre mujeres en el que la concordancia de la infección por VPH en la región anal y vaginal, se sugiere por relaciones anales y vaginales con la misma pareja.¹³ No es posible asegurar que la fuente común de infección para ambos sitios anatómicos (genital y anal), sean las relaciones sexuales, pueden existir otras vías de transmisión no sexuales como fómites, dedos y boca.²³ En el presente estudio no es posible discernir si las infecciones en ambos sitios anatómicos ocurrieron de manera simultánea o de manera consecutiva, para lo cual se necesitan estudios de seguimiento. Por otra parte, aunque existe una concordancia importante entre los genotipos de VPH en ambos sitios anatómicos, no se puede asegurar que el mismo genotipo provenga de una fuente de infección común, sobre todo entre aquellos VPH con una mayor prevalencia, por lo que se requiere de estudios moleculares más específicos (secuenciación) para determinar si se trata de la misma cepa viral.

Referencias

1. Villanueva P, Díaz P, Guido M, Rangel A, Sotelo R, García-Carranca A. "Prevalencia de virus de papiloma humano de alto riesgo en el epitelio anal de hombres VIH positivos". *Bioquímia* 2002;27:94-102.
2. Critchlow CW, Surawicz CM, Kolmes KK, Kuypers J, Daling JR, Hawes SE, et al. "Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection". *AIDS* 1995; 9: 1255-1262.
3. Widdice LE, Moscicki AB. "Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents". *J Adoles Health* 2008; 43 (suppl 4): s41-s51
4. Howie HL, Katzenellenbogen RA, Galloway DA. "Papillomavirus E6 proteins". *Virology* 2009; 384: 324-334
5. Evander M, Edlund K, Gustafsson A, Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, et al. "Human papillomavirus infec-
- tion is transient in young women: a population-based cohort study". *J Infect Dis* 1995; 171: 1026-1030.
6. Parés D, Mullerat J, Pera M. "Anal intraepithelial neoplasia". *Med Clin* 2006; 127: 749-755.
7. Abbasakoor F, Boulos PB. "Anal intraepithelial neoplasia". *Br J Surg* 2005; 92:277-290.
8. Levy JA. *El VIH y la patogénesis del SIDA*. Fondo de Cultura Económica IER. 2008.
9. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, BottsR, 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
10. Palefsky JM. "Anal squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive men and women". *Semin Oncol* 2000; 27: 471-479
11. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, Duvivier C,

- Bonmarchand M, Abramowitz L, et al. "Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy". *AIDS* 2008; 22: 1203-1211.
12. Kellokoski JK, Syrjanen SM, Chang F, Yliskoski M, Syrjanen KJ. "Southern blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in women with genital HPV infections". *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 1-6.
13. Hernández BY, McDuffie K, Zhu Xuemei, Wilkens LR, Killeen J, Kesek B, et al. "Anal human papillomavirus infection in women and its relationships with cervical infection". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2550-2556.
14. Sirera G, Videla S, Piñol M, Cañadas MP, Llatjos M, Ballesteros AL, et al. "High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV-positive men". *AIDS* 2006; 20: 1201-1203.
15. Landis JR, Koch GG. "The measurement of observer agreement for categorical data". *Biometrics* 1977; 33:159-174.
16. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. "Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women". *N Engl J Med* 1998; 338: 423-428.
17. Frisch M, Fenger C, van den Brule AJ, Sørensen P, Meijer CJ, Walboomers JM, et al. "Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses". *Cancer Res* 1999; 59:7 53-757
18. Palefsky JM. "Human papillomavirus infection and ano-genital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men and women". *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998; 23: 15-20.
19. Palefsky JM, Holly EA, Gonzales J, Berline J, Ahn DK, Greenspan JS. "Detection of human papillomavirus DNA in anal intraepithelial neoplasia and anal cancer". *Cancer Res* 1991; 51: 1014-1019.
20. Carreras-Collado R, Xercavins-Montosa J, Checa-Vizcaíno MA. *Virus del papiloma humano y cáncer de cuello de útero*. Madrid, Médica Panamericana 2007 pp. 52-54.
21. Hernandez BY, McDuffie K, Goodman MT, Wilkens LR, Thompson P, Zhu X, et al. "Comparison of physician-and self-collected genital specimens for detection of human papillomavirus in men". *J Clin Microbiol* 2006; 44: 513-517.
22. Weaver BA, Feng Q, Holmes KK, Kiviat N, Lee SK, Meyer C, et al. "Evaluation of genital sites and sampling techniques for detection of human papillomavirus DNA in men". *J Infect Dis* 2004; 189: 677-685.
23. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. "Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students". *Am J Epidemiol* 2003; 157:218-226. Erratum in: Am J Epidemiol 2003; 157:858.

Agradecimientos

Se agradece la valiosa participación en el trabajo de campo al doctor Guillermo Arenas Galicia y a los licenciados Yahir Zavaleta Rocha y Juan Carlos Rodríguez Espinosa.