

112382



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

T E S I S

“GRADO DE DISPLASIA INTRAEPITELIAL EN
PACIENTES PORTADORES DE CONDILOMA ANAL
ACUMINADO”.

PARA OBTENER EL TITULO DE:

C O L O P R O C T O L O G O

P R E S E N T A

Dr. Aldo Juancarlos Calderón Contreras

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

A S E S O R Y D I R E C T O R

Dr. Luis Charúa Guindic



México, D. F.

Agosto de 2005.

0350726



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

ESTA TESIS NO DEBE
SER PRESTADA A LA BIBLIOTECA

**“GRADO DE DISPLASIA INTRAEPITELIAL EN
PACIENTES PORTADORES DE CONDILOMA ANAL
ACUMINADO”.**

DR. LUIS CHARUA GUINDIC.

Jefe de la Unidad de Coloproctología.
Profesor Titular del Curso en
Especialización en Coloproctología.
Asesor y Director de tesis.
Radio localizador: 5629-9800. Clave 4331.
Tel: 5545-1863.

Subdivisión de Especialización
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina
U.N.A.M.

Luis Charua Guindic

Dr. ALDO JUANCARLOS CALDERÓN CONTRERAS.

Médico Residente de 2º año del Curso de
Especialización en Coloproctología.
E-mail: aldojcalderon@yahoo.com
Tel: 5999-6133. Ext. 1045

Aldo Juancarlos Calderón Contreras

DR. FERNANDO BERNAL SAHAGÚN.

Jefe del Servicio de Gastroenterología.
Hospital General de México.
Tel: 5999-6133. Ext. 1042

Fernando Bernal Sahagún

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Aldo Juancarlos Calderón Contreras
FECHA: 22-9-05
FIRMA: Aldo Calderón

I. AGRADECIMIENTOS:

A

Mi esposa, **Karina**, por su amor y comprensión en los momentos más difíciles;

mi hijo, **Aldo Luis**, que es mi motivación para seguir adelante;

mis padres, **Aldo y Sonia**, por su amor y apoyo a mis objetivos en la vida;

mis hermanas, **Ileana y Sonia Eugenia**, por su incondicional cariño;

mi abuela, **Rubia**, por estar pendiente siempre de mi y mi familia;

mi demás familia, que siempre me han apoyado;

mis suegros, **Luis y Miriam**, que me apoyaron y creyeron en mi;

al **Hospital General de México**, cuyos pacientes me permitieron mejorar como persona y médico;

mis maestros y adscritos, doctores **Luis Charua, Octavio Avendaño, Marta Osorio, Teresita Navarrete y Billy Jiménez**, por brindarme lo mejor de cada uno y sus valiosas enseñanzas.

II. INDICE:

I. AGRADECIMIENTOS:	3
II. INDICE:	4
III. RESUMEN:	5
IV. ANTECEDENTES:	7
V. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS:.....	24
VI. DISEÑO Y DURACIÓN:	25
VII. DISEÑO ESTADÍSTICO:	26
VIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:	27
IX. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	28
X. RESULTADOS:.....	30
XI. DISCUSIÓN:.....	32
XII. CONCLUSIONES:.....	35
XIII. ANEXO 1:	36
XIV. GRÁFICAS Y FIGURAS:.....	37
XV. BIBLIOGRAFÍA.	49

III. RESUMEN:

Justificación: No existe registro sobre el grado de displasia intraepitelial en pacientes portadores de condiloma anal acuminado atendidos en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, por lo que es necesario un estudio retrospectivo y descriptivo para conocer el porcentaje y compararlo con la experiencia que se reporta en la literatura mundial.

Hipótesis: Al menos una tercera parte de los pacientes portadores de condiloma anal acuminado atendidos en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, son clasificados de alto grado de displasia

Objetivo: Identificar los grupos de edad, preferencia sexual y sexo más propensos a presentar los cambios más severos de displasia. Conocer el tiempo de evolución que es necesario para desarrollarse algún grado de displasia. Correlacionar el grado de displasia con el estado inmunológico del paciente; y por último, identificar el grado de displasia intraepitelial posterior al tratamiento con condilomectomía, en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, de abril de 2000 a marzo de 2005.

Diseño y duración: Estudio retrospectivo, observacional y longitudinal para evaluar a los pacientes operados de condilomectomía al enviar

pieza quirúrgica para evaluar el grado de displasia de abril de 2000 a marzo de 2005.

Materiales y método: Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes que acudieron por primera vez a la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, de abril de 2000 a marzo de 2005, con el diagnóstico de condiloma anal acuminado y que fueron manejados quirúrgicamente con condilomectomía, con envío de pieza quirúrgica. Se captarán en la hoja de recolección de datos las siguientes variables: edad, sexo, estado inmunológico, preferencia sexual, tiempo de evolución de la enfermedad y grado de displasia.

Análisis de resultados: Se utilizarán tablas de frecuencia y de porcentajes de acuerdo a cada variable y gráficas para representar los resultados y se cruzaran las variables en los casos necesarios.

IV. ANTECEDENTES:

CONDILOMA ANAL ACUMINADO

Las enfermedades anorrectales de transmisión sexual son muy frecuentes en la práctica clínica del Coloproctólogo. El condiloma anal acuminado se considera la infección más frecuente por contagio sexual de la región anorrectal en nuestro país. Estas lesiones representan un reto para el especialista por su alta recurrencia, que en pacientes normales puede ser hasta un 29%, mientras que en la población inmunocomprometida es mayor de 50%.¹

Las enfermedades anorrectales son comunes entre pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH).² El carcinoma anal de células escamosas (CAE) es un tumor raro, pero es la cuarta causa de enfermedad maligna más frecuente entre hombres con infección por VIH.² Esta infección ha sido asociada con otros tipos de tumores, entre los que destacan el Sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin.³ Antes del inicio de la epidemia por VIH, la incidencia de CAE se estimaba en 35 casos por cada 100,000 hombres homosexuales, siendo tan común como el cáncer cervical en la mujer antes de que se hiciera rutinario el examen citológico cervical.²⁻⁴ Es interesante ver que la incidencia de CAE en hombres VIH positivos es el doble a la de hombres homosexuales VIH negativos.²

Las neoplasias anorectales van en aumento, en las últimas décadas el número de casos diagnosticados cada año se ha incrementado, especialmente en poblaciones de riesgo como en hombres homosexuales, pacientes portadores de VIH y con SIDA. A pesar de esto, el cáncer anal sigue siendo poco frecuente y se mantiene levemente en mujeres,⁵ llegando a estimarse una incidencia de 70 por cada 100,000 casos de SIDA.⁵

Etiología:

El agente causal del condiloma anal acuminado es el virus del papiloma humano. Este virus es muy pequeño, no tiene envoltura y es clasificado como un virus ADN. El ADN viral consiste en una doble cadena de ADN súper enrollada. Esta molécula presenta aproximadamente 8,000 pares de bases, con un peso molecular de 5 x 10⁶ DA, de forma icosaédrica y un diámetro de 55 nm.⁶

Su período de incubación es de uno a seis meses. Su forma de transmisión en la región anal es por contacto directo o por autoinoculación.

Se han identificado más de 100 serotipos del virus del papiloma humano. Estos virus son especie-específico y tejido-específico por lo que algunos serotipos afectan la piel del ano y otros la mucosa del recto. Los dos serotipos que más afectan la piel del ano son el 6 y 11. Mucha menor importancia tiene los serotipos 13, 43, 44 y 45. Los

serotipos 16 y 18 afectan con mayor frecuencia la mucosa rectal y son los que más se relacionan con displasia y transformación maligna.⁷

La etiología y patogénesis del carcinoma anal de células escamosas (CAE), comparte muchos rasgos con el carcinoma de células escamosas del cérvix (CEC).^{3,5} Ambos son asociados con la transmisión sexual de los tipos oncogénicos del virus del papiloma humano (VPH), particularmente el VPH 16 y 18.^{3,5} Ambos crecen más comúnmente en la región epitelial metaplásica inmadura, que corresponde a la zona de transformación cervical en la unión del epitelio escamoso y el epitelio endocervical y la zona de transición anal en el área que se extiende del epitelio escamoso del conducto anal a través de la línea anorrectal a la unión escamo-columnar con la mucosa de epitelio columnar del recto.^{2,3,5}

Las lesiones intraepiteliales escamosas anales (LIEA), que incluye las categorías de bajo grado (LIEB) y de alto grado (LIEAG), estas son asociadas a infección por VPH y son histológicamente similares a las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales (LIEC).^{3,5} Normalmente, toman años para que una displasia anal o cervical de alto grado se desarrolle en un cáncer invasivo; de tal manera, que no hay forma de predecir que lesión anal de alto grado remitirá o progresará a cáncer.^{3,5}

Debido a las similitudes entre el LIEA y el LIEC, un acercamiento similar al usado para la detección del LIEC fue adoptado por varios investigadores para la detección de LIEA. Algunos estudios que

utilizaron la citología anal confirmaron altos índices de LIEA en hombres homosexuales y bisexuales.^{3,5} Dichos estudios confirmaron que los rangos de LIEA fueron más altos entre hombres VIH positivo que hombres VIH negativo y que los valores aumentaron inversamente con el recuento de células CD4, sugiriendo el importante factor que representa la inmunosupresión relacionada con el VIH.^{3,5}

Prevalencia:

El virus del papiloma humano es una de las infecciones virales transmitidas por contacto sexual más comunes. En Inglaterra, del año 1981 a 1986 el número de casos de condiloma anal se incrementó en un 125%. Actualmente, en Estados Unidos, se ha estimado que 10 a 15 millones de personas están infectadas por VPH y se reportan anualmente entre 2 y 3 millones de nuevos casos.

En la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente de la región anorrectal, seguida por la gonorrea.

Esta patología se encuentra íntimamente relacionada en pacientes inmunocomprometidos, ya sea en individuos bajo tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia, o individuos bajo el efecto de inmunosupresores por haber recibido un trasplante, pero, principalmente, en pacientes infectados por VIH.

El condiloma anal acuminado se presentan con mayor frecuencia en la población masculina homosexual. Brown y Col. han reportado que el 83-90% de los pacientes estudiados son homosexuales. Esta enfermedad no es específica de esta población ya que hay estudios donde se involucran heterosexuales, mujeres y niños. La forma de infección en esta población es por contacto directo y cercano con portadores. En los bebés recién nacidos, la enfermedad se adquiere por el contacto con el virus al paso del conducto vaginal al momento del parto. En los niños, la gran mayoría es por abuso sexual.⁸

En los pacientes inmunocomprometidos la prevalencia aumenta cuando la cantidad de linfocitos CD4 disminuye y la carga viral aumenta. Los pacientes infectados con el virus del VIH y con CD4 > 750, padecen de condiloma anal acuminado en 33%, en cambio los pacientes infectados con el virus del VIH y con CD4 < 200, padecen de condiloma anal acuminado hasta en 84%.

Localización:

Las lesiones vegetantes de la región anogenital reciben el nombre de condiloma anal acuminado. Estas lesiones, dependiendo del sexo del paciente, tendrán su predilección anatómica para manifestarse clínicamente. En la región anogenital es frecuente encontrar las lesiones en el periné, ano, conducto anal, vulva, vagina y pene. Por lo regular se presentan clínicamente en sitios húmedos y con calor continuo.

En el varón se infectan tres áreas con mayor frecuencia: el pene (corona, prepucio y piel), el ano y la región inguinal. Cuando las lesiones se localizan en la piel del pene, es posible detectar el virus del papiloma humano en otros lugares como el escroto. Un 8% de los pacientes con lesiones en el meato urinario presentan condiloma uretral. La presentación proctológica es muy variada; ésta incluye tumoraciones epiteliales que pueden aparecer en la mucosa rectal, conducto anal y en el ano. Vukasin reporta que el 78% de los pacientes con condiloma anal acuminado pueden tener concomitantemente en el conducto anal.⁹

En la mujer, el virus del papiloma humano infecta con mayor predilección la vagina, el cérvix y la vulva. Este virus localizado en el aparato reproductor femenino puede ser causa de cáncer. La gran mayoría de mujeres que se presentan con condiloma anal acuminado son infectadas por sodomía.¹⁰

Patología:

Macroscópicamente se pueden identificar lesiones de tamaño muy variable, que puede ser tan pequeñas como de 1 mm y en otros pacientes pueden crecer varios centímetros tomando la forma de una coliflor. Son de superficie irregular, de aspecto verrugoso, de color rosado o blanco. Morfológicamente pueden ser pediculados o sésiles. Su crecimiento es relativamente rápido y al aumentar de tamaño y número se unen para formar una sola lesión que puede llegar a ocultar el ano.

Microscópicamente se representa con una acantosis intensa de la epidermis, con hiperplasia de células espinosas, paraqueratosis e infiltración crónica. Hay también predominantemente vacualización de las células de la capa superior espinosa.¹¹

El VPH infecta el epitelio cutáneo y mucoso, replicándose en su interior e induciendo su proliferación. La infección viral es únicamente local y suele regresar de forma espontánea. Se ha visto que el VPH puede permanecer en las células infectadas y por ende perpetuar el desarrollo tumoral, al incrementar la proliferación celular o prolongar la vida de las células epiteliales.

Se han identificado alrededor de 100 subtipos de VPH, por medio de métodos como la hibridación del ADN y reacción en cadena de polimerasa. Al menos 23 subtipos han sido demostrados que infectan la mucosa anogenital; los subtipos de bajo riesgo de desarrollar neoplasia son el 6, 11, 42, 43 y 44; éstos están asociados con condiloma acuminado y neoplasia intraepitelial de bajo grado. Los subtipos de alto riesgo como el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59 y 68, son identificados en neoplasias intraepiteliales de alto grado y cáncer invasivo.

Los subtipos de riesgo alto se han asociado al desarrollo de carcinoma del conducto anal hasta en un 90% de los casos. El carcinoma de tipo escamoso es la neoplasia que con mayor frecuencia se relaciona con las infecciones producidas por VPH en la región perianal, anal y rectal.

El condiloma acuminado gigante o tumor de Bushke-Loweinstein, tiende a actuar localmente, pero en forma maligna, infiltrando a planos profundos y provocando ulceraciones, pudiendo identificarse los subtipos 6 y 11.

Los factores de riesgo para la infección por VPH se incrementan con el contacto sexual, el trauma epitelial y la infección por VIH en homosexuales, aunque la infección anal por VPH puede ser adquirida sin haber tenido contacto sexual anal, posiblemente a través de el traspaso de la infección por los dedos infectados (autoinoculación) o por contacto con otras áreas.

Entre los factores de recurrencia se encuentran las infecciones repetidas como consecuencia de nuevos contactos sexuales, la permanencia del virus en vasos linfáticos y en la piel circundante de las lesiones extirpadas, pacientes inmunodeprimidos, particularmente los pacientes seropositivos al VIH.

La forma en que se da la transformación maligna no se conoce, pero si se sabe acerca de la morfología con que se produce dicha transformación, que incluye pérdida de la estratificación, polimorfismo e hiperchromacia nuclear y mitosis anormales. Agregado a esto, la disminución de la concentración de células de Langerhans (células presentadoras dendríticas) del conducto anal, ya que una de sus funciones es proteger en contra del desarrollo de lesiones intraepiteliales.

Otro factor importante para la transformación maligna es la inhibición del supresor tumoral P53, por parte de las proteínas E6 y E7 del genoma del VPH, comprometiendo el ciclo de regresión celular normal, que ocasiona una evolución de ADN diploide a poliploide y finalmente aneuploide y como consecuencia cáncer.

Síntomas:

Los pacientes presentan diferentes síntomas, los más frecuentes son: prurito anal, tumoraciones anales, hemorragia, mal olor y ano húmedo.

El 66% de los pacientes refieren prurito anal; regularmente no es muy intenso y se presenta por lo difícil de mantener una buena higiene.¹²

La mitad de los pacientes manifiestan hemorragia. El sangrado es intermitente, manchando sólo el papel de higiénico y en ocasiones en gotas. Por lo regular se presenta al momento de hacer el aseo o por el traumatismo directo en el momento del coito anal en pacientes homosexuales.

Las lesiones fuera del ano son frecuentes. El enfermo refiere que la presencia de "pequeñas bolitas" alrededor del ano, de diferentes tamaños, ásperas, rugosas y que en ocasiones son móviles. Este síntoma es una causa frecuente de consulta, ya que preocupa al paciente palpar algo extraño alrededor del ano.

El ano húmedo también es un síntoma frecuente, y se debe a la secreción que producen las lesiones. En ocasiones cuando las lesiones están localizadas en el conducto anal, pueden producir un escurrimiento y esto favorecer a la humedad del ano.

Diagnóstico:

El diagnóstico siempre debe sospecharse desde el interrogatorio de la historia clínica. El paciente refiere la presencia de tumoraciones perianales, de diferentes tamaños, múltiples, acompañado de prurito anal y ano húmedo. La conducta sexual del paciente será de importancia ya que los pacientes homosexuales o bisexuales son la población de mayor riesgo para padecer esta patología.

El examen proctológico deberá incluir la inspección de la región anoperineal, tacto rectal y la anoscopía. El estudio completo permite identificar estas lesiones en el ano, en conducto anal y en los últimos centímetros de la mucosa rectal. El examinador debe descartar alguna otra patología concomitante ya que los pacientes con condiloma anal acuminado pueden padecer otra(s) enfermedad(es) venera(s) anorrectal(es). Se recomienda realizar coproparasitológico seriado, coprocultivo, serología para sífilis y HIV y cultivos de cualquier secreción ya sea faríngea, rectal y uretral.

El diagnóstico definitivo se da por los hallazgos histológicos caracterizados por hiperplasia de las células espinosas con producción de un exceso de queratina (hiperqueratosis). Además se

puede detectar la infección por VPH por la presencia de células epiteliales coilocíticas (vacuoladas), que son redondeadas y se disponen en acúmulos.

Los viriones de VPH pueden observarse en las lesiones mediante microscopía electrónica, usando técnicas de tinción inmunohistoquímica o inmunoperoxidasa para detectar antígenos estructurales virales. Otra prueba es la hibridación Southern blot para detectar el ácido nucléico viral. La prueba más sensible es la reacción en cadena de polimerasa.

Diagnóstico diferencial.

Deben de incluirse: la queratosis, el nevo, pápula peniana, papila anal hipertrófica, neoplasias y molusco contagioso, entre otros. Cabe destacar el cáncer del ano. Toda lesión debe de ser resecaada por completo y enviarla para su estudio histológico.¹³

Tratamiento:

Las modalidades terapéuticas para combatir el virus del papiloma humano son: los agentes cáusticos, la crioterapia, los medicamentos antineoplásicos, la inmunoterapia, las autovacunas, el interferón, la fulguración y la resección quirúrgica. Todos los tratamientos tienen indicación y contraindicaciones, que dependen del número, tamaño y localización de las lesiones condilomatosas, además de la disponibilidad en el mercado y preferencia del cirujano.

La podofilina es una resina que se extrae de las plantas *Podophyllum peltatum* y *Podophyllum emodi*. Se utilizó por primera vez en 1942. Es un agente queratolítico con acciones catárticas y cáusticas. La acción antimitótica es el resultado de la interferencia con los movimientos de los cromosomas. El mecanismo del bloqueo molecular de la mitosis es por desbaratamiento de los microtúbulos vía unión de la podofilina a tubulina. A baja concentración se une al aparato microtubular celular, frena la mitosis y a altas concentraciones inhibe el transporte de nucleósidos. Actúa mejor en los condilomas no queratinizados. Por esto no se recomienda su uso en condilomas de evolución prolongada. La concentración debe ser al 25% para mayor efectividad. Habitualmente se aplica una o dos veces por semana y se retira por medio de lavados con jabón dos horas después de su aplicación. En el 15% de los pacientes puede afectarse localmente la piel y provocar irritaciones y dermatitis de contacto. Los efectos sistémicos son raros y sólo aparecen si la exposición al medicamento es prolongada o con volúmenes excesivos. Se ha reportado toxicidad a nivel hepático, hematológico, renal, gastrointestinal y de sistema nervioso central. Está contraindicada en el embarazo ya que tiene efectos teratógenos.¹⁴

La podofilina tiene la desventaja de poder ser utilizada sólo para los condilomas externos. Además, el utilizar podofilina como tratamiento puede provocar cambios displásicos en las piezas patológicas que se extirpen y confundir al clínico al realizar una decisión de seguimiento.

El ácido bicloroacético es otro agente cáustico utilizado para el tratamiento tópico del condiloma anal. Se recomienda aplicarlo con un hisopo y en una cantidad controlada, porque, al igual que la podofilina, provoca irritación perianal y dermatitis. Su ventaja sobre la podofilina es que puede ser utilizado en el conducto anal. Debe aplicarse a las lesiones en intervalos de siete a diez días. Cuando se aplica una cantidad exagerada que pueda causar complicaciones en la piel perianal y conducto se recomienda el lavado del área con agua y bicarbonato.¹⁵

La crioterapia con nitrógeno líquido, óxido nitroso o dióxido de carbono administrada con criosondas o hisopo, es un método seguro y eficaz para eliminar la mayoría de las lesiones. Actúa por un congelamiento rápido del fluido intra y extracelular que conduce a la lisis y muerte celular. Por lo general no requiere anestesia local para su aplicación. Se forma una ampolla al cabo de uno o tres días de la aplicación y posteriormente una ulceración que se resuelve en una o dos semanas.¹⁶

El 5-fluorouracilo (5-FU) es el antineoplásico que con más frecuencia se utiliza para el tratamiento del condiloma anal. El 5-FU es una pirimidina citotóxica antagonista que bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiridílico en ácido timidílico. Interviene en la síntesis del ADN e inhibe en grado menor la formación de RNA, provocando así un desequilibrio metabólico, lo que da por resultado la muerte de la célula; se utiliza en forma de crema al 5%. Al aplicarla en las lesiones, ocasiona una severa reacción de contacto irritativa, que limita su uso

en la superficie de la piel. Se recomienda utilizarla dos a tres veces a la semana, por un periodo de 2 a 4 semanas, de preferencia por la noche; otro esquema utilizado es su aplicación una vez por semana durante diez semanas. La indicación de este medicamento es con el fin de evitar la recurrencia postoperatoria.¹⁷

Otro tratamiento descrito para erradicar esta enfermedad es la inmunoterapia. Este tratamiento requiere de la elaboración de una vacuna autóloga. Se prepara con 5 g de tejido infectado del mismo paciente. La técnica de la vacuna autóloga fue publicada por primera vez por Biberstein en 1944¹⁸ y popularizada por Abcarian años después.¹⁹ Una vez preparado, se inyecta 0.5 ml en el músculo deltoide del paciente una vez por semana por seis semanas. Se ha llegado a reportar una erradicación de los condilomas hasta en un 84%.

También se han utilizado diferentes interferones para el tratamiento del condiloma anal acuminado. El interferón que más se ha utilizado es el alfa 2^a. Se aplica intralesional; de no ser así, no es efectivo. Tiene la desventaja que puede producir taquifilaxia. Además se pueden utilizar las citoquinas endógenas que poseen acción antiviral, antiproliferativa e inmunomoduladora tanto in vitro como in vivo. En la actualidad se indican especialmente en los enfermos con recurrencia temprana, sobre todo si son seropositivos o con SIDA.²⁰

El imiquimod es uno de los tratamientos más recientes para el manejo del condiloma anal acuminado. El imiquimod no tiene actividad

antiviral directa en cultivos celulares. Su mecanismo de acción es inducir citoquinas incluyendo el interferón alfa en el sitio de tratamiento. Además, el ARNm L1 y ADN del virus del papiloma humano disminuyen significativamente después del tratamiento.²¹ La presentación comercial es en crema al 5 %; se aplica 3 veces a la semana, de preferencia por la noche y debe permanecer de 6 a 10 horas; pasado este lapso se recomienda quitar la crema con jabón y agua. El tratamiento es por cuatro semanas, pero se puede prolongar por 16. El inconveniente de este tratamiento es que puede ocasionar reacciones cutáneas locales que obligan a la interrupción del tratamiento. Además, es menos específico en el varón.

La fulguración es un método en el cual se emplea energía eléctrica para provocar una quemadura de segundo grado en la lesión condilomatosa. Esta quemadura controlada provoca una regeneración de tejido sin la formación de una escara significativa. Se debe utilizar cuando las lesiones son pequeñas y aisladas y se puede combinar con la resección quirúrgica. Su ventaja es que puede utilizarse tanto en el ano como en el conducto anal. Su desventaja es que debe aplicarse con algún tipo de anestesia y si el médico no es experimentado, puede causar quemaduras de tercer grado, las cuales provocarán escaras y posteriormente estenosis anal o del conducto anal.

Cuando las lesiones son grandes o abundantes, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica (condilomectomía). Se utiliza la tijera y el electrobisturí para la resección de las lesiones, tomando

especial cuidado en preservar la mayor cantidad de anodermo posible. Varios autores han recomendado la infiltración previa a la resección quirúrgica de una solución con adrenalina. Esta solución es infiltrada debajo de las lesiones para elevarlas y así resecar la menor cantidad de anodermo. Se utiliza para lesiones localizadas en el ano y conducto anal. Su desventaja es que puede provocar sangrado y estenosis.²²

Recurrencia:

Es una complicación frecuente, no obstante de ser atendida por gente con gran experiencia. Se han descrito recurrencias del 25 al 70%, esto depende del tratamiento empleado y de la colaboración del paciente en su seguimiento. Un buen número de pacientes reinicia su vida sexual antes de lo indicado. La recurrencia posterior a la extirpación quirúrgica es del 42%.²³

La recurrencia local también se han relacionado con la cantidad de anodermo afectado. Vukasin reporta que cuando el anodermo esta involucrado en menos del 25% de su circunferencia, la recurrencia es del 38%⁽⁵⁾. Cuando el anodermo esta involucrado en más del 25% de su circunferencia, la recurrencia puede ser hasta del 62%. Si ha ésto se agrega que el paciente se encuentra inmunocomprometido, el porcentaje de recidiva todavía es mayor.

Seguimiento:

El seguimiento del paciente en el período postoperatorio debe ser muy estrecho. Se recomienda el control semanal el primer mes, de no observar lesiones se cita al paciente cada mes los primeros tres meses. Luego se debe examinar al paciente cada tres meses hasta completar un año de seguimiento. El segundo año de seguimiento puede ser cada 6 meses. En la visita se debe incluir un buen interrogatorio haciendo énfasis en la presencia de masas. Se debe de explorar con detenimiento el ano y la región anoperineal, además de practicar un tacto rectal y anoscopía para evaluar la presencia de recurrencias.

La actividad sexual puede ser reiniciada cuando el paciente lo requiera, pero siempre con protección para disminuir la posibilidad de reinfección. Si el paciente se rehúsa al uso de protección, se le debe recomendar abstinencia sexual durante los primeros tres meses después de la cirugía.^{8,23-25}

V. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS:

Identificar los grupos de edad y sexo más propensos a presentar los cambios más severos de displasia. Conocer el tiempo de evolución que es necesario para desarrollarse algún grado de displasia. Correlacionar el grado de displasia con el estado inmunológico y por último, conocer el grado de displasia intraepitelial posterior al tratamiento con condilomectomía, de abril de 2000 a marzo de 2005, en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

VI. DISEÑO Y DURACIÓN:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal en pacientes que consultaron por primera vez a la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, por ser portadores de condiloma anal acuminado y que fue posible toma de biopsia para su estudio histológico de abril de 2000 a marzo de 2005.

VII. DISEÑO ESTADÍSTICO:

Los resultados se presentarán en tablas de frecuencia y porcentaje de acuerdo a cada variable estudiada.

Se presentarán gráficos mostrando los resultados más representativos del estudio y se cruzaron variables en los casos que sea necesario.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

Estudio apegado a los acuerdos de Helsinki de 1964 y sus revisiones por varias asambleas. Por ser de tipo observacional y donde no se compromete la integridad física ni psicológica del paciente, no se requiere de hoja de consentimiento informado para la realización de éste estudio.

IX. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes que consultaron por primera vez en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, de abril de 2000 a marzo de 2005; de ellos, se identificaron a los enfermos portadores de condiloma anal acuminado.

Se incluyeron a todos los pacientes portadores del condiloma anal acuminado que contaran con estudio histológico atendidos en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

Todos los tejidos resecaados fueron enviados al Servicio de Patología y fueron revisados por un patólogo que interpretó las lesiones como benignas de bajo o alto grado, empleando los criterios estándares de Bethesda para la citología cervical. Se clasificó a la displasia leve como de bajo grado; la displasia moderada, la severa y el carcinoma de células escamosas como de alto grado.

El sistema de clasificación Bethesda para lesiones intraepiteliales, se utilizó con los siguientes términos: células epiteliales atípicas de significado incierto (por sus siglas ASCUS), la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (por sus siglas LEIBG), lesión escamosa intraepitelial de alto grado (por sus siglas LEIAG), Carcinoma *in situ* y Carcinoma invasor.

Se excluyeron a los pacientes atendidos en otros hospitales, expediente clínico incompleto y en pacientes que no se les practicó estudio histológico.

Se captaron las variables en hojas de recolección de datos en donde se incluyó: nombre del paciente, número de expediente, edad, sexo, preferencia sexual del paciente, VIH, tiempo de evolución de la enfermedad y grado de displasia intraepitelial (Anexo 1).

X. RESULTADOS:

Se revisaron 10,142 expedientes de los archivos de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, en el periodo de abril de 2000 a marzo de 2005; de ellos, se identificaron a 362 pacientes con el diagnóstico de condiloma anal acuminado, pero sólo 128 cumplieron los criterios de inclusión.

De los 128 pacientes, 105 (82.03%) fueron del sexo masculino y 23 (17.97%) del femenino (Gráfica 1). El rango de edad fue entre los 11 y 75 años, con una media de 32. El mayor número de pacientes se presentó entre los 21 a 30 años de edad con 52 (40.62%) (Gráfica 2).

En 34 (26.56%) pacientes el tiempo de evolución de la enfermedad se presentó en el periodo de 4 a 6 meses, seguido por 31 (24.21%) entre 0 a 3 meses, 23 (17.96%) entre los 7 a 9 meses, 23(17.96%) en más de 12 meses y 17(13.28%) entre los 10 a 12 meses (Gráfica 3)

45 pacientes (35.15%), fueron heterosexuales; 78 (60.93%), homosexuales y 5 (3.90%), bisexuales (Gráfica 4).

Todos los pacientes contaban con una prueba serológica de VIH. 74 (57.81%) fueron seronegativos y 54 (42.18%) fueron seropositivos; de éstos últimos, cuatro pacientes presentaban manifestaciones de SIDA (Gráfica 5). De los 54 pacientes que fueron seropositivos, 45 (83.33%) eran homosexuales, 3 (5.55%) bisexuales y 6 (11.12%) heterosexuales (Gráfica 6).

Un paciente (0.78%) tuvo carcinoma invasivo de células escamosas, 9 (7.03%), fueron clasificados como displasia de alto grado y 118 (92.18%), displasia de bajo grado (Gráfica 7).

De los diez pacientes (7.81%), que presentaron lesiones de alto grado, 8 (80%) son homosexuales; 9 (90%) eran VIH seropositivos; y 4 (40%) presentaba un tiempo de evolución de la enfermedad entre 0 y 3 meses. De los 118 pacientes que presentaron lesiones de bajo grado, 69 (58.47%) son homosexuales y 5 (4.23%) bisexuales; de ellos, 45 (38.1%) eran VIH seropositivos, y 25 (21.18%) con un tiempo de evolución de la enfermedad entre 0 a 3 meses (tabla 1).

XI. DISCUSIÓN:

El cáncer del ano y sus lesiones precursoras, han sido fuertemente relacionadas con la infección del virus del papiloma humano (VPH), tanto en hombres como en mujeres. Gran parte de nuestro conocimiento del VPH y la carcinogénesis se deriva de los estudios de cáncer cérvico-uterino. Estos estudios han demostrado claramente que la infección de VPH es la causa primaria de cáncer cervical y juega un papel central en la carcinogénesis cérvico-uterina. La infección por VIH y otras infecciones de transmisión sexual, influyen en el avance de la enfermedad. Además, datos recientes sugieren que la carga viral del VPH está relacionada con el avance de la infección del VPH a lesiones con displasia intraepitelial de bajo y alto grado.

Los serotipos del VPH, en especial el 16, 18, 31, 33 y 35, parecen interferir con los mecanismos de control celular, que produce una proliferación celular en la fase de latencia. Este incremento en la proliferación celular resulta de la pérdida de inhibición del ciclo celular a través de las regiones tempranas del gen viral, lo que conlleva a cambios en el ritmo de proliferación, apoptosis y angiogénesis como precursores en el desarrollo de displasia intraepitelial y por último, cáncer.

Sin embargo, poco se conoce acerca de la epidemiología y la historia natural de la infección por el VPH en pacientes VIH positivo y VIH negativo, así como la incidencia de lesiones intraepiteliales que se presentan luego de adquirida la infección.

En este estudio la incidencia de displasia intraepitelial anal de alto grado en pacientes portadores de condiloma anal acuminado fue de 7.81%, que está dentro del rango reportado en la literatura que va del 5 al 15%.³

Los factores de riesgo que promueven la progresión de la lesión a un grado mayor de displasia incluyen: estado inmunológico, homosexualidad, promiscuidad y antecedente de enfermedades de transmisión sexual, en especial los portadores de condiloma anal acuminado, como lo confirman los resultados de este trabajo. En un estudio de seguimiento a 2 años en pacientes VIH seropositivos y VIH seronegativos,³ en la ciudad de San Francisco, USA, donde se practicó estudios histológicos y citológicos de las lesiones anales, se demostró que los pacientes VIH seropositivos, inmunosuprimidos y portadores de condiloma anal acuminado, están más propensos a presentar lesiones de alto grado de displasia. Los pacientes con lesiones de bajo grado pueden progresar a lesiones de alto grado si presentaban alguno de estos factores de riesgo, y el ser portador del condiloma anal acuminado era el factor de riesgo más importante para el paciente VIH negativo.

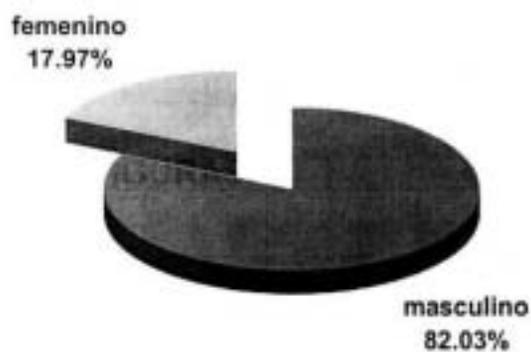
Esto es especialmente importante en la actualidad en la que los nuevos medicamentos retrovirales ofrecen que los pacientes seropositivos no desarrollen la enfermedad, lo que permite que vivan por más tiempo, con el incremento de displasia y cáncer anal.

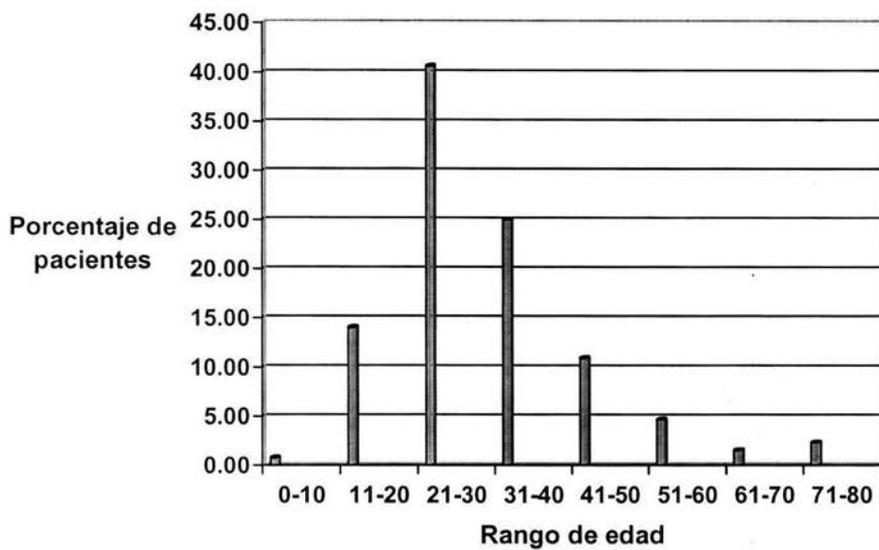
En la mayoría de los casos de bajo grado de displasia, no se asocian los factores de riesgo que son VIH positivo, homosexualidad e inmunocompromiso, como lo demostró este estudio. No obstante lo anterior, debe solicitarse en todos los casos el estudio histológico para determinar el grado de displasia. De los diez casos con displasia de alto grado, uno de ellos es VIH seronegativo y dos más, heterosexual.

Se sabe que, con el paso del tiempo, las lesiones que produce el virus del papiloma humano en el cerviz, son de mayor riesgo para la progresión de displasia y cáncer, lo mismo ocurre en las lesiones anales de bajo grado, que pueden progresar a lesiones del alto grado, y éstas, a cáncer, especialmente en pacientes con factores de riesgo. No obstante a lo anterior, en este estudio el tiempo de evolución de los pacientes portadores del condiloma acuminado anal con alto grado de displasia no fue significativo ya que hubo cuatro pacientes con alto grado de displasia con un breve tiempo de evolución (0 a 3 meses) y por el otro lado, hubo dos, con un tiempo de evolución mucho más prolongado (> 12 meses).

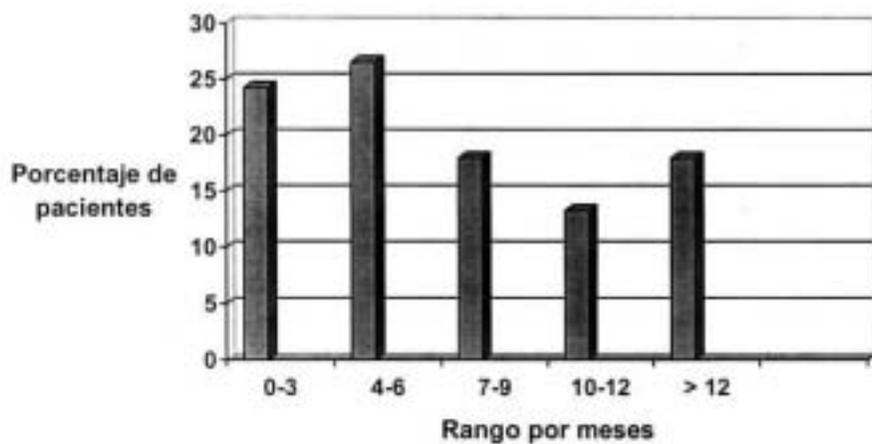
XII. CONCLUSIONES:

- 1) Los resultados obtenidos en este estudio obligan a enviar a estudio histológico toda lesión condilomatosa, que incluya el grado de displasia.
- 2) 10 pacientes (7.81%) eran portadores de condiloma anal acuminado con alto grado de displasia intraepitelial anal.
- 3) Los pacientes masculinos, homosexuales, portadores de condiloma acuminado anal, entre los 31 y 40 años de edad, corren el mayor riesgo de presentar lesiones de alto grado.
- 4) El tiempo de evolución de la enfermedad no se correlacionó con el riesgo de mayor grado de displasia intraepitelial anal.
- 5) La mayor parte de los pacientes que presentaron displasia anal de alto grado (90%) fueron VIH seropositivos.
- 6) Un seguimiento permanente de los pacientes con displasia anal debe ser llevado a cabo para la detección y tratamiento oportuno de las lesiones.

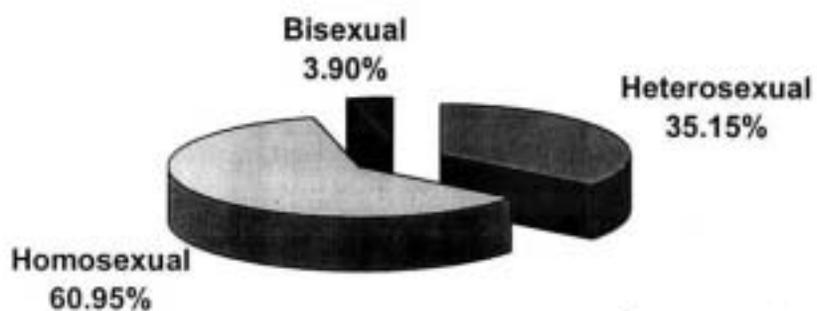
XIV. GRÁFICAS Y FIGURAS:**Gráfica 1.- Distribución por sexos.**



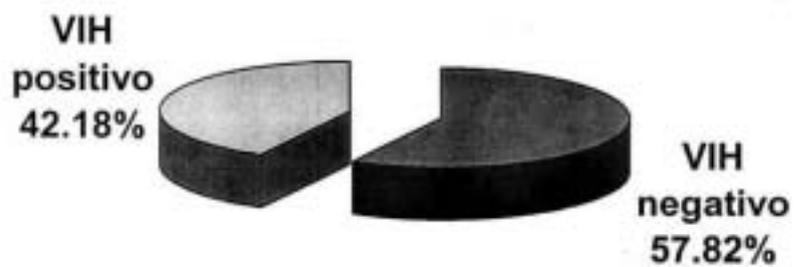
Gráfica 2.- Distribución por edades.



Gráfica 3.- Tiempo de evolución.



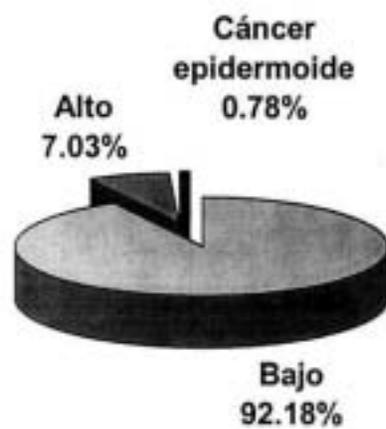
Gráfica 4.- Preferencia sexual.



Gráfica 5.- Estado inmunológico.



Gráfica 6.- Preferencia sexual de los pacientes portadores de VIH.



Gráfica 7.- Grado de displasia.

Incidencia de Displasia

	Alto Grado		Bajo Grado	
	%	n	%	n
Homosexual	80 %	(8/10)	58.47 %	(69/118)
VIH seropositivo	90 %	(9/10)	38.13 %	(45/118)
Duracion 0 – 3 meses	40 %	(4/10)	21.18 %	(25/118)

Tabla 1.- Incidencia de displasia.

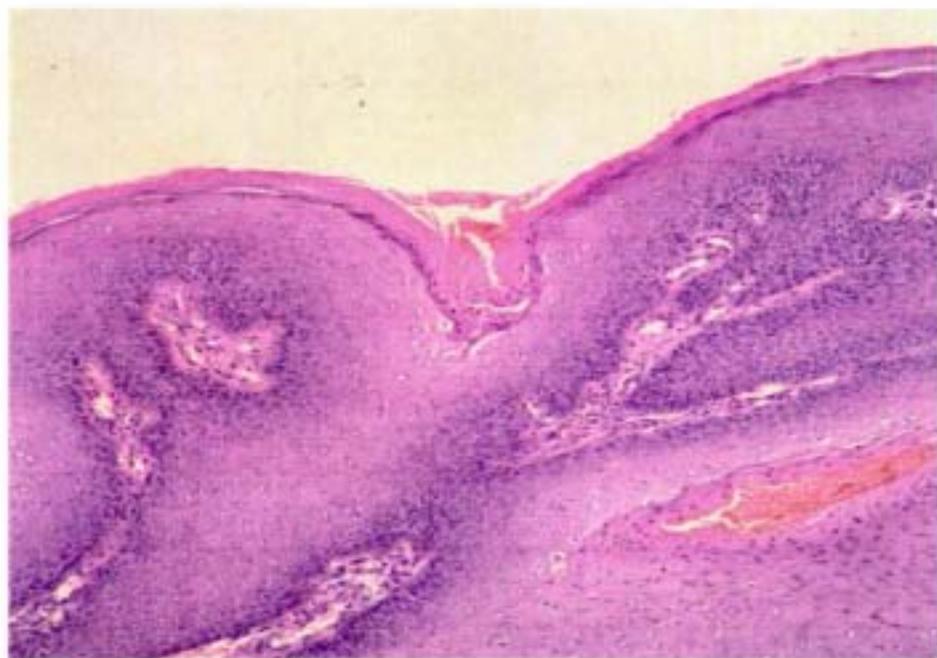


Figura 1.- Condiloma acuminado a bajo aumento que muestra el patrón papilar con tallos fibrovasculares e hiperqueratosis.

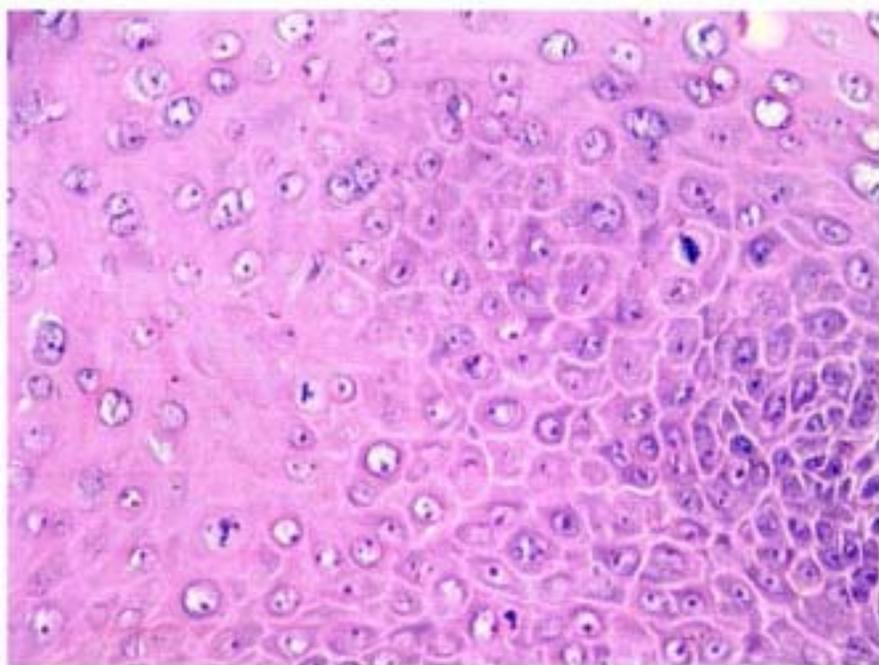


Figura 2.- Figuras de mitosis atípicas en lesión intraepitelial de bajo grado.

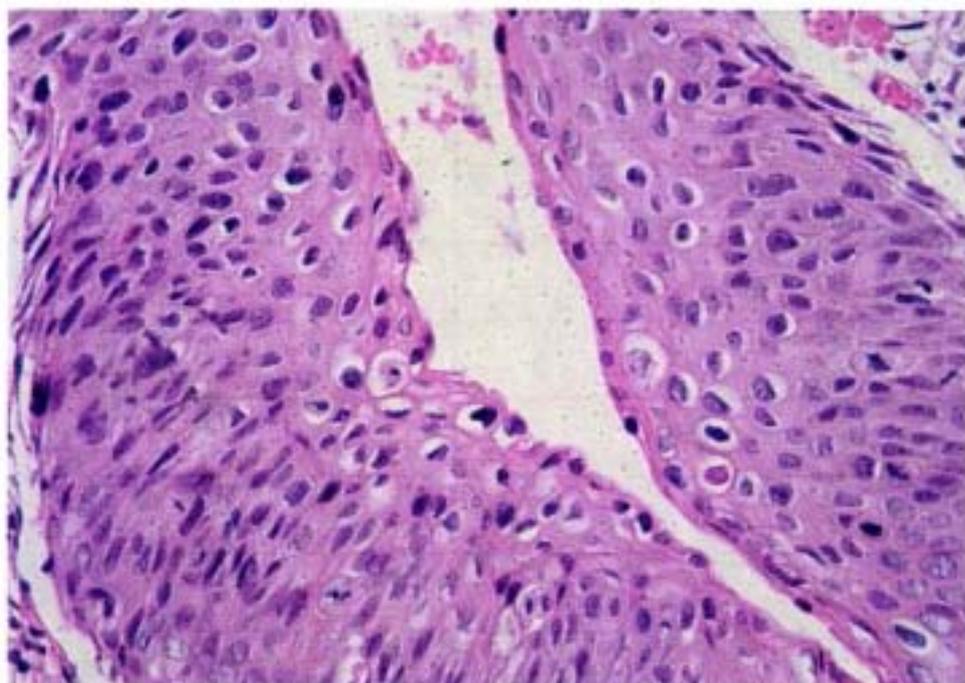


Figura 3.- Lesión intraepitelial de alto grado, a gran aumento, que muestra la ausencia de la maduración normal en más de dos tercios del espesor del epitelio así como células coilocíticas.

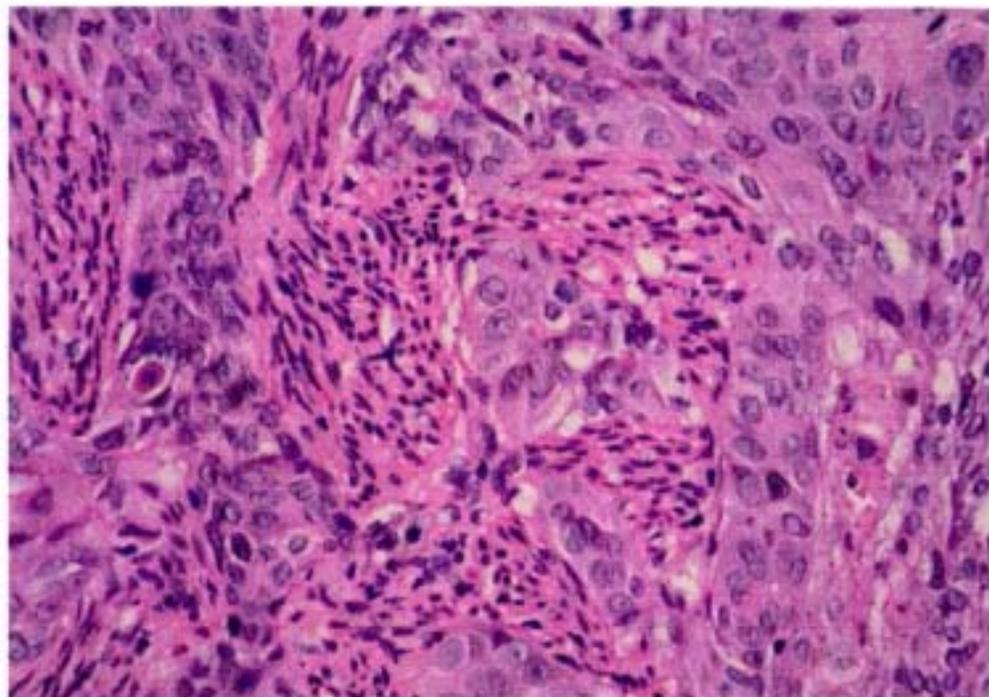


Figura 4.- Carcinoma epidermoide de células grandes, no queratinizante invasor.

XV. BIBLIOGRAFÍA.

- 1) De la Fuente SG, Ludwig KA, Mantyh CR. Preoperative immune status determines anal condyloma recurrente alter surgical escisión. *Dis Colon Rectum* 2003;46:367-72.
- 2) Friedlander MA, Stier E. Anorectal cytology as a screening tool for anal squamous lesions. *Cancer Citopathology* 2004;102:19-25.
- 3) Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, et al. Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J. Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997;14:415-422.
- 4) Tinmouth Jill, Salit Irving, Sano Marie, Chapman William, Lytwyn Alice. Screening for anal cancer in HIV-infected men. *Gastroenterology* 2004;126: Supl 2:A-343.
- 5) Darragh TM. Anal cytology for anal cancer screening: Is it time yet? *Diagnostic Citopathology* 2004;30:371-73.
- 6) De Villiers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 1989;63:4898-4903.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 7) Puy-Montbrun T, Denis J, Ganansia R. Anorectal lesions in human immunodeficiency virus-infected patients. *Int J Colorect Dis* 1992;7:26-30.
- 8) Brown R. Condyloma acuminata. In: Mazier WP, Levien DH, editors. *Surgery of the colon, rectum, and anus*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995. 315.
- 9) Vukasin P. Anal condyloma and HIV-associated anal disease. *Surg Clin North Am* 2002;82:124-130.
- 10) Contreras F, Robledo MC, Vazquez J. Papilomavirus y manifestaciones cutáneas. *Piel* 1993;8:24-30.
- 11) Morson BD, Dawson IMP. *Gastrointestinal Pathology*. Cambridge, Mass: Blackwell Scientific Publications, 1972, 623.
- 12) Breese P, Judson FN, Penley KA, Douglas JM. Anal human papillomavirus infection among homosexual and bisexual men: Prevalence of type-specific infection an association with human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis* 1995;22:7-14.
- 13) Yuhan R, Orsay C, DelPino A. Anorectal disease in HIV-infected patients. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1367-70.

- 14) Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet* 1985;2:1146-48.
- 15) Swerdlow DB, Salvati EP. Condyloma acuminatum. *Dis Colon Rectum* 1971;14:226.
- 16) Nahra KS, Moschella SL, Swinton NW. Condyloma acuminatum treated with liquid nitrogen: report of 5 cases. *Dis Colon Rectum* 1969;12:125.
- 17) Nel WS, Fourie ED. Immunotherapy and 5% topical 5-Fluorouracil ointment in the treatment of condiloma acuminata. *S Afr Med* 1978; 71: 234.
- 18) Biberstein H Immunization therapy of warts. *Arch Dermatol* 1944;50:12.
- 19) Abcarian H, Sharon N. The effectiveness of immunotherapy in the treatment of anal condiloma acuminatum. *J Surg Res* 1977;22:231.
- 20) Beck DE, Jaso RG, Zajac RA. Surgical management of anal condylomata in the HIV-positive patient. *Dis Colon Rectum* 1990;5:61-72.

- 21) Edwards L, Ferenczy A, Eron L. Self-administred topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. Arch Dermatol 1988;134:25-30.
- 22) Eron LJ, Judson F, Tucker S, Prawer S. Interferon therapy for condylomata acuminata. N Engl J Med 1986;315:1059-64.
- 23) Goldberg SM, Gordon PH, Finch ME. Fundamentos de Cirugía Anorrectal. México. Grupo Noriega Editores, p. 199-106.
- 24) Avendaño O. Proctología. México: Impresiones Modernas; 1968:179-85.
- 25) Charúa GL, Trabanino MA, Osorio HRM, Navarrete CT, Avendaño EO. Recurrencia temprana del condiloma anal acuminado posterior a condilectomía. Rev Med Hospital General de México 2004;67:140-145.