

11238  
2eje.



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado e Investigación  
Hospital General de México  
División de Enseñanza e Investigación

**PRURITO ANAL RELACIONADO CON INFECCION ANAL  
POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO**

**Tesis de Posgrado**

Que para obtener la especialidad en:

**COLOPROCTOLOGIA**

**P r e s e n t a :**

**Dr. Mario Zambrano González**

Tutor: Dr. Octavio Avendaño Espinosa

CoTutor: Dr. Walter Glender



México, D. F.

1994

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS DE POSTGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

COLOPROCTOLOGO

PRESENTA EL DR. MARIO ZAMBRANO GONZALEZ.

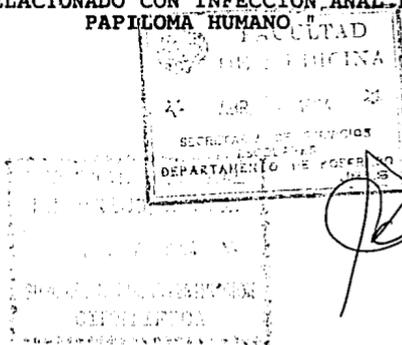
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. S.Sa.  
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA. U. 107.  
UNIDAD DE COLOPROCTOLOGIA.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Tutor : DR. OCTAVIO AVENDAÑO ESPINOSA.  
CoTutor : DR. WALTER GLENDER.

Título:

" PRURITO ANAL RELACIONADO CON INFECCION ANAL POR VIRUS DE  
PAPILOMA HUMANO "



SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION CIENTIFICA

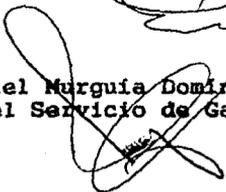
**Dr Octavio Avendaño Espinosa**  
**Tutor**



**Dr Walter Glender**  
**CoTutor**



**Dr Daniel Murguía Domínguez**  
**Jefe del Servicio de Gastroenterología**



## Dedicatoria:

Con todo cariño dedico este trabajo a mi esposa, mis hijos, mis padres y mis maestros... y claro, también a la Universidad, el Hospital, compañeros de trabajo, pacientes, secretarias, enfermeras, a Hipócrates, Higea, Panacea y todos los dioses del Olimpo, a Dios nuestro Señor versión única y en tres tomos, a la Virgen, a los ángeles, arcángeles, querubines, a todos los santos y santas, y a las no tan santas, a mis hermanos y hermanas, primos y primas, tíos y tías, abuelos y abuelas, cuñados, cuñadas, concuños, concuñas, padrinos, madrinas, compadres, comadres, amigos y muy amigos, amigas y muy amigas, y para evitar omisiones involuntarias al resto de la humanidad pasada, presente y futura.

## Agradecimientos:

Como todo trabajo de investigación, este no habría podido ser realizado sin el apoyo de Instituciones, Servicios y Personas en quienes el espíritu científico se mantiene despierto con el único afán de generar conocimiento nuevo. Me siento honrrado de haber contado con la incondicional participación :

De el Dr. Octavio Avendaño Espinosa, Profesor Titular del Curso y Tutor de la tesis así como de el personal de la Unidad de Coloproctología : los Doctores Edmundo Godínez, Luis Charúa, Rosa Martha Osorio, Fernando Hernandez, Hector Enriquez, Eduardo Hasbun y muy en especial por su directa colaboración de los Doctores José Manuel Correa y Sergio Tenorio y de el Enfermero Cuitlahuac Badillo. También de las Señoritas Lucy y Jose. De el Servicio de Gastroenterología y su Jefe, el Doctor Daniel Murguía Dominguez, y de el Hospital General de Mexico.

De el Doctor Walter Glender, en la Unidad de Epidemiología Clínica gracias a quien el proyecto adquirió forma y tuvo un diseño. Sin su guía y sus consejos, la investigación seguramente habría fracasado.

De el Doctor Alejandro García Carrancá, Jefe de la Unidad de Biología Molecular en Biomédicas de la UNAM quien desde el inicio mostró entusiasmo por el proyecto y aportó todo su apoyo.

De el QFB. Alejandro Bonifaz, Jefe de la Unidad de Micología en el Servicio de Dermatología del Hospital General de Mexico quien también brindó todo su apoyo desde el inicio de la investigación en forma incondicional.

De el Doctor Avissai Alcántara Vazquez, Jefe de Patología Quirúrgica de la Unidad de Patología en el Hospital General de México.

De los Químicos José Fuentes y Miguel Arturo Polanco en el Laboratorio Central del Hospital General de Mexico.

Por supuesto, de la Doctora Julieta Lara Calderón, mi esposa, que a pesar de su trabajo, los niños y encima un embarazo en sus segundo y tercer trimestres valoró todas las citologías.

Quisiera por último poder agradecer a mi secretaria por su incansable trabajo tras la máquina de escribir, pero como no tengo secretaria, todo ese trabajo me lo tuve que soplar yo solito, así que, me lo agradezco a mí mismo.

Gracias a todos ellos.

## Introducción:

El prurito anal es un síntoma por el que, una gran cantidad de pacientes acude a la consulta tanto del coloproctólogo como del gastroenterólogo, cirujano general o aún del médico general. En una buena proporción de casos (alrededor del 50%), se puede detectar una enfermedad o condición que produce el molesto síntoma (1,2) y en la gran mayoría de las ocasiones se le puede dar solución tratándolo. No obstante, no es infrecuente (el otro 50% de los pacientes) que a pesar de emprender los estudios diagnósticos necesarios, no se encuentre la etiología del prurito y el paciente solo recibe tratamiento sintomático. Se ha destacado la importancia del diagnóstico etiológico del prurito anal para su adecuado tratamiento (3,4), pues el tratamiento sintomático, médico o quirúrgico (5,6,7), es en general inefectivo llegando a ser el prurito anal idiopático un sintoma intratable (8).

En la Unidad de Coloproctología del Hospital General de México, durante el año lectivo pasado (de marzo de 1992 a febrero de 1993), se atendieron en la consulta externa 1543 pacientes de primera vez, en quienes se hicieron 1642 diagnósticos, de los que el prurito anal, al menos con un diagnóstico inicial de idiopático, ocupó el noveno sitio con 37 (2.25%). En las consultas subsiguientes también ocupó el noveno lugar con 75 diagnósticos.

El prurito anal puede ser producido por muchos factores (9,10,11,12,13,14,15). Se dice que es una manifestación débil de dolor, cuando el factor agresor no alcanza a estimular los nociceptores. La piel anal es muy fina y con una abundante inervación somática, lo que la hace muy sensible a agresiones externas, de tal forma que muchas condiciones patológicas pueden producir esta estimulación no dolorosa que el paciente percibe como prurito.

Los factores etiológicos conocidos del prurito anal son los siguientes:

- 1.- Enfermedades anorrectales: Casi todas las enfermedades anorrectales pueden producir prurito; ellas son la enfermedad hemorroidaria, la fisura anal, las fistulas anorrectales, el prolapso rectal, la papilitis, las neoplasias anales, las proctitis de diversa etiología, la diarrea por irritación directa del excremento y aún los pólipos rectales si producen moco en abundancia.
- 2.- Enfermedades sistémicas: diabetes mellitus, ictericia y reacciones alérgicas. Las leucorreas por contigüidad y otras lesiones vulvares pueden producir prurito anal. Muchas enfermedades dermatológicas que pueden afectar cualquier segmento de piel incluyen entre sus regiones al ano como la psoriasis, el liquen plano, el liquen escleroso o el pénfigo vegetante, y pueden también ser la etiología del prurito anal.

3.- Condiciones higiénico dietéticas: La falta de higiene anal puede dejar residuos de excremento con factores irritantes que produzcan prurito anal; el exceso de higiene con aseo demasiado vigoroso puede erosionar la delicada piel anal produciendo prurito; el uso de jabones convencionales que son alcalinos puede condicionar prurito anal; algunos alimentos irritantes (refrescos, café, chocolate, jitomate, alcohol, té, picante, condimentos, algunas grasas etc.), al ser evacuados y pasar por la piel anal pueden producir el síntoma.

4.- Medicamentos: Algunos pacientes, por enfermedades anorrectales, se aplican toda clase de medicamentos tópicos en el ano, la mayoría de los cuales contienen esteroides que aunque en bajas concentraciones, con el uso cotidiano producen hipotrofia cutánea y prurito por excesiva labilidad. Los antibióticos sistémicos, como resultado de reacción alérgica o al condicionar cambios en las floras normales de los tractos digestivo y urogenital pueden producir prurito anal.

5.- Infestaciones: Algunos parásitos pueden tener parte de su ciclo vital en la región anal o incidentalmente encontrarse en la zona, como el enterobius vermicularis, el pediculus pubis y el sarcoptes scabiei (enterobiasis, pediculosis y escabiasis)

6.- Infecciones: Como cualquier parte del cuerpo, la piel anal puede ser afectada por microorganismos.

a) Bacterias: El *Corinebacterium minutissimum*, productor del eritrasma puede afectar la zona. El *Treponema pállidum* que produce la sífilis puede tener sus lesiones primaria (chancro), secundaria (condiloma latum) o terciaria (goma) en la región anal. El *Micobacterium tuberculosis* puede tener su manifestación y sitio de infección en el ano, generalmente asociado a infecciones en otros sitios del organismo (primordialmente en pulmones). Es muy improbable que un cultivo positivo para enterobacterias o flora cutánea pueda ser considerado como el productor del prurito anal por encontrarse en forma natural en el ano.

b) Hongos y levaduras: La *Cándida albicans* es una levadura saprófita, que en condiciones especiales se comporta como oportunista y puede producir candidosis y prurito por la irritación que causan sus productos metabólicos. El *Epidermophyton* y el *Tricophyton rubrum* también pueden afectar la zona y producir prurito.

c) Virus: Las infecciones virales de la región anal que pueden producir prurito son el Herpes simple, el Herpes zoster y el Condiloma acuminado.

El virus de papiloma humano es un agente reconocido desde hace mucho tiempo como el productor de los condilomas acuminados. En su estudio se han encontrado otras formas de infección por este virus, y se identifican cada vez más genotipos diferentes (actualmente alrededor de 70). En el tracto genital femenino cada día se descubre por citología y por colposcopia una mayor proporción de pacientes con el virus en infecciones muchas veces subclínicas (16,17,18), y

actualmente, si no es la infección de transmisión sexual mas frecuente, si de las primeras en la lista. En el estudio de las parejas sexuales de mujeres infectadas por el virus, lo común es demostrar la infección en el pene del compañero, lo que nos habla de la gran infectividad del virus. Lo importante de la detección de la infección es el papel cada vez mas claro que tiene en el carcinoma epidermoide. La etiología del CACU actualmente es atribuida al virus del papiloma humano, sobre todo en algunos de sus genotipos, que son precisamente los que producen lesiones no aparentes a la simple vista y sólo detectables con la aplicación de ácido acético y observación con el biomicroscopio.

En la región anal, la infección por virus de papiloma humano no condilomatosa ha sido apenas estudiada al relacionarla con el carcinoma epidermoide del ano, pero no en otros aspectos clinicos ni de diagnóstico. Por el hecho de ser una enfermedad cutanea, de transmisión sexual, es de esperarse que, al igual que los virus de papiloma humano que producen los condilomas acuminados, encontremos con alguna frecuencia la infección no aparente de la región y mas aún, que en algunos casos sean condicionantes de prurito anal al igual que los condilomas acuminados. Esto nos lleva a pensar que pueden ser responsables de algún número de pacientes con diagnóstico de prurito anal idiopático.

De esta forma, sería importante poder reconocer a la infección no aparente por virus de papiloma humano en la región anal, no sólo por los síntomas que eventualmente puede producir, sino por su potencial carcinogénico. Sin embargo, los métodos de diagnóstico de esta entidad son pocos: la citología resulta bastante ineficiente por la poca descamación de la zona. La histopatología requiere de una biopsia y como es una enfermedad localizada en pequeños segmentos solo se podría intentar el diagnóstico con biopsias por cuadrantes, método demasiado invasivo e impreciso. En la región anal sólo existe un reporte en el que se intenta hacer diagnóstico de infección por virus de papiloma humano con la biomicroscopia y usando el ácido acético, que resulta ser un método no invasivo y que tiene bastante precisión al menos en regiones genitales.

En nuestro estudio pretendemos utilizar la biomicroscopia como método de detección de la infección y corroborar los hallazgos con una biopsia dirigida para estudio histopatológico y otra para hibridación, que sería la forma mas exacta de saber si existe infección en el tejido enviado, y relacionar los resultados con la presencia o ausencia de prurito. Con esto se intentaría demostrar que la infección por virus de papiloma humano en el ano puede producir prurito anal y debe ser considerada en el diagnóstico diferencial al estudiar este sintoma.

## **Hipótesis:**

**Alternativa:** Los pacientes con prurito anal tienen mayor riesgo de cursar con infección por virus de papiloma humano en la región anal, en relación a aquellos pacientes sin prurito anal.

**Nula:** Los pacientes con prurito anal tienen el mismo riesgo de infección anal por virus de papiloma humano que los pacientes sin prurito anal.

## **Objetivo:**

Establecer una relación de causalidad entre la infección anal por virus de papiloma humano y el prurito anal.

## **Pacientes y Métodos:**

**Diseño:** Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles para evaluar la asociación de causalidad entre la presencia de la infección por virus de papiloma humano y el prurito anal.

**Población:** Todos los pacientes que acudieron en forma consecutiva a la consulta externa de primera vez a la Unidad de Coloproctología del Hospital General de México del 15 de marzo de 1993 al 30 de abril del mismo año.

**Muestra:** Todos los pacientes de la población que cumplieron con los criterios de selección.

### **Criterios de selección:**

- inclusión: a) todo paciente que acudió a consulta externa de primera vez a la Unidad de Coloproctología del Hospital General de México independientemente de su edad o sexo.  
b) que aceptó participar en el estudio con consentimiento por escrito (anexo I).
- exclusión: a) pacientes enviados para valoración por CACU y otras enfermedades neoplásicas no colorrectales.  
b) pacientes hospitalizados en el Hospital General de México y que fueron enviados para interconsulta.
- eliminación: pacientes que no completaron la valoración.

### **Definición de variables:**

- a) caso: todo paciente que cumpla con los requisitos de selección y con prurito anal.
- b) control: todo paciente que cumpla con los requisitos de selección y sin prurito anal.

c) prurito anal: sensación de comezón en el ano que el paciente debe poder diferenciar del dolor y ardor anal.

d) prurito anal idiopático: prurito anal en el paciente en quien no se detecta causa aparente (enfermedades anorrectales como fisuras anales, parasitosis, infecciones, enfermedad hemorroidaria etc.). Para los fines de la presente investigación los pacientes a quienes se detecte infección por virus de papiloma humano no se considerará como factor etiológico de prurito anal ya que no se encuentra descrito como tal y es el objetivo del estudio.

e) infección anal por virus de papiloma humano:

- probable: paciente con lesiones acetoblancas observadas con el biomicroscopio.

- segura: paciente con lesiones acetoblancas observadas con el biomicroscopio y en quienes por histopatología y/o análisis molecular se detecta la presencia del virus de papiloma humano.

#### Procedimiento:

1.- Cuestionario: A todos los pacientes incluidos se les clasificó como caso o control de acuerdo a la presencia o ausencia de prurito anal por la aplicación de un cuestionario, en el que se encuestaron los síntomas proctológicos mas frecuentes incluido el prurito anal al que se desglosaron sus características, y se investigó el antecedente de sodomía (anexo II).

2.- Toma de muestras: Con el paciente colocado en una mesa de Ritter en posición proctológica se separaron las nalgas y antes de tocar el ano se tomó con hisopo estéril una muestra que se colocó en medio de transporte líquido de Sabouraud, para ser cultivada en medio sólido de Sabouraud y Biggy buscando desarrollo de hongos. Con otro hisopo estéril se tomó nueva muestra para realizar frotis en laminilla que se fijó con potasa para buscar hifas micelares. Con un tercer hisopo se realizó raspado perianal y del conducto anal para realizar frotis en laminilla fijado con cytospray que se tiñó con técnica de Papanicolaou y envió a valoración citológica.

Los criterios citológicos de infección por virus de papiloma humano son la coilocitosis, binucleación, paraqueratosis, disqueratosis, geometrismo e hiper cromatismo nuclear, gránulos queratohialinos, cambios degenerativos y discariosis, y en base a ellos se determinó la muestra como positiva, sospechosa, negativa o con material insuficiente.

3.- Biomicroscopia: Valoración realizada por el investigador en forma independiente al resto de la exploración e interrogatorio que realizó otro coloproctólogo. En la mesa de Ritter y en posición proctológica, se aplicó ácido acético al 5% (vinagre blanco) en el ano y se observó con el biomicroscopio (colposcopio MedGyn AL-102S) con oculares de 13X. Si se encontraron lesiones acetoblancas se describieron (anexo III) y a las dos lesiones mas representativas se infiltraron con lidocaína al 2% simple en forma de bloqueo regional y se les

resecó como biopsia. La primera se depositó en frasco con formol al 10% para su estudio histopatológico y la segunda se depositó en un vial que se congeló en forma inmediata usando hielo seco como transporte y posteriormente nitrógeno líquido para su estudio de hibridación.

Las muestras histopatológicas se procesaron y estudiaron buscando los siguientes datos sugestivos de infección por virus de papiloma humano: acantosis, paraqueratosis, hiperplasia basal, parabasal y del estrato espinoso y coilocitosis. En base a los hallazgos de diagnosticó como positivo, negativo o muestra insuficiente.

Las muestras para análisis molecular se procesaron y sujetaron a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los fragmentos amplificados se hibridaron con sondas virales específicas para los tipos 6-11, 16 y 18.

4.- Exploración proctológica: El resto de la exploración proctológica se realizó en forma convencional por el proctólogo que recogió los datos al interrogatorio. Al final se anotó el diagnóstico clínico.

Análisis de resultados: El análisis inferencial entre los grupos de casos y controles de las variables continuas se realizó por medio de la T de Student, y el de las variables ordinales por medio de la Chi Cuadrada y Prueba exacta de Fisher si una de las celdas es menor de 5. El análisis estratificado para ajustar por diferentes variables de confusión se hizo por medio de la Prueba de Mantel Hanszel Chi cuadrada.

Análisis estadístico: Se recolectaron los datos de cada Servicio participante en forma independiente. Solo el coloproctólogo que realizó el interrogatorio supo si el paciente pertenecía al grupo de estudio o al grupo control de tal forma que el estudio fué ciego. Se calculó la intensidad de fortaleza de asociación por medio del riesgo relativo. Se consideró como riesgo relativo clinicamente importante tres o mas de tres. Se consideró estadísticamente significativo si no existe imbricación de los intervalos de confianza de 95%.

## Resultados:

Se incluyeron en el estudio 51 pacientes que cumplieron con los criterios de selección: 26 casos y 25 controles. Las características clínicas y demográficas de los pacientes estudiados se incluyen en la tabla de resultados.

### - Diagnóstico:

En 51 pacientes se hicieron 67 diagnósticos:

La enfermedad hemorroidaria se fué el mas frecuente, seguido de la fisura anal. Otros diagnósticos emitidos fueron fistula anorrectal en cinco pacientes, proctitis en cinco pacientes, anitis en dos, y condiloma acuminado, enfermedad pilonidal, endometriosis perianal, estreñimiento, proctalga fugax y CUCI una vez cada uno.

El diagnóstico de fisura anal, en forma significativa se encontró mas frecuentemente en el grupo de estudio que en el control ( $p = 0.0028$ ; Razón de Momios 7.55 con Intervalo de Confianza del 95% de 1.82 a 33.54). En el resto de los diagnósticos no existieron diferencias significativas.

Se investigaron los síntomas de sangrado, mucorrea, exudado purulento, dolor, diarrea, estreñimiento, sensación de masa anal y tenesmo y en el prurito anal fecha de inicio, intensidad, periodicidad, ritmo, duración, relación con las evacuaciones, alimentos, actividad y época del año, factores desencadenantes y calmantes, sin encontrar alguna relación especifica entre los grupos de estudio y control.

En relación al antecedente de sodomía, solo 5 pacientes lo admitieron, de los que 3 fueron del grupo de estudio y 2 del grupo control. Sin embargo, hay que destacar que se encontraron dos pacientes con proctitis infecciosa y uno con condilomas acuminados, que negaron todo contacto sexual anal. Estos padecimientos son casi obligadamente de transmisión sexual, por lo que la obtención del antecedente por interrogatorio fué de poca utilidad.

### - Coprología:

Adicionalmente se realizó coproparasitoscópico a todos los pacientes y raspado anal con técnica de Graham a 10 de ellos: 9 copros resultaron positivos sin diferencia significativa entre los grupos de estudio y control ( $p = 0.465$ ; RM = 2.2; IC 95% = 0.40 a 13.05). Se detectaron enteromonas hominis, himenolepis nana, yodamoeba, endamoeba coli y giardia lamblia, no relacionados con el prurito anal. Los 10 raspados anales resultaron negativos.

### - Micología:

En ninguna observación de exámenes directos y frotis se encontraron estructuras parasitarias; en los medios de cultivo empleados, se desarrollaron en 10 de ellos colonias de hongos levaduriformes que correspondieron a Candida Albicans mediante la posterior tipificación. No existió diferencia significativa entre los grupos de estudio y control ( $p = 0.726$ ; RM = 1.57; IC 95% = 0.32 a 7.9).

- **Biomicroscopia:**

De los 51 pacientes, a 9 se detectaron lesiones acetoblancas con el biomicroscopio: 8 de ellos del grupo de estudio y uno del grupo control, lo cual fué estadísticamente significativo ( $p = 0.023$ ;  $RM = 10.66$ ;  $IC\ 95\% = 1.14$  a  $69.5$ ). El paciente con lesiones acetoblancas y sin prurito tenía el antecedente de traumatismo en la columna con anestesia de la región perianal y anal que se demostró clínicamente. En un paciente se detectaron solo 2 lesiones, en el resto mas de 5 y el tamaño de la mayor fué menor de 1 mm en cuatro pacientes y entre 1 y 2 mm en los otros cinco (figuras 1 y 2).

- **Citología:**

Los resultados citológicos no tuvieron diferencia significativa entre los grupos de estudio y control ( $p = 0.49$ ).

- **Patología:**

De las 9 piezas enviadas a estudio histopatológico, en 7 se encontraron criterios diagnosticos de infección por virus de papiloma humano (figura 3), en una se diagnosticó paraqueratosis y en una se determinó muestra insuficiente.

- **Análisis molecular:**

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mostró la presencia de secuencias virales en todas las muestras (figura 4). En las 9 muestras se pudo detectar claramente el fragmento correspondiente a los tipos 6-11. En 3 de ellas, se encontró positividad muy tenue para el fragmento correspondiente a el tipo 16. En ninguna hubo positividad para el tipo 18. Para confirmar estos hallazgos se realizó análisis de hibridación (southern blott) que corroboró los datos obtenidos por PCR.

En base a el resultado de hibridación positivo en los 9 pacientes a quienes se encontraron lesiones acetoblancas, se dividieron en dos grupos: el primero formado por los 9 pacientes con lesiones acetoblancas (AB+), y el segundo por los 42 pacientes sin ellas (AB-) y al compararlos se encontró que en el cultivo de *Cándida Albicans* resultaron positivos 4 del grupo AB+ (44.4%) y 6 del grupo AB- (14.3%).

Agrupando las lesiones acetoblancas e hibridación positivas, se realizó el análisis estratificado de los grupos de estudio y control con las variables que resultaron significativas (fisura anal y cultivo para *Candida Albicans*). Las dos pruebas resultaron significativas lo que las excluye como variables de confusión, y dejan a la infección por virus de papiloma humano como factor independiente productor de prurito anal:

Fisura anal  $p = 0.0204$ ;  $RM = 17.33$ ;  $IC\ 95\% = 1.4$  a  $487$ ).

*Candida A.*  $p = 0.045$ ;  $RM = 10.95$ ;  $IC\ 95\% = 1.07$  a  $277.9$ ).

## Discusión:

En prácticamente la mitad de los pacientes estudiados se encontró que el prurito anal era parte de sus síntomas, sin embargo, en ninguno de ellos fué el único y tuvieron los síntomas agregados asociados a las enfermedades diagnosticadas. No se encontraron pacientes con diagnóstico de prurito anal idiopático.

Es interesante el hallazgo de que de 22 diagnósticos de fisura anal, 17 se ubicaron en el grupo de estudio y solo 5 en el grupo control lo cual es estadísticamente significativo. Puede ser esto explicado porque un síntoma clave en la fisura anal es el dolor, y siendo el prurito anal una versión disminuida del dolor mismo, no es raro encontrarlo en estos pacientes. Como en muchas otras enfermedades anorrectales, la etiología de la fisura anal es oscura, y una teoría postulada es la de la microinfección que inicia en las criptas anales y que se extiende por la piel circundante debilitandola y haciendola mas fragil al traumatismo y resistente a la cicatrización, lo cual nunca ha sido demostrado. Un posible agente en tal caso podría ser el virus de papiloma humano.

Sería difícil poder asegurar que la infección anal por virus de papiloma humano es necesariamente por transmisión sexual (19). Ni siquiera el condiloma acuminado ha podido ser considerado como ocasionado siempre por contacto sexual. Una posible explicación es el escurrimiento hacia la zona anal de secreciones genitales propias o de la pareja que contengan el virus y que se desarrolle en ese sitio.

Los estudios de coprología y de micología son valiosos auxiliares en el diagnóstico diferencial del prurito anal, sin embargo no se relacionaron con la infección por virus de papiloma humano.

El hallazgo biomicroscópico de lesiones acetoblanas, de acuerdo a los resultados es altamente diagnóstico de la infección por virus de papiloma humano. En genitales femenino y masculino, el método ya había sido validado y reconocido con una alta sensibilidad y especificidad. El actual estudio sugiere que el hallazgo biomicroscópico de lesiones acetoblanas anales es altamente específico de infección por virus de papiloma humano. Debido a la necesidad de una biopsia para el diagnóstico de certeza, la sensibilidad es prácticamente imposible determinarla. Nos apoyamos en los criterios histopatológicos de la presencia del virus que se encontraron en 7 de las 9 biopsias. De las otras dos, una no fué valorable por material insuficiente y la otra demostró solamente paraqueratosis, que por otro lado es un criterio de infección por virus de papiloma humano. Sin embargo, el encontrar por análisis molecular genoma viral en las nueve tomas de zonas acetoblanas nos refuerza la idea de lo específico que resulta el hallazgo biomicroscópico y valida la apreciación patológica.

De los 9 pacientes en quienes se encontró infección anal por virus de papiloma humano, 8 fueron del grupo de estudio y solo uno del grupo control. Este último paciente con el antecedente de traumatismo de columna que dejó como secuela anestesia total de la región anal y perianal la cual se demostró clínicamente. Las biopsias que en él se tomaron no requirieron de anestesia y el paciente no las sintió. Esto explicaría la ausencia del prurito anal en este único paciente con infección y sin prurito. Estos hallazgos son quizás los más importantes de la investigación ya que nos hablan fuertemente de que el virus de papiloma humano en el ano produce prurito anal.

Casi todas las lesiones acetoblancas, pudieron ser observadas a simple vista como un puntilleo. Ninguna midió más de dos mm. de diámetro, pero el biomicroscopio detectó la diferencia entre las lesiones verdaderamente acetoblancas de otras en que solo correspondían a defectos cutaneos sin el relieve y acartonamiento tan característico de la infección por virus de papiloma humano. Es por esto que la simple vista o una lupa pueden equivocar el diagnóstico.

La citología se mostró errática en la investigación al comparar los grupos de estudio y control ya que sus resultados fueron prácticamente iguales sin encontrar diferencias, pero al comparar los grupos AB+ y AB- sí las encontramos. En el grupo AB+, es decir, en el que se demostró la presencia viral, 8 de las 9 muestras se diagnosticaron positivas o sospechosas y la restante se determinó con material insuficiente. En el grupo AB- 26 de las 42 muestras se encontraron en el rango de positivas o sospechosas, con 4 negativas y 14 de material insuficiente. Esto nos lleva a pensar lo que en el estudio de la misma entidad a nivel cervical se sospecha: que la citología, aun que menos específica, puede detectar más tempranamente los cambios citológicos de la infección y se torna más claramente positiva al ser incluso visibles con el biomicroscopio (20,21). Siguiendo la comparación con la región genital femenina, podríamos pensar que la infección puede permanecer en forma subclínica sin dar manifestaciones y sin hacerse aparente al ojo armado con el biomicroscopio, en tanto la vigilancia inmunológica del paciente puede controlar al microorganismo, lo que hace que la citología pueda resultar positiva bajo estas circunstancias. Esto lo podemos completar con el hecho de tener un tiempo mayor de evolución en el prurito de los pacientes AB+ (de 6 meses a 10 años; prom. 58 meses y 24 días) que en el de los pacientes AB- (15 días a 20 años; prom. 35 meses y 24 días).

A pesar de que la investigación no fue diseñada para establecer la sensibilidad o especificidad de los estudios diagnósticos, podemos concluir que para fines de investigación clínica, se puede confiar en la biomicroscopía apoyada por la histopatología para hacer el diagnóstico de infección por virus de papiloma humano sin tener que

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

recurrir necesariamente a la hibridación que resulta complejo, difícil de encontrar y costoso.

#### Conclusión:

Los datos anteriores sugieren que hay asociación entre la infección anal por virus de papiloma humano y el prurito anal y debe ser considerada esta infección en el diagnóstico diferencial del síntoma.

#### Consideraciones:

Una vez que se ha encontrado que la infección anal por virus de papiloma humano es una entidad clínica importante, su estudio es indispensable, ya que se ignora su evolución natural en esta zona, si es autolimitada, si queda como infección latente o si pasa a un período asintomático y puede desarrollar otras enfermedades incluyendo el carcinoma epidermoide. Por otro lado queda el problema del tratamiento. Siendo una enfermedad localizada debería ser controlable con medidas locales, sin embargo, por las características del virus, que se puede encontrar en tejidos inaccesibles aún para el ojo armado con el biomicroscopio, puede pensarse que el tratamiento sistémico sea más efectivo. A la fecha aún no contamos con un tratamiento efectivo 100% aunque hay acercamientos a encontrarlo.



FIGURA 1

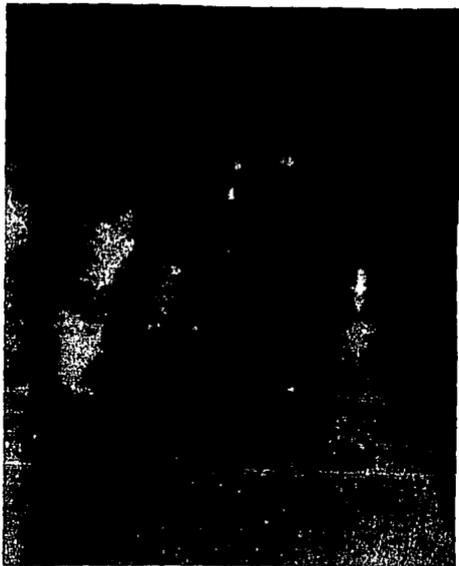


FIGURA 2



FIGURA 3



FIGURA 4

**FIGURA 1**

Aspecto macroscópico de el ano con ácido acético. No hay lesiones evidentes a simple vista.

**FIGURA 2**

Aspecto de una lesión acetoblanca de la misma paciente a la luz del biomicroscopio. Nótese la elevación de la lesión sobre el plano cutáneo.

**FIGURA 3**

Aspecto histopatológico de una lesión acetoblanca. Se observa hiperqueratosis, paraqueratosis y collocitosis. La acantosis, hiperplasia basal, parabasal y del estrato espinoso son los otros criterios de IVPH.

**FIGURA 4**

Análisis molecular de las 9 muestras acetoblanco positivas por PCR. En las columnas superiores, a la izquierda se encuentran las pruebas para los tipos 6-11. Hasta la izquierda, la columna de control positivo con vph 6-11 puro mostrando su banda característica; posteriormente las 9 muestras de tejido que también muestran esa banda; después el control negativo con agua destilada que no marca banda alguna y a la derecha un segundo control positivo con vph 6-11 puro y su banda característica.

Las reacciones para el tipo 16 se encuentran divididas, la mitad en las columnas superiores a la derecha, y la otra mitad en las inferiores a la izquierda. La secuencia es igual que con los tipos 6-11: control positivo, las 9 muestras, control negativo y segundo control positivo. En las muestras se observan tres con una banda muy tenue característica del vph 16, que posteriormente se corroboraron con hibridación por southern blott.

En las columnas inferiores a la derecha se encuentran las reacciones para el vph 18 en el mismo orden de las anteriores. En ellas, ninguna muestra de tejido marcó la banda viral específica.

TABLA DE RESULTADOS

	prurito +	prurito -	total	valor de P
	26_____	25_____	51_____	
Edad (años) rango ----	19 a 27	19 a 82	19 a 82	NS
promedio -	42.5	43.3	42.9	NS
Sexo (masc:fem) -----	11:15	17:8	28:23	NS
Diagnóstico Clínico *				
enf.hemorroidaria --	15	12	27	NS
fisura anal -----	17	5	22	-0.005
proctitis -----	1	4	5	NS
Otras -----	4	9	13	NS
C.P.S. (+/-) -----	6:20	3:22	9:42	NS
C. Cándida sp. (+/-) -	6:20	4:21	10:41	NS
L. Acetoblanca (+/-)	8:18	1:24	9:42	-0.025
Citología				
positivo -----	5	7	12	NS
sospechoso -----	11	9	20	NS
negativo -----	3	1	4	NS
insuficiente -----	7	8	15	NS

\* En algunos pacientes se registraron mas de un diagnóstico clínico por lo que las sumas no coinciden con los totales.

Anexo I  
CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Yo (nombre) \_\_\_\_\_  
doy libremente mi consentimiento para participar como  
paciente en el protocolo de estudio PRURITO ANAL RELACIONADO  
CON INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO, y para que se me  
realicen los estudios contemplados en la investigación que  
son raspado anal para citología y cultivo, biomicroscopía y  
biopsia si hay infección para su estudio y en el laboratorio  
estudios de excremento. Estoy conciente de los beneficios  
que representa el participar en la investigación al igual  
que los riesgos de ella son mínimos. Se me ha dicho que  
puedo abandonar la investigación en el momento en que yo lo  
deseo sin que por ello se afecte la calidad de la atención  
que recibo por parte de la institución, y también que los  
datos serán confidenciales.

firma: \_\_\_\_\_

dirección: \_\_\_\_\_ tel: \_\_\_\_\_

Anexo II  
TABLA DE DATOS CLINICOS

# fecha: sexo/edad:  
Diagnóstico clínico:  
sodomía: si no sangrado: si no dolor: si no  
tumor: si no piorrea: si no diarrea: si no  
tenesmo: si no mucorrea: si no estreñim: si no

PRURITO ANAL: si no 0 ----- 5 ----- 10  
fecha de inicio:

intensidad:	periodicidad:	ritmo:	duración:
-leve	-cada días	-mañanas	- mins.
-moderada	-cada sema	-mediodía	- hs.
-severa	-cada meses	-tardes	- días
-variable	-variable	-noches	-variable
		-variable	

relacionado con:

evacuaciones	alimentos	actividad	estación
-no	-no	-no	-no
-antes	-irritantes	-inactiv.	-primavera
-durante	-grasas	-sedentar.	-verano
-después	-otros	-caminar	-otoño
-duras		-ejercicio	-invierno
-blandas		-otra	
-diarreicas			

factores desencadenantes:

factores que lo calman:

observaciones:

Anexo III  
DATOS DE LA BIOMICROSCOPIA

#

Acetoblanco +

Acetoblanco -

# de lesiones: 1 2 3 4 +  
tamaño (mayor) mm: -1 1-2 2-5 +

Mapa:

BH= biopsia para hibridación

BP= biopsia para patología.

## Bibliografia:

- 1.- Evers AA, Thomsson JPS: PRURITUS ANI: IS ANAL DYSFUNCTION IMPORTANT IN ETIOLOGY? *Br Med J*; 1979; 2; p.1549-51.
- 2.- Goldman L, Kitzmiller K: PERIANAL ATROPHODERM FROM TOPICAL CORTICOSTEROIDS. *Arch Dermatol*; 1973; 107; p.611-12.
- 3.- Hanno R, Murphy P: PRURITUS ANI. CLASSIFICATION AND MANAGEMENT. *Dermatol Clin*; 1987 Oct; 5(4); p.811-6.
- 4.- Aucoin EJ: PRURITUS ANI. *Postgrad Med*; 1987 Nov 15; 82 (7); p.76-80.
- 5.- Eusebio EB, Graham J, Mody N: TREATMENT OF INTRACTABLE PRURITUS ANI. *Dis Colon Rectum*; 1990 Sep; 34(9); p.770-2.
- 6.- Shafik A: A NEW CONCEPT OF THE ANATOMY OF THE ANAL SPHINCTER MECHANISM AND THE PHYSIOLOGY OF DEFECTION. XXIII. AN INJECTION TECHNIQUE FOR THE TREATMENT OF IDIOPATHIC PRURITUS ANI. *Int Surg*; 1990 Jan-Mar; 75(1); p.43-6.
- 7.- Jensen SL: A RANDOMISED TRIAL OF SIMPLE EXCISION OF NON ESPECIFIC HYPERTROPHICAL ANAL PAPILLAE VERSUS EXPECTANT MANAGEMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC PRURITUS ANI. *Ann R Coll Surg Engl*; 1988 Nov; 70(6); p.348-91.
- 8.- Eusebio EB: NEW TREATMENT OF INTRACTABLE PRURITUS ANI. *Dis Colon Rectum*; 1991 Mar; 34(3); p.289. (carta).
- 9.- Stolz E, Vuzevski VD et al: GENERAL PERIANAL SKIN PROBLEMS. *Neth J Med*; 1990 Aug; 37(supl 1); p.543-6.
- 10.- Watt P, Parkinson R et al: ENTEROBIASIS IN YOUNG AUSTRALIAN ADULTS. *Med J Aust*; 1991 Apr 1; 154(7); p.496.
- 11.- Rosin RD: PAGET'S DISEASE OF THE ANUS. *J R Soc Med*; 1991 Feb; 84(2); p.112-3.
- 12.- Lee KJ, Su WP, Muller SA: MULTICENTRIC CLOACOGENIC CARCINOMA: REPORT OF A CASE WITH ANOGENITAL PRURITUS AT PRESENTATION. *J Am Acad Dermatol*; 1990 Nov; 23(5 pt2); p.1005-8.
- 13.- Silverman SH, Youngs DJ et al: THE FECAL MICROFLORA IN PRURITUS ANI. *Dis Colon Rectum*; 1989 Jun; 32(6); p.466-8.
- 14.- Doucet P: PRURITUS ANI. *Int J Psycho Anal*; 69(pt3); p.409-17.
- 15.- Allan A, Ambrose NS et al: PHYSIOLOGICAL STUDY OF PRURITUS ANI. *Br J Surg*; 1987 Jul; 74(7); p.576-9.
- 16.- Oriel JD: GENITOANAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION. A DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DILEMA. *Semin Dermatol*; 1990 Jun; 9(2); p.141-7.
- 17.- Surawicz ChM, Kirby P et al: ANAL DYSPLASIA IN HOMOSEXUAL MEN: ROLE OF ANOSCOPY AND BIOPSY. *Gastroenterology*; 1993 Sep; 105; p.658-66.
- 18.- Scholefield JH, Hickson WGE et al: ANAL INTRAEPITELIAL NEOPLASIA: PART OF A MULTIFOCAL DISEASE PROCESS. *Lancet*; 1992 Nov; 340; p.1271-3.
- 19.- Law CL, Thomson CH et al: ANAL INTERCOURSE: A RISK FACTOR FOR ANAL PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN WOMEN? *Genitourin Med*; 1991 Dic; 67(6); p.464-8.

20.- Law CL, Quassim M et al: FACTOR ASSOCIATED WITH CLINICAL AND SUBCLINICAL ANAL FORM OF PAPILOMAVIRUS INFECTION IN HOMOSEXUAL MEN. Genitourin Med; 1991 Abr; 67(2) p.92-8.

21.- Haye KR, Maiti H, Standbridge CM: CYTOLOGICAL SCREENING TO DETECT SUBCLINICAL ANAL HUMAN PAPILOMAVIRUS. Genitourin Med; 1989 Dic; 64(6); p.378-82.