

# Virus de papiloma humano asociado a neoplasia intraepitelial anal

Erika Soto-Rodríguez, Gertzaín Gutiérrez-Jiménez

Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

Recibido 22 febrero 2014; aceptado 21 junio 2014

**Objetivo:** determinar la presencia de virus del papiloma humano en neoplasias intraepiteliales anales de estudios histopatológicos realizados en el Hospital Civil de Culiacán. **Material y métodos:** Se estudian un total de 58 biopsias de región perianal; 28 con diagnóstico de neoplasia intraepitelial escamosa anal de bajo grado asociadas a virus de papiloma humano, confirmado con inmunohistoquímica (anticuerpo VPHL1) y 30 sin diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial.

**Resultados:** de los 28 casos diagnosticados como neoplasia intraepitelial escamosa anal asociada a virus del papiloma humano, 98% fueron positivas con inmunohistoquímica, expresión nuclear débil y focal en 81% de los casos, ( $p = .000$ ), sensibilidad 100%, especificidad 90.3%, valor predictivo positivo 89.3%, valor predictivo negativo 100%, índice de validez 94.6%.

**Conclusión:** En pacientes neoplasia intraepitelial anal la probabilidad de infección por el virus del papiloma humano fue del 89.3% y la probabilidad de no tener virus del papiloma humano ante un diagnóstico histológico negativo de neoplasia intraepitelial fue del 100%.

**Palabras clave:** virus del papiloma humano (VPH), proteína de la cápside viral (VPHL1), neoplasia intraepitelial escamosa anal.

**Objective:** to determine the presence of HPV in anal intraepithelial neoplasia histopathological studies in the Civil Hospital of Culiacan. **Material and Methods:** 58 biopsies were studied perianal region, 28 with a diagnosis of anal squamous intraepithelial neoplasia associated with low-grade human papilloma virus, confirmed by immunohistochemistry (antibody VPHL1). **Results:** of 28 cases diagnosed as anal squamous intraepithelial neoplasia associated with human papilloma virus, 98% were positive with immunohistochemistry, and focal weak nuclear expression in 81% of cases ( $p = .000$ ), sensitivity 100%, specificity 90.3%, positive predictive value 89.3%, negative predictive value 100%, 94.6% validity rate. **Conclusion:** At a histopathological diagnosis of intraepithelial neoplasia associated with infection by the human papillomavirus, by evaluating all histological characteristics, the probability of study isopositive immunohistochemistry VPHL1 is true (high), since this test has a sensitivity of 100%, is ability to detect patients with infection with human papillomavirus high to 89.3% and the probability of not having human papilloma virus with a negative histological diagnosis 100%.

**Keywords:** Human papillomavirus (HPV), viral capsid protein (VPHL1), anal squamous intraepithelial neoplasia.

## 1. Introducción

En el canal anal la porción más importante es línea dentada, compuesta por las válvulas anales y la base de las columnas anales; su importancia está dada por las características histológicas de la zona de transición anal (ZTA), constituida por epitelio cilíndrico, tipo color rectal y epitelio estratificado queratinizado (Figura 1);<sup>1</sup> siendo el lugar más accesible para la adhesión del virus del papiloma humano. La descripción de esta zona ha permitido realizar una comparación con la neoplasia intraepiteliales cervicales, ya que histológicamente son constituidas de la misma.

El virus del papiloma humano (VPH) es miembro de la familia virus Papoviridae, con más de 100 tipos diferentes. La cápside viral consiste de 72 capsómeros. Cada capsómero se compone de 2 proteínas virales, L1 y L2 (proteínas de la cápside mayor y menor, respectivamente). VPH utiliza un círculo de ADN de doble cadena como su genoma, aproximadamente 8000 pares de bases. Todas las proteínas se codifican en una de las dos hebras de ADN viral y así todos se leen en la misma dirección. Los genes se dividen en genes tardíos y tempranos. El virus infecta las células de la capa basal del epitelio, entra en la célula y entrega su ADN al núcleo. Los primeros genes expresados son E6 y E7, involucrados en la transformación celular y responsables de causar cambios precancerosos en las células huésped. E6 y E7 suprimen la regulación del

\*Dr. Erika Soto Rodríguez. Calle Arno Num. 36. La Toscana. Cuautitlán México. Estado de México. Correo electrónico: drabeatrizcaballero@hotmail.com

ciclo celular e inhiben la apoptosis. Las células basales infectadas se dividen y su progenie toma ADN del VPH con ellos. Durante las primeras fases de la infección el número de copias del genoma viral es entre 50 y 100; el genoma viral extracromosómico (o plásmido) se replica en las células del huésped. Como las células infectadas se diferencian, el resto de los primeros genes se encienden. E1 y E2 son proteínas de unión de ADN que regulan la transcripción y la replicación del genoma viral. E4 está involucrado en la activación de la fase productiva del ciclo de vida del VPH. E5 es otra proteína viral implicada en la transformación. Como las células se acercan a la diferenciación terminal de los genes tardíos, L1 y L2, se activan; en este punto, el número de copias del virus ha aumentado drásticamente para que miles de partículas del virus se produzcan por las células. A medida que estas células se acercan a la superficie de la piel se desprenden, y las partículas de virus son liberados para infectar otras células.<sup>2</sup>

El VPH infecta a las células basales del epitelio plano estratificado y depende estrictamente de la diferenciación epitelial para la finalizar su ciclo vital.

La expresión de productos génicos virales, así como la división y migración de células infectadas están estrictamente reguladas. En un epitelio no infectado, las células basales salen del ciclo celular poco después de la migración a la zona suprabasal; en las células basales infectadas el virus puede permanecer en forma latente o replicarse en donde los oncogenes virales retrasar los proceso de diferenciación epitelial y estimulan a la célula a proliferación, generalmente aumentando el espesor de la capa suprabasal; y en las células intermedias y superficiales se expresan proteínas E6, E7, E1 y E2 en niveles muy bajos, que se encuentran enlazadas al origen de la replicación viral, activación del genoma y la formación de complejos; la cápside viral contiene proteínas L1 y L2 que se ensamblan con genomas virales para formar partículas virales en células bien diferenciadas de las capas superficiales del epitelio, este patrón de infección productiva se observa en neoplasias intraepiteliales de bajo grado (N-SIL), en condilomas acuminados y en condilomas planos; en donde el efecto de E6 y E7 es limitado por el incremento en la expresión de inhibidores dependiente de ciclin quinasas, tales como p21 y p27, que evitan que la célula avance en el ciclo de G1 a S; es por eso que la progresión a una neo-

plasia de alto grado (HSIL) requiere una alta dosis de oncogenes E6 y E7, suficientes para evitar el efecto de los inhibidores de ciclin quinasas. En contraste con los tipos VPH de bajo potencial que permanecen en forma episómica; el genoma viral de VPH de alto riesgo frecuentemente se integra en el genoma celular, desencadenando un mecanismo de progresión de una neoplasia intraepitelial a carcinoma invasor.<sup>3</sup>

**Fig. 1.** Esquema del canal anal, borde inferior margen anal; el canal anal comienza en el borde superior de la zona de transición anal; línea dentada se compone de senos anales, válvulas y pronunciado papilas



Estudios genéticos han demostrado que el oncogén E7 es suficiente para la transformación de líneas celulares; curiosamente, las células transformadas no son tumorigénicas totalmente, otros eventos genéticos son necesarios para la progresión de una lesión a cáncer. La expresión de E6 y E7 contribuyen a la inestabilidad genómica, alteran la diferenciación celular, reactivan DNA sintetasa, estimulan la progresión del ciclo celular, inhiben la apoptosis y proporcionar la oportunidad de mutaciones adicionales que se acumulan dentro de la misma célula; el oncogén E6 por sí solo suprime p53, induce la expresión de p21, necesario para la progresión del ciclo celular; la proteína E7 de VPH16 se une e inactiva a la proteína de retinoblastoma (PRB).<sup>4</sup>

Inactivación de p53 se produce a nivel de proteínas a través de la formación de un complejo entre la proteína viral E6 (expresado por el VPH de alto

riesgo) y una proteína celular, que conduce a una rápida degradación proteolítica de p53. La proteína E7 de tipos de VPH de alto riesgo se une a pRb, que normalmente restringen la proliferación de la capa basal del epitelio. El resultante aumento de la proliferación aumenta el riesgo de la exposición a los estímulos que dañan el ADN. La combinación del aumento en la proliferación celular (pRb) y deterioro de la capacidad para inducir la detención del ciclo celular o apoptosis siguiente perpetuando el daño en el ADN; son dos mecanismos centrales a través de los cuales los tipos de VPH de alto riesgo aumentan el riesgo de cáncer anogenital.

La lesión escamosa intraepitelial anal se origina tanto en la zona de transición (unión escamoso-cilíndrica), a menudo contiene epitelio escamoso inmaduro, un tipo de células que pueden ser particularmente vulnerables a la infección por los tipos de VPH de alto riesgo. Infecciones por VPH desempeñan un papel crítico en el desarrollo de la neoplasia escamosa intraepitelial anal y carcinoma anal (NEIA, se considera precursor inmediato de carcinoma de células escamosas invasor). La progresión de una lesión de bajo riesgo a una lesión de alto riesgo se produce durante un período de tiempo corto (2 a 4 años). La incidencia de cáncer anal fue similar para hombres y mujeres entre los años de 1994 y 2000 (2.04 por 100,000 habitantes y 2.06 por 100,000 habitantes, respectivamente), los hombres de raza negra reportan tasas mayores de incidencia en relación a otros grupos específicos (2.71 por 100,000), a los 5 años la supervivencia mejoró de 59% al 73% entre las mujeres, manteniéndose sin cambios entre los hombres blancos y caucásicos (60%) y una disminución del 45% al 27% en los hombres negros; 18% de los pacientes con metástasis sobrevivieron a los 5 años, comparados con el 78% de los pacientes sobrevivientes a los 5 años que contaban con enfermedad localizada.<sup>3</sup>

Su diagnóstico clínico es caracterizado por lesión de aspecto eccematoso, papilomatoso, pápulas o placas; planas o elevadas; blanca, pigmentada, eritematosa; fisurada, con endurecimiento o ulcerada.<sup>5</sup>

Histológicamente se caracteriza por células indiferenciadas con alta relación núcleo:citoplasma, que se extiende desde la capa basal hacia la superficie de la mucosa; a menudo hay una transición abrupta entre lo normal y el epitelio displásico; se observan diversos grados de pleomorfismo nuclear y actividad mitótica;

con o sin hiperqueratosis superficial o paraqueratosis; las células malignas pierden su polaridad normal, superponiéndose entre sí a lo largo del epitelio neoplásico desordenado, con hiperplasia basal; los cambios coilocíticos pueden estar presentes.<sup>6</sup>

Las neoplasias intraepiteliales escamosas anales se dividen en lesiones de bajo grado y de alto grado; se limitan a la zona superior de la membrana basal.<sup>6</sup> Cuando la proliferación neoplásica ocupa dos tercios o más de espesor de la mucosa, la lesión se clasifica como NEIA AG. Proliferaciones neoplásicas que ocupan menos de las dos terceras partes de la mucosa se clasifican como NEIA BG.<sup>7</sup> El interés por esta lesión es relativamente reciente ante la detección de un aumento en la incidencia de carcinoma escamoso anal y dicho incremento se ha observado en pacientes que tienen como factor de riesgo asociación con VPH, VIH, tabaquismo e inmunodepresión por trasplante, así como relaciones sexuales anales.

Los pacientes inmunosuprimidos son más propensos a tener una neoplasia intraepitelial anal de alto grado y mayor riesgo de transformación maligna. El carcinoma escamoso anal es un tumor raro, sólo el 2% de todos los cánceres de intestino grueso. Se conoce como condición pre invasiva a la neoplasia intraepitelial anal (NÍIA), siendo esta relativamente poco diagnosticada; descrita por primera vez por McCance, cuando el virus del papiloma humano tipo 16 fue identificado como un agente etiológico importante en el carcinoma escamoso anal, se hizo evidente que había un paralelismo entre carcinoma escamoso anal y carcinomas genitales.<sup>8</sup>

Paul A. Fox en el 2006 hace referencia a la importancia de que los pacientes con neoplasia intraepitelial anal de alto grado sepan que esta puede evolucionar rápidamente a un carcinoma escamoso anal; pues las lesiones importantes por lo general se ocultan detrás de las verrugas.<sup>9</sup>

Por su alta asociación con virus del papiloma humano como factor etiológico, su determinación se ha vuelto piedra angular en el tratamiento y pronóstico; por lo que técnicas auxiliares para el diagnóstico como lo es la inmunohistoquímica, mediante el empleo de VPH L1, como marcador de gran alcance y útil para revelar el estado de infección de VPH ya sea en fase productiva y / o activa.

## 2. Material y métodos

Estudio observacional, transversal, descriptivo; la muestra son todos los estudios histopatológicos de región perianal realizados en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Civil de Culiacán de enero del 2011 a diciembre del 2013; debían contar con las siguientes características: ser de región perianal, tener diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico. Fueron eliminados los estudios con un proceso de fijación deficiente y aquellos casos en donde el paciente rechazara el estudio.

Se recibieron en el servicio de anatomía patológica biopsia de región perianal, obtenidas en el servicio de coloproctología, de paciente asistentes a consulta por cualquier entidad patológica; fijados con formalina bufferizada al 10%, el tejido inicia proceso de deshidratación, aclaración, infiltración o impregnación, inclusión y corte a 3 micras aproximadamente, para posteriormente realizar tinción histoquímica de rutina con Hematoxilina-Eosina, para ser cubierto con portaobjetos de cristal.

Tres patólogos expertos, establecieron su diagnóstico, solo en los casos de controversia, una evaluación por consenso se llevó a cabo. El procedimiento de inmunohistoquímica se realizó en tejidos embebidos en parafina fijados en formol, la recuperación del antígeno se lleva a cabo con el calentamiento de las muestras a 90°C durante 30 minutos, posteriormente bloqueo de peroxidasa endógena con peróxido de hidrógeno al 3% durante 20 minutos; incubación de anticuerpo monoclonal anti-HPV L1, a una dilución de 1: 0.5, e incubación con anticuerpo secundario marcado con biotina durante 30 minutos, sometidas a deshidratación y cubiertas para su evaluación; realizada por médico inmunopatólogo adscrito al servicio de anatomía patológica.

Se realizó estadística descriptiva con cálculos de medias y proporciones y cálculos de sensibilidad y especificidad con intervalo de confianza del 95%. Se utilizó un valor de significancia del 5%. El programa SPSS fue utilizado para realizar el análisis estadístico.

## 3. Resultados

Se revisaron un total de 58 estudios histopatológicos de biopsias anales realizados durante el periodo comprendido entre los años 2011 al año 2013. Del to-

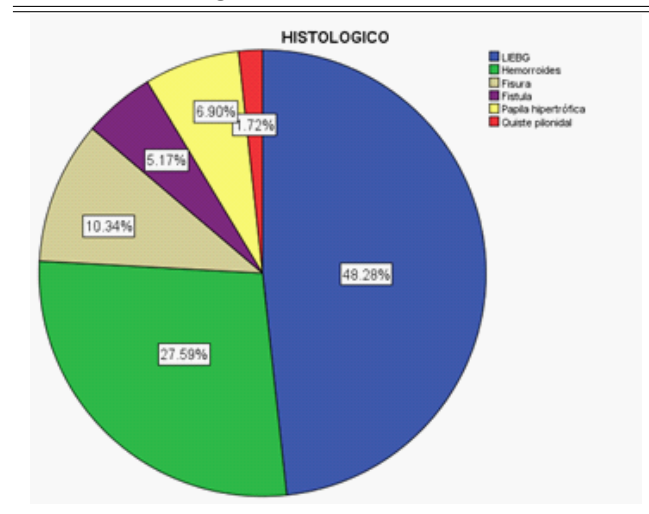
tal de la muestra 31 (53%) estudios correspondieron al sexo femenino y 27 (47%) al sexo masculino. En el 31% (18 pacientes) la edad de los pacientes estuvo entre los 31 y los 40 años (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Distribución de los pacientes por grupo de edad

Edad	Frec.	%
<20	1	1.7
21-30	15	25.9
31-40	18	31.0
41-50	14	24.1
51-60	6	10.3
>60	4	6.9
<b>Total</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

El diagnóstico de envío más frecuente fue enfermedad hemorroidal con 28% (Fig. 2).

**Fig. 1.** Principales diagnósticos de envío de las muestras al departamento de patología para su estudio histológico



El estudio histopatológico reportó neoplasia intraepitelial escamosa de bajo grado reportó con una frecuencia de 48.3% (n=28). Para realizar una evaluación satisfactorio de las neoplasia intraepiteliales escamosas de bajo u alto grado, se evaluaron 11 características histológicas descritas por la OMS en el 2008, categorizándolas como presentes o ausente. De los 28 pacientes con diagnóstico de neoplasia escamosa intraepitelial de bajo grado, asociados a virus de papiloma humano, en el estudio por inmunohistoquímica, 25 pacientes (89.3%), fueron positivos y 3

(10.7%) fueron negativos para presencia de VPH ( $p=.000$ ). La sensibilidad de la prueba es de 100%, especificidad de 90.32%, valor predictivo positivo de 89.29%, valor predictivo negativo de 100%, con un índice de validez del 94.64%. La evaluación de inmunohistoquímica se categorizó como débil y focal en 13 pacientes, débil y difuso en 3 pacientes, intenso y focal en 2 pacientes e intenso y difuso en 7 pacientes. La frecuencia de virus del papiloma humano en el sexo femenino fue de 32.3% (10 pacientes), y 55.6% (15 pacientes) del sexo masculino.

Se realizó evaluación de cada una de las características histológicas estudiadas durante el examen histológico y la prueba inmunohistoquímica en donde encontramos: para la característica coilocitosis, pérdida de la polaridad nuclear, desorden celular y mitosis fuera de la capa basal de los 28 casos (100%), 25 (89%) fueron positivos y 3 (10.7%) fueron negativo; con una significancia estadística de ( $p=.000$ ). Con pleomorfismo celular 13 casos fueron diagnosticados, de estos el 87% fueron positivos y 13% fueron negativo; ( $p=.000$ ). 24 casos se reportaron con alteración en la relación núcleo: citoplasma e hiperplasia epitelial, el 89% fueron positivos y 11% fueron negativo; ( $p=.000$ ). Hiper cromasia nuclear: 4 casos (100%), de estos 100% fueron positivos y 0% fueron negativo; ( $p=.030$ ). Con inflamación el 90% de 18 casos con diagnóstico fueron positivos y 10% fueron negativo; ( $p=.000$ ). Por último hiperqueratosis el 100% de 7 casos con diagnóstico, fueron positivos; ( $p=.002$ ) (Cuadro 2).

#### 4. Discusión

La aplicación de inmunohistoquímica utilizando como marcador VPH L1 para el diagnóstico de virus del papiloma humano en neoplasias intraepiteliales anales aun no ha sido ampliamente estudiado, sin embargo muestra gran similitud con las lesiones intraepiteliales cervicales, que si han sido ya descritas por diversos autores.

Un estudio realizado en el año 2010 con 374 pacientes, de las que seleccionaron 76 mujeres con VPH positivo, se concluyó que la proteína de la cápside L1 del VPH se expresa en la fase temprana o productiva de la carcinogénesis cervical y que su expresión se pierde progresivamente en las fases posteriores; en este estudio se realizó una comparación entre la expresión de VPH L1 y la expresión de p16, determinando

que en suma son de utilidad para establecer un diagnóstico precoz de las lesiones precancerosas, ya que el estado de la expresión L1/p16 es capaz de identificar a los individuos en riesgo de progresión de la lesión de bajo grado a lesiones de alto grado o a carcinoma; y es también útil para el seguimiento de los pacientes.

**Cuadro 2.** Características histológicas evaluadas positivas con inmunohistoquímica

VARIABLE	Presencia		Sig.
	+	-	
	n (%)	n (%)	
COILOCITOS	25 (89.3)	3 (10.7)	.000
PÉRDIDA DE LA POLARIDAD	25 (89.3)	3 (10.7)	.000
DESORDEN CELULAR	24 (88.9)	3 (11.1)	.000
PLEOMORFISMO CELULAR	13 (86.7)	2 (13.3)	.000
MITOSIS FUERA DE LA CAPA BASAL	25 (89.3)	3 (10.7)	.000
HIPERCROMASIA NUCLEAR	4 (100.0)	0 (0.0)	.030
ALTERACIÓN EN LA RELACIÓN NÚCLEO CITOPLASMA	24 (88.9)	3 (11.1)	.000
HIPERPLASIA DE LA MEMBRANA BASAL	24 (88.9)	3 (11.1)	.000
TRANSICIÓN ABRUPTA ENTRE NEOPLASIA Y EPITELIO SANO	3 (100.0)	0 (100.0)	.075
INFLAMACIÓN ITRAEPITELIAL	18 (90.0)	2 (10.0)	.000
HIPERQUERATOSIS	7 (100.0)	0 (0.0)	.002

En estos resultados se destaca la positividad de la proteína de la cápside del VPH L1 en el 30,26 % (23/76) de los casos; se expresó en uno de los ocho casos biopsias sin lesiones o malignidad (12,5%); en dos de seis casos de ASC-US (33,33%), 16 de 32 LSIL casos (50%), en cinco de 27 casos HSIL (18,51%), y fue negativa en el grupo de SCC. Los resultados de las pruebas de diagnóstico fueron: S = 87,88 %, E = 46,51 %, VPP = 55,8 %, y PPN = 83,3 %; la precisión del diagnóstico fue de 64 % y estadísticamente significativa ( $p = 0,014318$ ).

Al realizar una correlación con los resultados de esta investigación, a diferencia del citado, nuestro estudio

solo analisis neoplasias de bajo grado; de los 28 casos el 89% fue positiva, ( $p = .000$ ), sensibilidad 100%, especificidad 90.32%, valor predictivo positivo 89.29%, valor predictivo negativo 100%, con un índice de validez del 94.64%; resultados que por su similitud estadística nos permiten concluir la utilidad de VPH L1 en lesiones intraepiteliales de bajo asociadas a infección por VPH en fase productiva o activa; traduce la necesidad de seguimiento dentro de un corto intervalo de tiempo, por tratarse de un estado productivo de infección por VPH que pueden producir una lesión de alto.12

En otro estudio que incluyo 50 mujeres con diagnóstico histopatológico de lesión intraepitelial, 32 pacientes eran portadoras de lesión de bajo grado, 18 pacientes con diagnóstico de lesión intraepitelial de alto grado; se reportó como resultados principales una expresión de VPH L1 en el 52% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado y en el 23% de las lesiones de alto grado; concluyendo los autores que la proteína de la cápside L1 de VPH se expresa en la fase activa de la infección viral; y que por lo tanto, su expresión inmunohistoquímica es una evidencia de la infección por VPH activo en el tejido estudiado.

Al igual que en el presente trabajo donde el 89% de los pacientes con lesión de bajo grado fueron positivos a VPH L1 y solo un 11% fueron negativos. Tanto para el estudio citado y el presente, la expresión inmunohistoquímica se manifestó con una tinción nuclear rodeado por un citoplasma, sin fondo, en el típico coilocitos o en disqueratocitos. Es importante resaltar que estos autores refieren que la expresión positiva de VPH L1 puede ser un estado de defensa local inducida por la infección por VPH y ofrece información pronóstica, sobre todo en las lesiones de bajo grado; y que posiblemente representa una favorable expresión del estado inmune, y en consecuencia, garantiza una relativa protección.13

En un estudio13 realizado con el objetivo de determinar si la pérdida en la expresión de la proteína L1 se produce durante la carcinogénesis anal; estos mismo autores13 realizaron una evaluación de la expresión de inmunohistoquímica en cortes incluidos en parafina. Estudiaron un total: 31 carcinomas anales escamosos, 26 carcinomas anales escamosos in situ, 11 con mucosa anal normal; se detecto virus de alto riesgo en todos los pacientes.

La tinción nuclear se identificó en el 38% de los carcinomas in situ; no hubo detección de esta en CCE,

CCE recurrente o mucosa normal; 15% de los CCE asociado con CCE invasor, 62% en los CCE in situ; con evaluación inmunohistoquímica de HPV L1 en lesiones de bajo y alto grado a 10 años en el 26 y 76%. VPH L1 positiva están más asociada con neoplasias intraepiteliales de bajo y alto grado, así como VPH de alto riesgo.

La evaluación inmunohistoquímica de la proteína de cápside L1, alberga un potencial pronóstico para los pacientes con CCE in situ, puesto que la falta de expresión de L1 implica un mayor riesgo de progresión a carcinoma invasor; mientras que la expresión de la proteína puede identificar individuos con menor riesgo; sin embargo existe reporte hasta en 15% de progresión a enfermedad invasora.

La expresión de VPH L1, está en concordancia con los conocimientos actuales sobre el ciclo vital del virus, infección temprana se ha caracterizado por la fase productiva, durante la cual la replicación viral activa y derramamientos se produce desde el epitelio superficial. Durante este tiempo L1 encapsula genomas virales en el núcleo formando vibriones progenie capaz de reiniciar la infección. La fase productiva suele ser seguida por una fase de transformación, durante la cual el genoma del virus está integradora al DNA de huésped.

La integración del genoma viral es generalmente un evento precursor para la progresión a carcinoma aunque no es necesidad absoluta. Encontraron positiva nuclear únicamente en los carcinomas in situ, lesión temprana o precursora. No identifico en ningún caso de positividad nuclear en carcinomas invasores, lo que sugiere que la expresión de L1 se pierde con la integración viral. Los resultados de este estudio sugirieron que la evaluación inmunohistoquímica con expresión de L1 debe ser usada para estratificación de los pacientes con carcinomas de células escamosas anales. Importancia cobraría si se realizara seguimiento a los pacientes evaluados en nuestro estudio, así podría establecerse la capacidad de evolución y progresión de las neoplasias de bajo grado positivas a VPH L1.

Son varios los atores responsables de la descripción del VPH en lesiones anales; han decidido estudiarlas por medio de inmunohistoquímica, PCR, hibridación in situ. Las técnicas utilizadas han sido probadas y ensayadas en la evaluación de lesiones cervicales; sin embargo una evaluación estricta entre las características histológicas descritas en las neoplasia intraepiteliales

de región anal y la expresión inmunohistoquímica de VPH L1 no se ha realizado; es importante su consideración ya que se cree hasta la fecha esta evaluación está sujeta a vulnerabilidad e interpretación personal; y la determinación precisa en cuanto a la presencia de VPH determinara el tratamiento efectivo y oportuno de los paciente.

Es por eso que el presente estudio cobra importancia el realizar una revisión minuciosa de las características histológicas de estas lesiones, evaluando parámetro por parámetro histológico establecido en la literatura a nivel mundial; por lo que nos fue posible concluir a diferencia de otros autores que la presencia de coilocitos, inversión de la polaridad nuclear, mitosis más allá del estrato basal e alteración en la relación núcleo-citoplasma, hiperplasia del epitelio: tuvieron significancia estadística ( $p = .000$ ), sensibilidad del 100%, especificidad de 90.91%, índice de validez de 94.8%, VPP 89.29%, VPN 100% y prevalencia 43.10%. La ventaja más importante del presente trabajo de investigación es la aplicación de inmunohistoquímica VPH L1 en biopsias ano-rectales, como confirmación de infección por virus del papiloma humano en fase productiva, ya que como se ha expresado esta técnica ha sido utilizada en biopsias de región cervical principalmente, y el región ano-rectal solo existe evidencia de técnicas con aplicación de p16 e hibridación in situ en citologías, que aun que determinan la presencia de virus no nos son de utilidad para determinar el pronóstico y/o evolución del padecimiento.

La limitación de nuestro estudio a diferencia de los antes citados es el número limitado de muestra estudiada y que se realizo comparación con neoplasias de alto grado o carcinomas anales.

## Referencias

1. Stacey EM. *Histology for Pathologists*. Charlottesville, Virginia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 356 a 389.
2. Murray P. *Microbiología médica*. España: Elsevier; 2006: 499 a 508.
3. Johnson GL, Madeleine MM, Newcomer ML, Schwartz MS, Daling RJ. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973–2000. *Cancer* 2004; 101 (2): 281 a 288.
4. Lizano MA. HPV-related Carcinogenesis: Basic concepts, viral types and variants. *Arch Med Res* 2009; 40: 428 a 434.
5. Fenoglio PC. *Gastrointestinal pathology: An Atlas and Text*: Arizona: Lippincott Williams and Wilkins; 2008: 1067 a 1095.
6. Stanley RH, Lauri AA. *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. International Agency for Research on Cancer; 2000: 147 a 157.
7. Friedlander MA, Stier E, Lin O. Anorectal cytology as a screening tool for anal, squamous lesions, cytologic, anosopic, and histologic correlation. *Cancer Cytopathol* 2004; 102 (1): 19 a 26.
8. Scholefield JH, Castillo MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92: 1133 a 1136.
9. Fox PA. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19(1): 62 a 66.
10. Fernández ME, Parés D, Alameda F, Pascual M, Courtier R, Gil MJ, et.al. Neoplasia Intraepitelial Anal: Resultados de la aplicación de un protocolo diagnostico en pacientes de riesgo mediante el uso de citología anal. *Cirugía Española* 2009; 85(6): 365–3707.
11. Fernández ME, Parés D, Alameda F, Pascual M, Courtier R, Gil MJ, et.al. Neoplasia Intraepitelial Anal: Resultados de la aplicación de un protocolo diagnostico en pacientes de riesgo mediante el uso de citología anal. *Cirugía Española* 2009; 85(6): 365–3707.