



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

T E S I S

**“INCIDENCIA DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL
(NIA) EN PACIENTES ANORECEPTIVOS Y SU RELACIÓN
CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).”**

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. EIBERTH ALBERTO ESQUIVEL OCAMPO

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

Dr. Luis Charúa Guindic



México, D. F.

Agosto del 2007.



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.

**INCIDENCIA DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIA ANAL (NIA)
EN PACIENTES ANORECEPTIVOS Y SU RELACIÓN CON EL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)**

DR. LUIS CHARÚA GUINDIC.

Jefe de la Unidad de Coloproctología
Asesor y Director de tesis.
Tel. 55451863.
Bip. 56299800. Clave 4331.

DR. EIBERTH ALBERTO ESQUIVEL OCAMPO

Médico Residente de 2º año del Curso de
Especialización en Coloproctología.
E-mail: eiberth_esquivel@yahoo.com.mx
Tel.017773171182

DR. FERNANDO BERNAL SAHAGÚN.

Jefe del Servicio de Gastroenterología.
Hospital General de México, O. D.
Tel. 2789-2000. Ext. 1042.

I. AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por dedicarnos su vida a mi hermano y a mí, por que se que gracias a ella, hemos salido adelante y hoy me encuentro en este sitio.

A mi padre y hermano por su apoyo y dedicación incondicional en todo momento.

A mis maestros: Dr. Luis Charúa Guindic, Dr. Octavio Avendaño, Dr. Billy Jiménez Bobadilla, Dra. Teresita Navarrete Cruces, Dra. Rosa Martha Osorio: Gracias por sus enseñanzas, tiempo y dedicación para mi formación y gracias por dejarme poner en práctica los conocimientos adquiridos.

Quiero agradecer de forma muy especial al Dr. Muñoz de la Unidad de colposcopia, por su gran dedicación y apoyo, así como al Dr. Leal, por su esfuerzo.

II. ÍNDICE

I. AGRADECIMIENTOS	3
II. ÍNDICE	4
III. RESUMEN	6
Justificación	6
Objetivo	6
Diseño y Duración	6
Material y Métodos	6
Análisis de Resultados	6
Conclusiones	7
IV. ABSTRACT	8
Introduction	8
Purpose	8
Methods	8
Results	8
Conclusions	8
V. ANTECEDENTES	9
PREVALENCIA	11
TABLA 1.- DISPLASIA ESCAMOSA (CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS.) ¹⁰	15
VI. JUSTIFICACIÓN	28
VII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
VIII. OBJETIVO GENERAL	30
IX. OBJETIVOS PARTICULARES	31

X. HIPÓTESIS	32
XI. PACIENTES Y MÉTODOS	33
Tipo de investigación	33
Población de estudio	33
Universo de trabajo	33
XII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	34
XIII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	35
XIV. DISEÑO DEL ESTUDIO	36
XV. TAMAÑO DE LA MUESTRA	38
XVI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	39
XVII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	40
XVIII. RESULTADOS	41
TABLA 1. RESULTADOS DE PROCEDIMIENTOS REALIZADOS	45
TABLA 2. COMPARACIÓN ENTRE CITOLOGÍA Y BIOPSIA	46
TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	47
TABLA 4. RESULTADOS EN PACIENTES HIV + Y -	48
XIX. DISCUSIÓN	49
XX. CONCLUSIONES	52
XXI. ANEXO 1	53
HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS	53
XXII. ANEXO 2	54
XXIII. ANEXO 3	55
XXIV. BIBLIOGRAFÍA	59

III. RESUMEN

Justificación: El cáncer del conducto anal ha aumentado su incidencia de forma exponencial. Se ha establecido la relación entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y la progresión hacia neoplasia intraepitelial anal (NIA). Existen muy pocos registros en el mundo y en nuestro país, acerca de la incidencia de la neoplasia intraepitelial anal NIA. Mediante este estudio, se pretende establecer la incidencia de la NIA en la población con relaciones sexuales anorreceptivas.

Objetivo: Establecer la incidencia de la lesión intraepitelial de bajo y alto grado y VPH en los pacientes anorreceptivos HIV + y HIV -, que acuden a consulta en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

Diseño y Duración: Observacional, analítico, prospectivo y longitudinal. Del 1º de junio al 31 de julio 2007.

Material y Métodos: Se realizó citología anal, anoscopia de alta definición y toma de biopsia de las lesiones sospechosas del conducto anal, a todos los pacientes que acudieron a consulta a la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, O. D., con antecedente de relaciones sexuales anorreceptivas, sin importar la seropositividad o no para HIV, en el período ya establecido.

Análisis de Resultados: Se utilizaron medidas de tendencia central para la descripción de las características demográficas y de la incidencia NIA y VPH en la población estudiada. La diferencia en

la incidencia de NIA y VPH entre los grupos HIV + y HIV -, se evaluó mediante la utilización del programa Epidat 3.1 para comparación de proporciones.

Conclusiones: La citología anal y la anoscopia de alta definición con toma de biopsia son métodos útiles para la detección de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado en los pacientes HIV + y - que practican relaciones sexuales anorreceptivas. Este estudio sugiere que la búsqueda de lesiones de bajo y alto grado en el conducto anal y la piel perianal en forma rutinaria en los pacientes con relaciones sexuales anorreceptivas HIV + y -, detecta a los pacientes con riesgo de sufrir transformación maligna, por lo que podría disminuir la incidencia del carcinoma escamoso anal.

IV. ABSTRACT

Introduction: The incidence of anal squamous carcinoma is rising. The human papilloma virus (HPV) infection in the anus has been associated with progression to anal squamous intraepithelial lesions (ASIL). In México are very few reports about the incidence of ASIL.

Purpose: The aim of this study, is to establish the incidence of ASIL and HPV in anoreceptive patients, HIV + and HIV -.

Methods: We realized anal cytology, high definition anoscopy and anal biopsy to every patient who came to examination at the coloproctology unit in the General Hospital of Mexico City, during a period of time comprising, from June the first to July the thirty-first, who have had anoreceptive sexual relations.

Results: The incidence of ASIL was 68%, which 59% were low grade intraepithelial lesions and 9% were high grade intraepithelial lesions. 32% of the biopsies were reported as inflammatory lesions. The incidence of HPV was 68%.

Conclusions: Anal cytology and high definition anoscopy with biopsy of the anal canal lesions, are useful tools in the low and high grade intraepithelial lesions detection. This study suggests that the screening for these lesions will detect patients at risk of malignant disease.

V. ANTECEDENTES

El cáncer anal es una entidad rara, con una incidencia de 7 casos por 1,000.000 de habitantes y corresponde al 2% de todos los tumores del aparato digestivo. Sin embargo, en los pasados 20 a 30 años la incidencia se ha incrementado en un 96% en los hombres y 36% en mujeres;¹ este aumento ha sido mayor principalmente en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH), hasta llegar al punto que se aproxima a los rangos que se encontraban en el cáncer cérvico-uterino antes de que se utilizara el Papanicolaou como método de detección oportuna.² Los rangos son aún más alarmantes en la población HIV + en los cuales la incidencia se reporta como el doble de la población HIV -.³

El aumento de la incidencia de esta enfermedad en la población femenina no ha sido bien explicado pero puede estar relacionado con la infección del virus del papiloma humano (VPH), con un índice mayor de lo aceptado de relaciones sexuales anales o con una diseminación de una infección por VPH cervical. La razón del aumento de esta enfermedad en la población masculina tampoco ha sido claramente resuelta pero se cree que también esté relacionado con la infección por el VPH.¹

El VPH es el agente causal del condiloma acuminado, una enfermedad que se considera de transmisión sexual, ya que es posible demostrar este virus hasta en un 85% de los casos con antecedente de coito anal o de manipulación de esta zona en la relación sexual. En el resto de los enfermos, la diseminación puede

ocurrir por otros mecanismos, lo que explica los casos en que no es posible demostrar contacto sexual en mujeres núbiles o en niños en los que ha sido descartado el abuso sexual.

El VPH es un virus muy pequeño, no tiene envoltura y es clasificado como un virus ADN. El ADN viral consiste en una doble cadena de ADN superenrollada. Esta molécula presenta aproximadamente 8,000 pares de bases. Con un peso molecular de 5×10^6 DA, de forma icosaédrica y un diámetro de 55 nm, su genoma incluye tres áreas: una de expresión temporal, otra tardía y otra más de regulación.

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

Se han identificado más de 200 serotipos del VPH, y por lo menos 20 de ellos muestran tropismo por el tracto ano-genital. Estos virus son especie-específico y tejido-específico, por lo que algunos serotipos afectan la piel del ano y otros la mucosa del conducto anal y rectal. Los serotipos que más afectan la piel del ano son los 6 y el 11. Mucha menor importancia tienen los serotipos 13, 43, 44 y 45. La mucosa del conducto anal y rectal es afectada con mayor frecuencia por los serotipos 16 y 18; éstos son los dos que más se han asociado con displasias y transformación maligna. Se han identificado otros serotipos de VPH que son considerados como de alto riesgo, ya que han sido encontrados en neoplasias intraepiteliales de alto grado como el 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59 y 68.³

PREVALENCIA

La incidencia y prevalencia de las enfermedades causadas por este virus son muy diversas. En los estudios de grupos bien definidos, como por ejemplo los homosexuales o bisexuales, los datos dependen de muchas variables como los métodos diagnósticos utilizados, la especificidad y sensibilidad de las mismas, el estilo de vida analizado, la presencia o ausencia de lesiones cutáneas, independientemente de la historia natural de la enfermedad.

En Inglaterra, del año 1981 al 1986, el número de caso de condiloma anal se incrementó en un 125%. En Estados Unidos se estima que 10 a 15 millones de personas están infectadas por el VPH y se reportan alrededor de 1.5 millones de casos nuevos cada año.

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

El condiloma acuminado se presenta con mayor frecuencia en la población masculina homosexual. Brown y col. reportaron que el 83 al 90% de los pacientes estudiados son homosexuales. Esta enfermedad no es exclusiva de esta población, ya que hay estudios de pacientes heterosexuales, mujeres y niños. La forma de infección de esta población es por contacto directo y cercano a portadores. En los bebés recién nacidos, se adquiere por contacto con el virus durante el paso por el conducto vaginal en el momento del parto. En los niños la gran mayoría es por abuso sexual.

En los pacientes inmunocomprometidos, la prevalencia aumenta cuando la cantidad de linfocitos CD4 disminuye y la carga viral aumenta. Entre los pacientes infectados con el virus del VIH y con cuenta de CD4 mayor de 750, el 33% padecen condiloma acuminado anal; en cambio, entre los pacientes infectados con el virus del VIH y con CD4 menor de 200, el 84% son portadores de condiloma acuminado anal.

Microscópicamente pueden identificarse lesiones vegetantes de tamaño muy variable, que pueden ser tan pequeñas como de 1 mm, o bien crecer varios centímetros y tomar la forma de una coliflor. Son de superficie irregular, de aspecto verrucoso, 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 un solo cuerpo que pueden ocultar el ano.^{4,5} La entidad preinvasiva y relativamente descrita recientemente, conocida como neoplasia intraepitelial anal (NIA), es precursora del carcinoma escamoso (CE) o epidermoide del ano y comparte muchas características con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). La historia natural de la NIC es bien conocida; Mc Indoe y col., demostró que si se deja sin tratamiento, el 30% de las lesiones NIC III evolucionarán a un carcinoma escamoso invasivo en un lapso de 20 años (Fig. 1).⁶ Sin embargo, la historia natural de la NIA está menos definida. Ambas entidades (NIC y NIA) son asociadas con la transmisión sexual de los tipos oncogénicos del VPH, particularmente los tipos 16 y 18; ambos crecen más comúnmente en la región metaplásica inmadura que corresponde a la zona de transformación cervical en la unión del epitelio escamoso con el columnar, y en el conducto anal a través de la línea

anorrectal. La NIA es una entidad multifocal que afecta la piel perianal y el conducto anal, incluyendo la zona transicional.^{3,6}

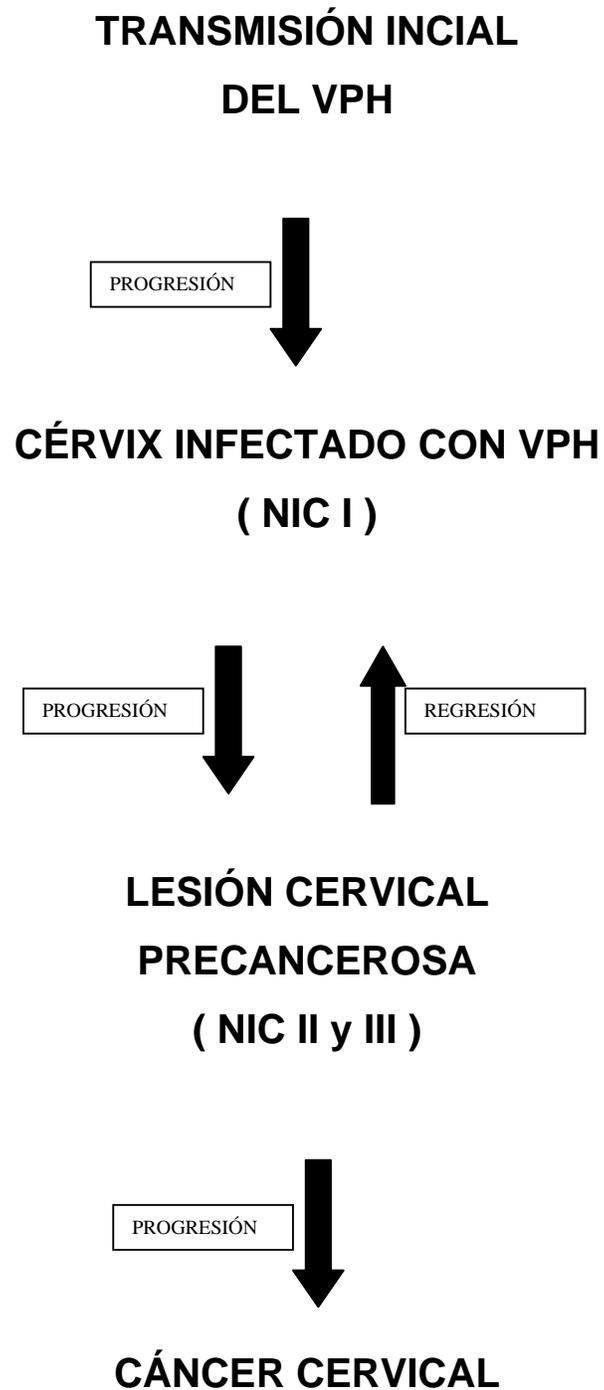


Fig. 1 Historia Natural de la NIC

La NIA fue originalmente descrita por Fenger y Nielsen y es graduada por el mismo sistema que se utiliza para las lesiones del cuello uterino. El Grado 1 (NIA 1) se define como anormalidades nucleares confinadas al tercio inferior del epitelio; las de Grado 2 (NIA 2) son las anormalidades confinadas a los dos tercios inferiores y el Grado 3 (NIA 3) a las anormalidades en todo el espesor del epitelio (Tabla. 1). En el sistema Bethesda del 2001 (terminología para reportar los resultados de la citología cervical), se incluye la siguiente terminología para la interpretación de los resultados: Las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG), comprenden la Infección por VPH, la displasia leve y NIC 1; Las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LEIAG) comprenden la displasia moderada; la severa comprende NIC 2, NIC 3 y carcinoma in situ.⁸ El término enfermedad de Bowen del ano se utiliza para describir NIA 3 de la piel perianal pero es preferible no utilizarlo ya que crea confusiones.³ (Figs. del la 2 a la 10).

HALLAZGOS MACROSCÓPICOS	HALLAZGOS MICROSCÓPICOS	ESTUDIOS MOLECULARES	INMUNOHISTOQUIMICA	Dx DIFERENCIAL
<p>*Lesiones cutáneas rojizas, oscuras y frecuentemente múltiples.</p> <p>*Lesiones de conducto anal sólo visibles en la biopsia.</p> <p>*Comúnmente asociado con condilomas polipoides.</p>	<p>*Displasia caracterizada por agrandamiento nuclear, aumento del citoplasma, pérdida de la polaridad y falta de maduración ordenada.</p> <p>*Displasia leve: Falta de maduración en el tercio inferior del epitelio.</p> <p>*Displasia moderada: Falta de maduración en los 2 tercios inferiores.</p> <p>*Displasia severa: Falta de maduración en todo el espesor del epitelio</p> <p>NOTA: Comúnmente presencia de coilocitos en las capas superiores, principalmente en displasia leve.</p>	<p>*PCR e hibridación in situ: frecuentemente + para VPH de tipo 6 y 11 en lesiones de bajo grado y 16 y 18 en lesiones de alto grado.</p> <p>*Riesgo mayor de desarrollo de cáncer en pacientes con los tipos 16 y 18.</p> <p>*Sobre expresión de C – myc, asociado con desarrollo de cáncer invasor.</p>	<p>*Antígenos de HPV de los tipos 16 y 18 +s en lesiones de alto grado y 6 y 11 en lesiones de bajo grado.</p> <p>*Menos sensible que los estudios moleculares.</p>	<p>*Papulosis Bowenoide.</p> <p>*Enfermedad de Paget.</p> <p>*Melanoma in situ.</p>

TABLA 1.- DISPLASIA ESCAMOSA (CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS.)¹⁰

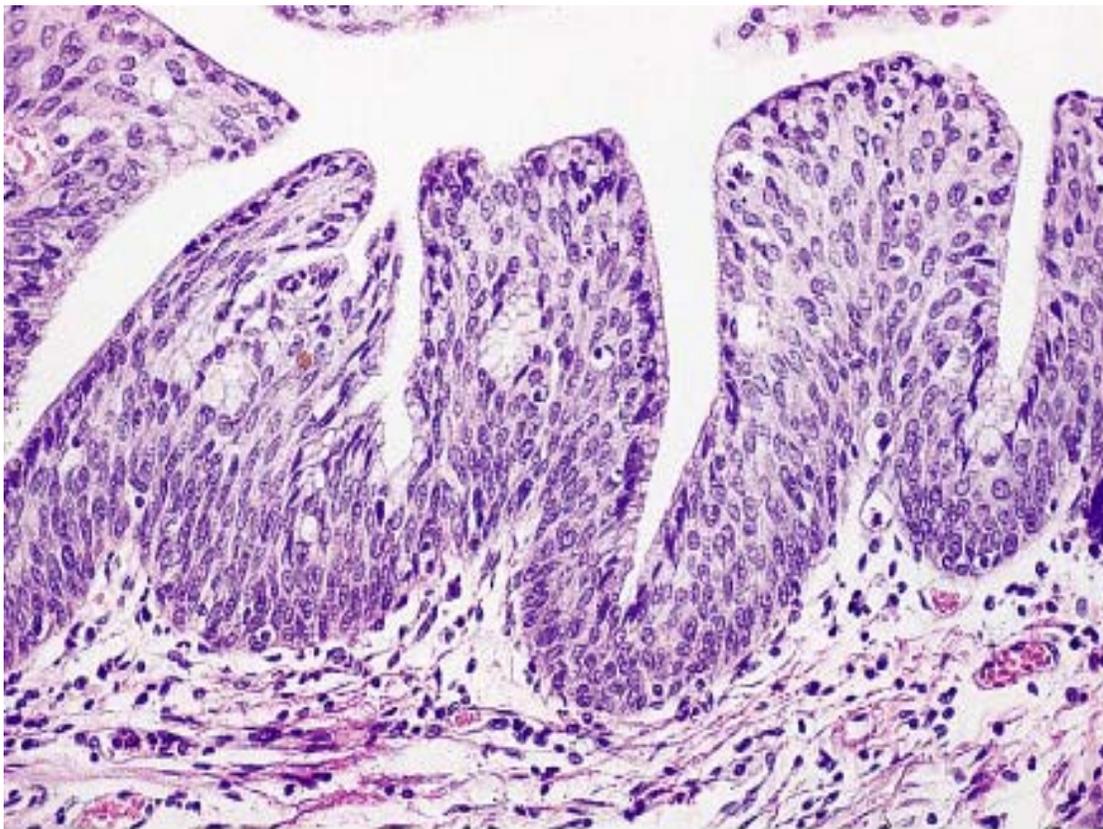


Fig. 2.- Zona de transformación (línea ano-rectal).

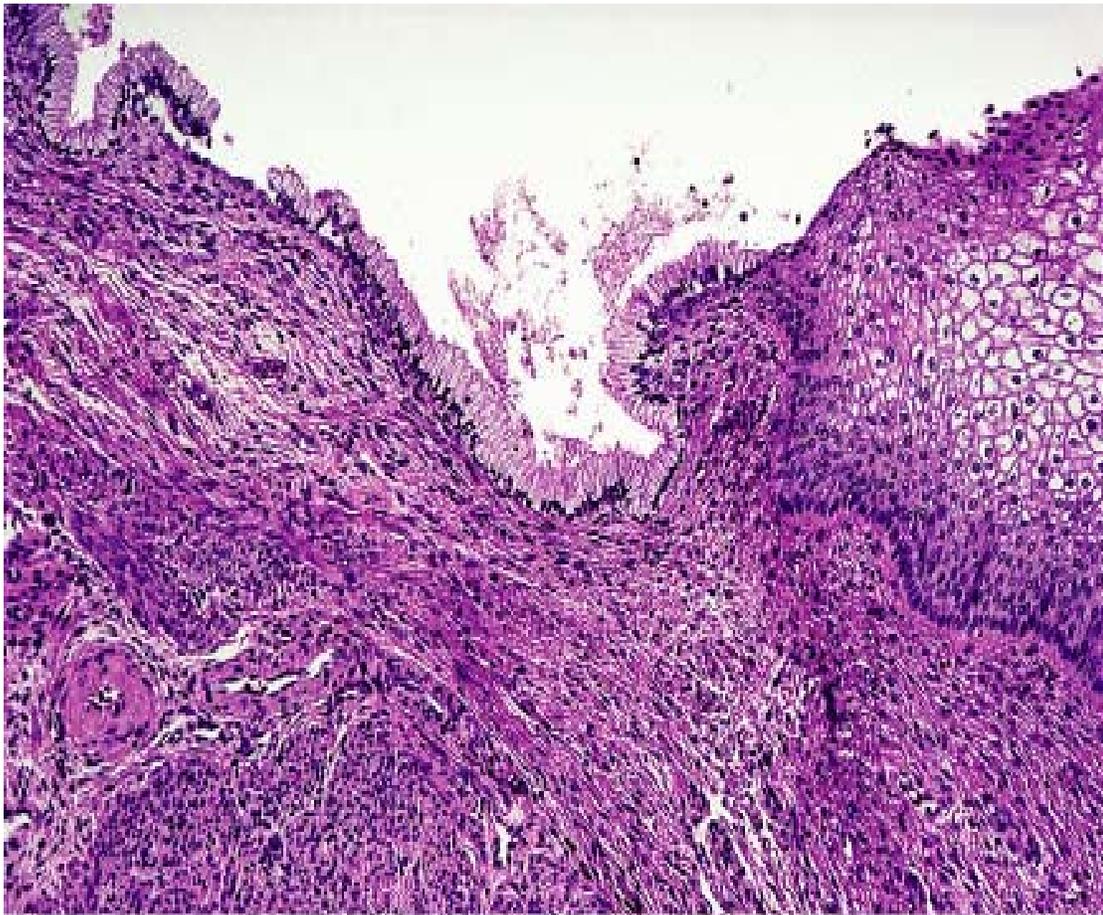


Fig. 3.- Zona de Transformación cervical / endocervical.

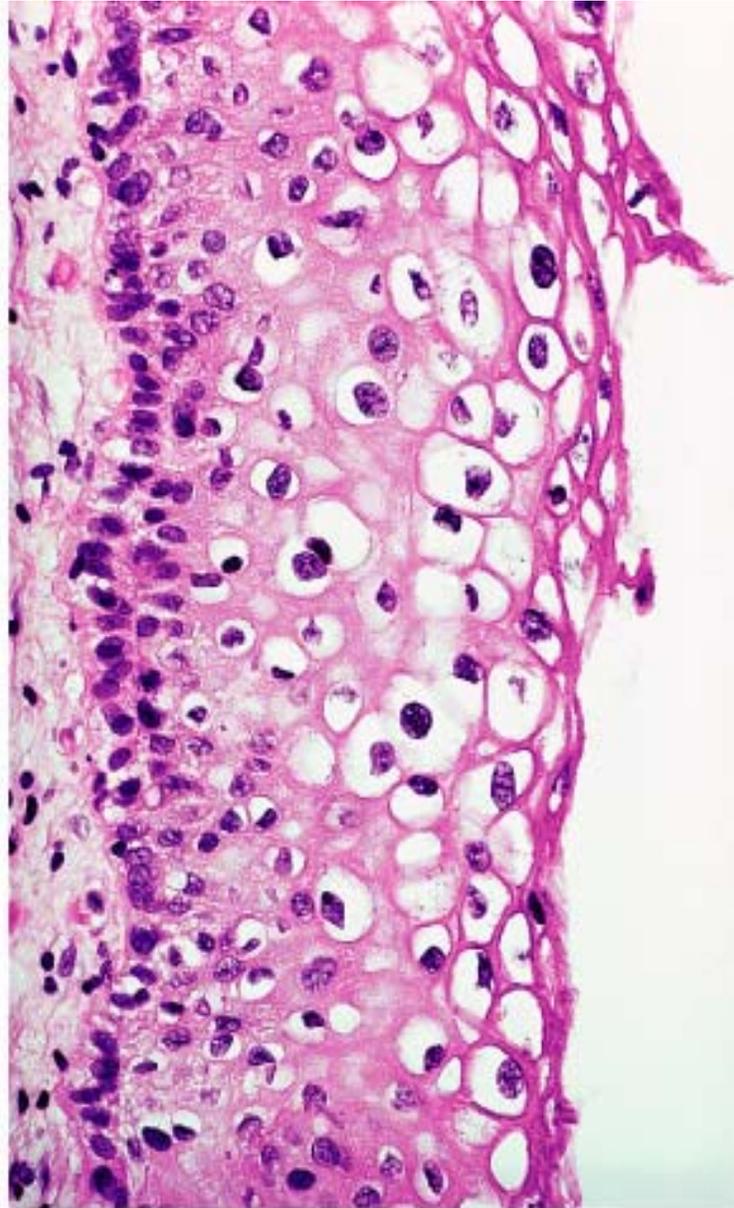


Fig. 4.- NIA 1.

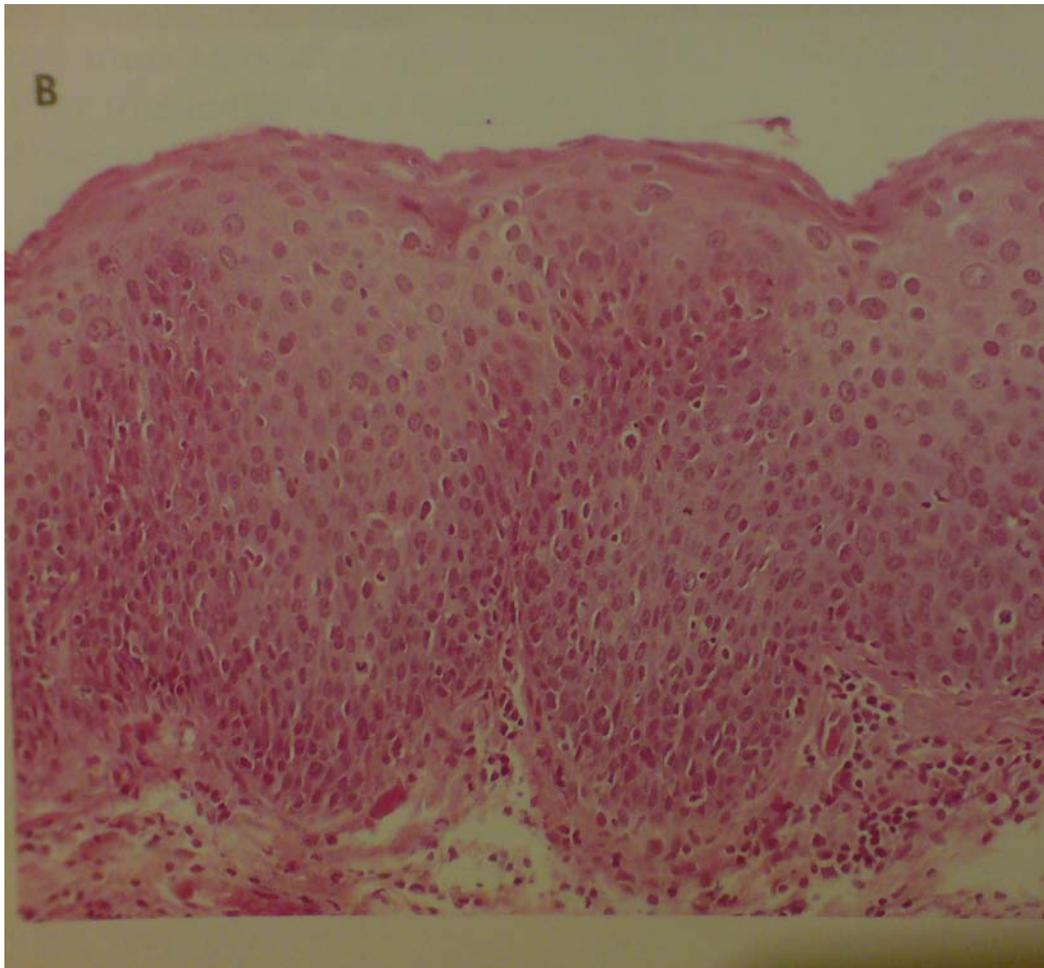


Fig. 5.- NIA 2.

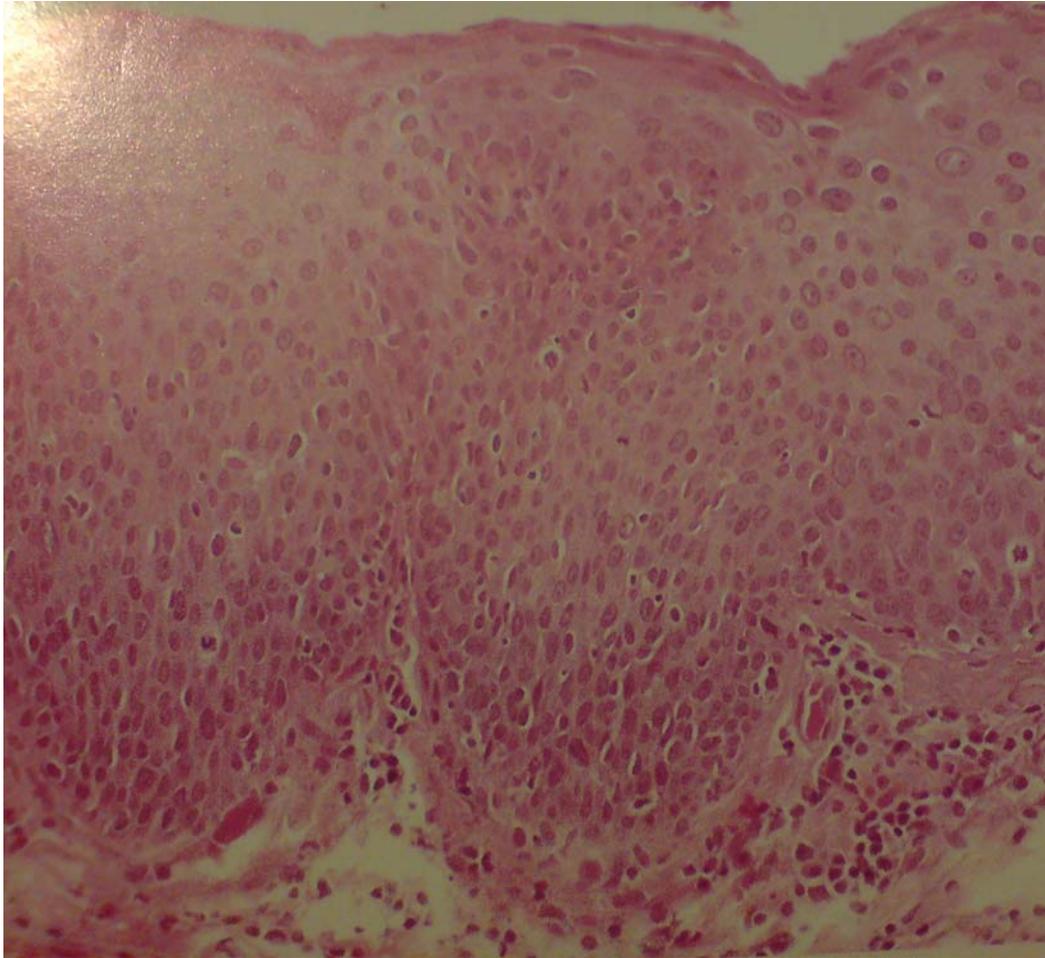


Fig. 6.- NIC 2.

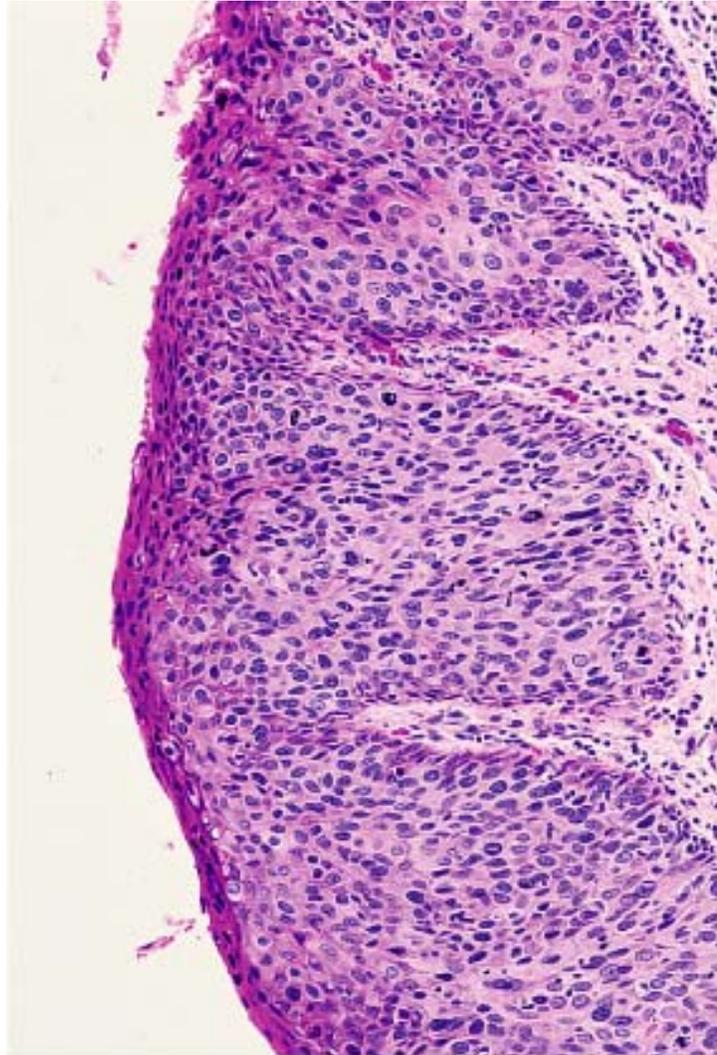


Fig. 7.- NIA 3.

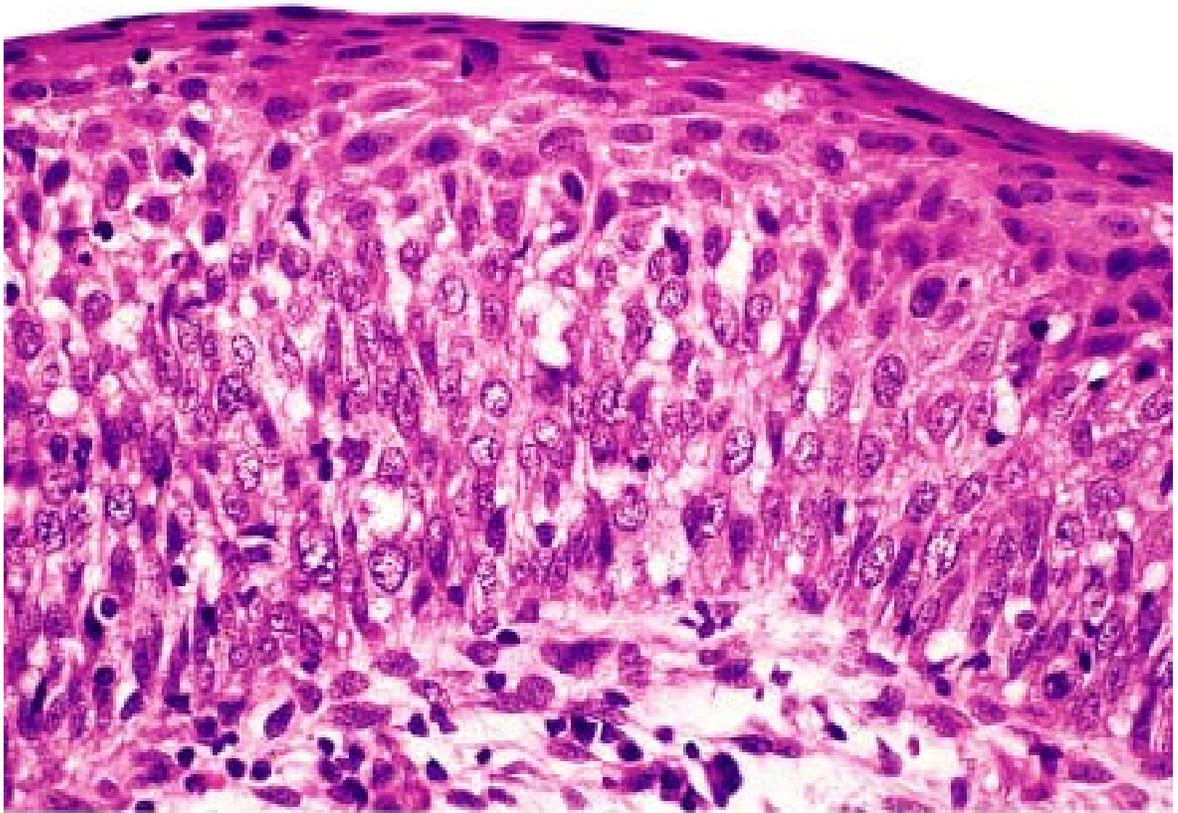


Fig. 8.- NIC 3.

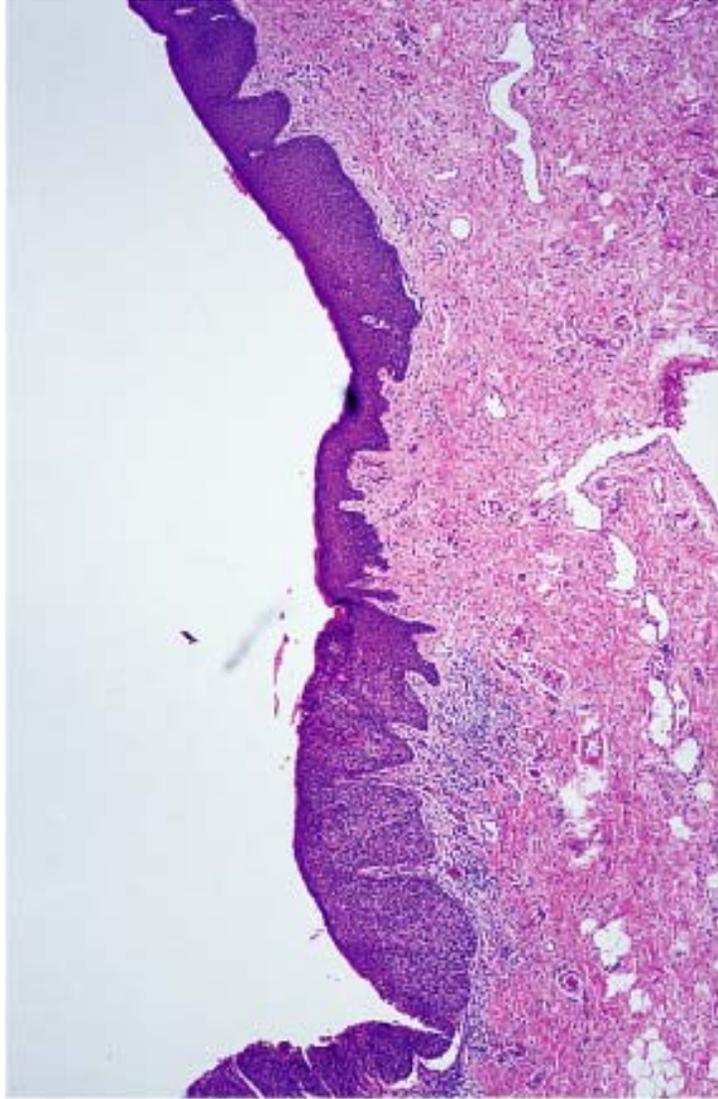


Fig. 9.- Carcinoma in situ anal.

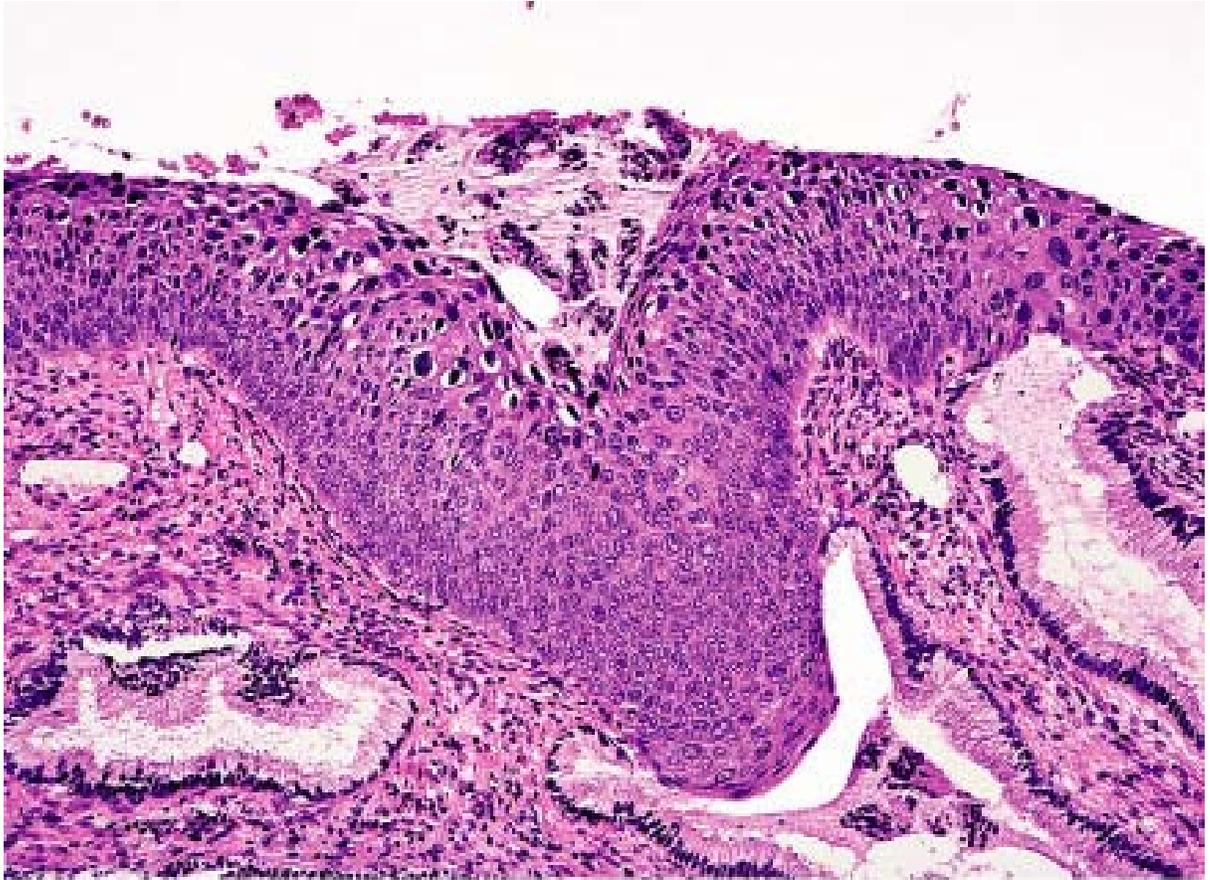


Fig. 10.- Carcinoma in situ cervical.

Si la infección por virus oncógenos continúa, el tejido anal puede progresar hacia una displasia de alto grado. Con esta progresión de la enfermedad se ha asociado un aumento en la angiogénesis y una disminución de la apoptosis. En el cérvix, desde hace algún tiempo, se ha asociado esta angiogénesis como un paso importante y visible de la progresión de displasia hacia cáncer. La colposcopia (magnificación del cérvix) con la ayuda del ácido acético y el lugol, permite la visualización directa de los patrones vasculares observados en la neoplasia intraepitelial de alto y bajo grado. Los ginecólogos están entrenados para reconocer estos patrones vasculares, por lo que al observarlos, pueden encaminar el tratamiento en los sitios específicos de mayor riesgo. Este tipo de intervención terapéutica, junto con la detección que se logra con el Papanicolaou, ha llevado a que el cáncer cérvico uterino sea una entidad altamente prevenible.

Afortunadamente los cambios vasculares asociados con el desarrollo de displasia de alto y bajo grado, también son observados con la ayuda del ácido acético y el lugol en la piel perianal y el conducto anal, por lo que se puede aplicar el tratamiento a los sitios de mayor riesgo de transformación maligna, como se realiza en el cérvix.

Ha sido demostrado el beneficio del tratamiento usando un modelo económico en hombres que tienen sexo con hombres HIV + y HIV -. Se demostró que sería beneficioso en términos de costo-beneficio realizar métodos de detección oportuna anual para pacientes HIV + y cada 2 a 3 años para pacientes HIV - y prescribir el tratamiento a los pacientes que resulten con displasia de alto grado.

La relación cáncer anal y relaciones hombre con hombre ha sido establecida, pero la asociación del HIV con el desarrollo y la progresión del cáncer anal ha sido difícil hasta fechas recientes. El VPH es una infección asintomática que lleva al desarrollo de cáncer en una minoría de los pacientes que sufren esta infección por largo tiempo. Existen reportes recientes que indican que los pacientes HIV + viven mayor tiempo gracias a la terapia antirretroviral y tienen un aumento en la incidencia del cáncer anal. El incremento en la incidencia de displasia y cáncer anal se ha observado en los pacientes HIV + que tienen relaciones hombre con hombre, en los pacientes HIV + heterosexuales y en las mujeres HIV + que niegan relaciones anales. Los pacientes HIV + son más susceptibles de presentar displasia de alto grado y de progresar a alto grado en un período de 2 años. Estos dos hallazgos son más fáciles de presentarse cuando la cuenta de CD4 es baja (menor a 200 células/mm). Por lo anterior, se sugiere fuertemente una correlación de HIV y cáncer anal. Sin embargo, en reportes recientes, el cáncer anal previo al SIDA o portadores de HIV, no se identificó como causa de la enfermedad. Se sigue acumulando evidencia de que mientras los hombres y mujeres HIV + vivan un tiempo mayor gracias a la terapia antirretroviral, la infección por VPH resultará en displasia o cáncer anal, y los pacientes más susceptibles serán los que estén más inmunocomprometidos.¹⁵

VI. JUSTIFICACIÓN

La incidencia del cáncer de ano, ha ido aumentando de forma exponencial. Se ha establecido la relación entre la infección por VPH y la progresión hacia NIC, que a su vez puede progresar hacia carcinoma epidermoide.

Recientemente se ha investigado la NIA, que comparte muchas características con la NIC. Esta es una etapa preinvasora del cáncer cérvico-uterino y la NIA se ha establecido como una etapa preinvasora del cáncer epidermoide de la piel perianal y del conducto anal.

Existen muy pocos registros en el mundo y en especial en nuestro país, acerca de la incidencia de la neoplasia intraepitelial anal (NIA). Mediante este estudio, se pretende establecer la incidencia de la NIA en la población anorreceptiva de los pacientes de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México y de esta forma detectar a los grupos de mayor riesgo y posteriormente, establecer protocolos de detección en esta población.

VII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia de lesión intraepitelial de bajo y alto grado en los pacientes anorreceptivos que acuden a consulta en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General del México?.

¿Cuál es la incidencia de VPH en los pacientes anorreceptivos que acuden a consulta en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General del México?.

¿Cuáles son las características demográficas de este grupo de pacientes?.

¿En qué grupo de pacientes (VIH + o VIH -) se presenta mayor incidencia de lesión intraepitelial de alto y bajo grado?

VIII. OBJETIVO GENERAL

Establecer la incidencia de la lesión intraepitelial de bajo y alto grado así como la incidencia de VPH en los pacientes anorreceptivos HIV + y HIV -, que acuden a consulta en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

IX. OBJETIVOS PARTICULARES

- a) Establecer la incidencia de la lesión intraepitelial de bajo y alto grado en los pacientes anorreceptivos HIV + y HIV - en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

- b) Establecer la incidencia de VPH en los pacientes anorreceptivos HIV + y HIV - en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

- c) Conocer las características demográficas de los pacientes anorreceptivos HIV + y HIV - en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

- d) Comparar la incidencia de lesiones de bajo y alto grado entre los pacientes anorreceptivos HIV + y HIV - en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

X. HIPÓTESIS

Los pacientes con relaciones anorreceptivas presentarán una incidencia de lesión intraepitelial de bajo grado del 30 al 40% y de alto grado del 10 al 20% y presencia del virus del papiloma humano (VPH) en el conducto anal del 70%.

XI. PACIENTES Y MÉTODOS

Tipo de investigación. Observacional, analítica, prospectiva y longitudinal.

Población de estudio. Pacientes con relaciones sexuales anorreceptivas de ambos sexos, HIV + o HIV - que acudan a consulta a la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

Universo de trabajo. Pacientes usuarios de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México.

XII. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Pacientes que acudieron a consulta externa en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, del 1º de junio al 31 de julio de 2007 y que contaran con el antecedente de relaciones sexuales anoreceptivas.

- b) Pacientes de ambos sexos.

- c) Pacientes mayores de 18 años.

XIII. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes que se rehusaron a entrar en el protocolo.
- b) Pacientes con diagnóstico previo de malignidad.
- c) Pacientes con infección activa del conducto anal.
- d) Pacientes con trastornos psiquiátricos.
- e) Pérdida del seguimiento.

XIV. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se incluyeron en este estudio a todos los pacientes con historia de relaciones sexuales anorreceptivas, que acudieron a la consulta de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México y que cumplieron los criterios de inclusión.

Se tomó nota de las características demográficas de cada paciente y conjuntamente con la Unidad de Colposcopia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México; se realizó citología anal y anoscopia de alta resolución. En los casos que resultaron sospechosos para VPH o NIA, se tomó biopsia incisional del sitio o los sitios sospechosos para confirmación histopatológica.

La técnica que se utilizó para la realización de la anoscopia de alta resolución fue la siguiente:

Previa firma del consentimiento informado y con paciente en posición de navaja sevillana, se realizó tacto rectal para dilatación del ano, se introdujo anoscopio y se revisó el conducto anal en búsqueda de lesiones macroscópicas; se aplicó ácido acético al 3 % con un hisopo y se retiró el anoscopio. Se dejó el hisopo en contacto con las paredes el conducto anal por un minuto. Se introdujo nuevamente el anoscopio y se realizó la observación del conducto anal con microscopio de alta resolución. En los casos que se consideró necesario (criterio del colposcopista) se aplicó lugol como doble contraste (prueba de Schilling) para detectar las lesiones sospechosas.

En las lesiones que resultaron dudosas para VPH o NIA, se tomaron biopsias incisionales en los sitios sospechosos.

Previo al procedimiento los pacientes acudieron con preparación intestinal a base de enemas de fosfato. No se dio ninguna profilaxis antibiótica y el procedimiento se realizó sin anestesia. A los pacientes que no contaban con prueba de HIV se les solicitó para su identificación. Posteriormente, se recabaron los resultados histopatológicos y se compararon con los obtenidos mediante la anoscopia de alta resolución y la citología anal.

XV. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó citología anal y anoscopia de alta resolución a los 44 pacientes que acudieron a consulta con antecedente de relaciones sexuales anorreceptivas, del 1º de junio al 31 de julio del 2007.

XVI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central para la descripción de las características demográficas y de la incidencia NIA y VPH en la población estudiada.

La diferencia en la incidencia de NIA y VPH entre los grupos HIV + y HIV - se evaluó mediante la utilización del programa Epidat 3.1 para comparación de proporciones.

XVII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que el presente estudio representó un riesgo hipotético de complicaciones principalmente al momento de tomar la biopsia, el paciente firmó un consentimiento informado para poder ingresar al protocolo de estudio.

XVIII. RESULTADOS

Del 1 de junio al 31 de julio del 2007, se realizó citología anal y anoscopia de alta definición a los 44 pacientes consecutivos que acudieron a consulta en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, que tenían el antecedente de relaciones sexuales anorreceptivas. A los pacientes que no contaban con prueba de HIV se les solicitó para su identificación.

De los 44 pacientes, 40 (90.9%) correspondieron al género masculino y 4 (9.1%) al femenino (Gráfico 1). El rango de edad fue de 18 a 62 años, con una media de 31 (Gráfico 2).

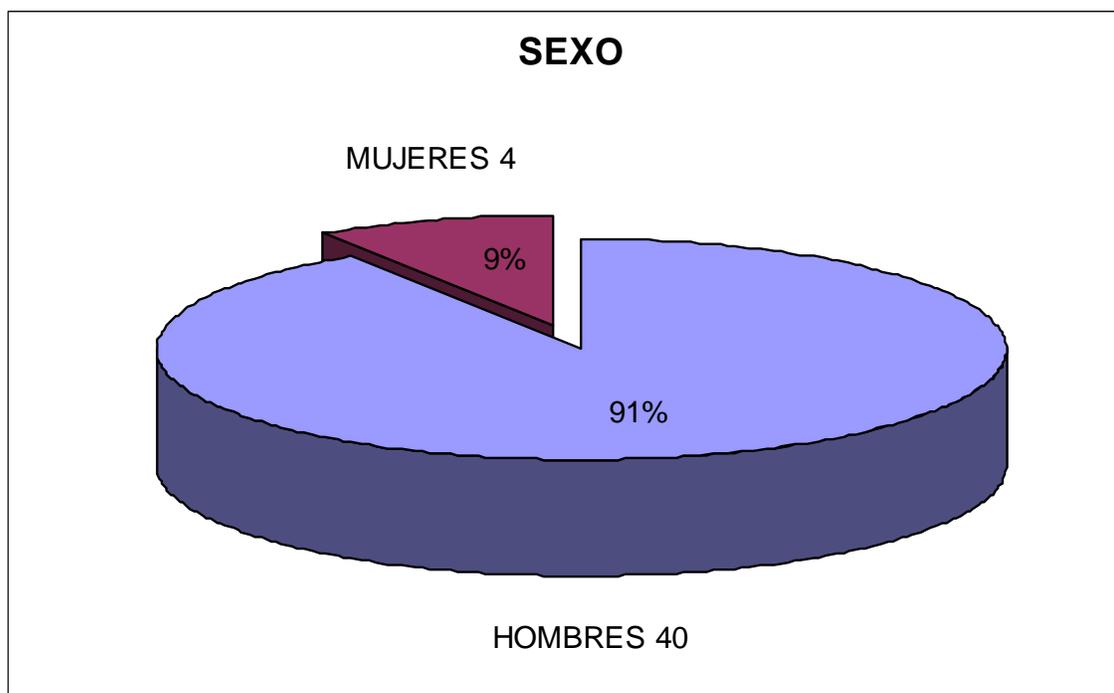


Gráfico 1.- Distribución por género.

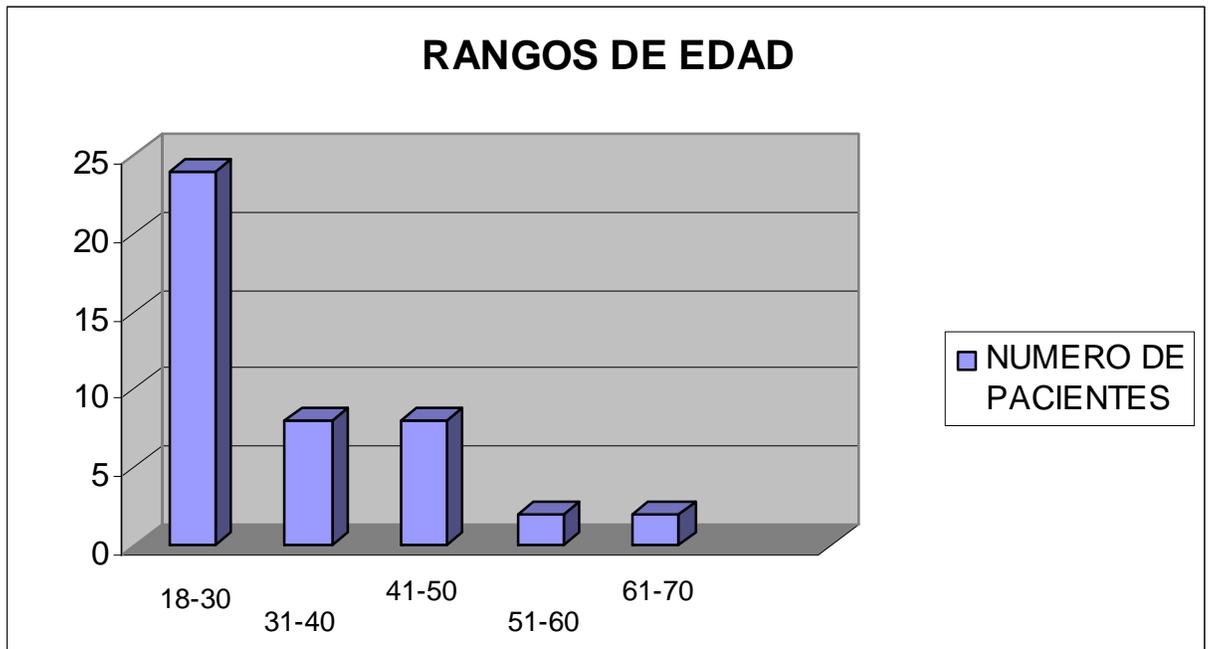


Gráfico 2.- Rango de edad.

De acuerdo con los resultados obtenidos por medio de la citología anal, de los 44 pacientes, 23 (52%) fueron catalogados con lesión intraepitelial de bajo grado, 0 (0%) con lesión intraepitelial de alto grado y 21 (28%) solamente presentaron alteraciones inflamatorias (gráfico 3) (Tabla 1).

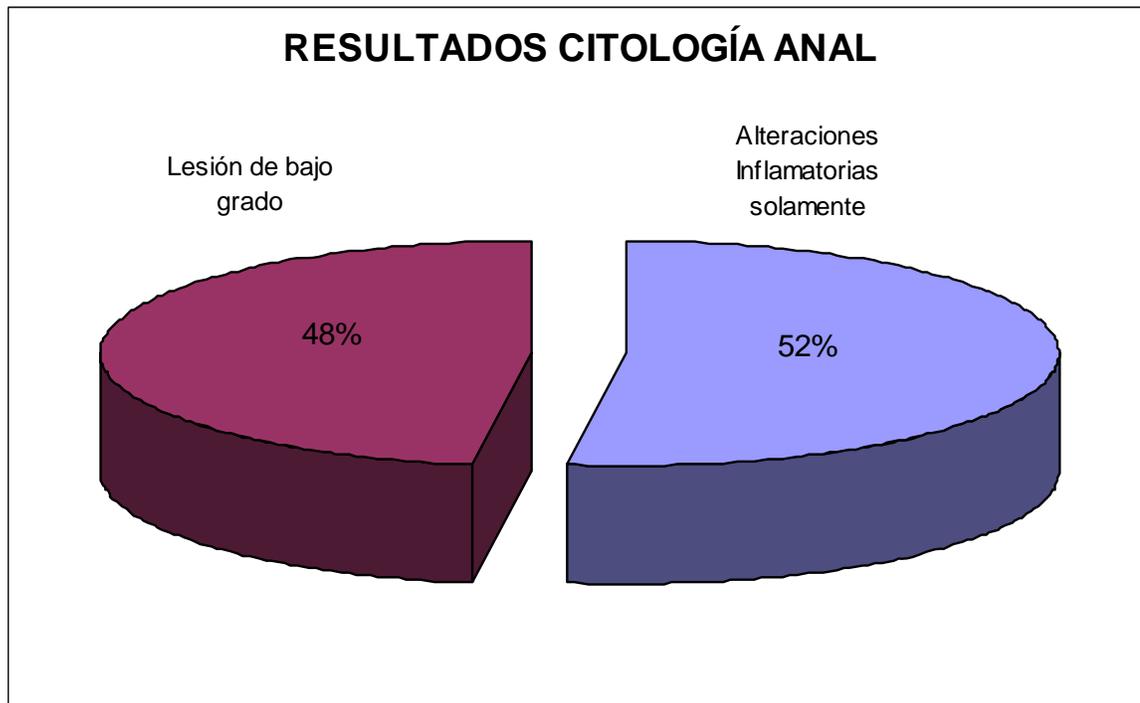


Gráfico 3.- Resultado de citología anal.

Al evaluar los resultados obtenidos de la apreciación del colposcopista, de los 44 pacientes, 42 (95%) fueron catalogados con lesión intraepitelial de bajo grado, y dos (5%) con lesión intraepitelial de alto grado (Gráfico 4) (Tabla 1).

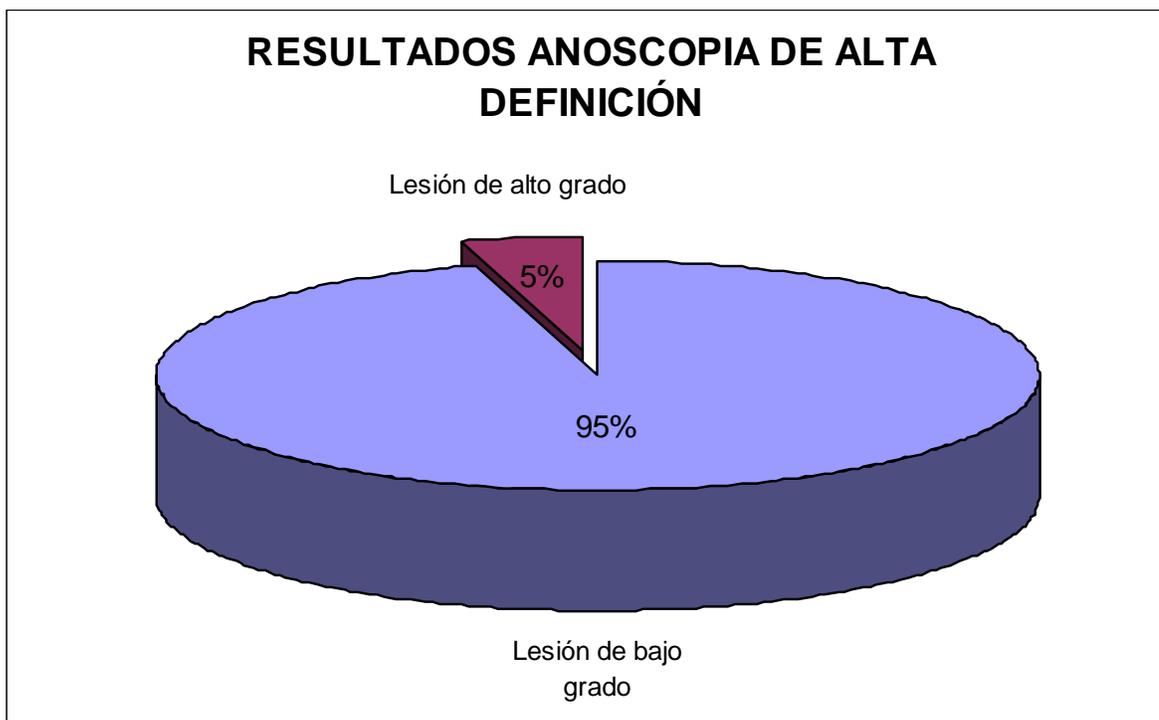


Gráfico 4.- Resultado de la anoscopia de alta resolución.

Cuando se evaluaron los resultados obtenidos por medio de la biopsia, de los 44 pacientes, 26 (59%) fueron catalogados con lesión intraepitelial de bajo grado; en cuatro (9%), con lesión intraepitelial de alto grado y en 14 (32%), con alteraciones inflamatorias (Gráfico 5) (Tabla 1).

Si se comparan los resultados obtenidos entre la biopsia y la citología, se observó que no se alcanzó diferencia estadísticamente significativa entre los resultados. La lesión de BG (p 0.667), lesión de AG (p 0.124) y alteraciones inflamatorias (p 0.191) lo que sugiere que la citología puede ser un buen método de detección oportuna (Tabla 2).

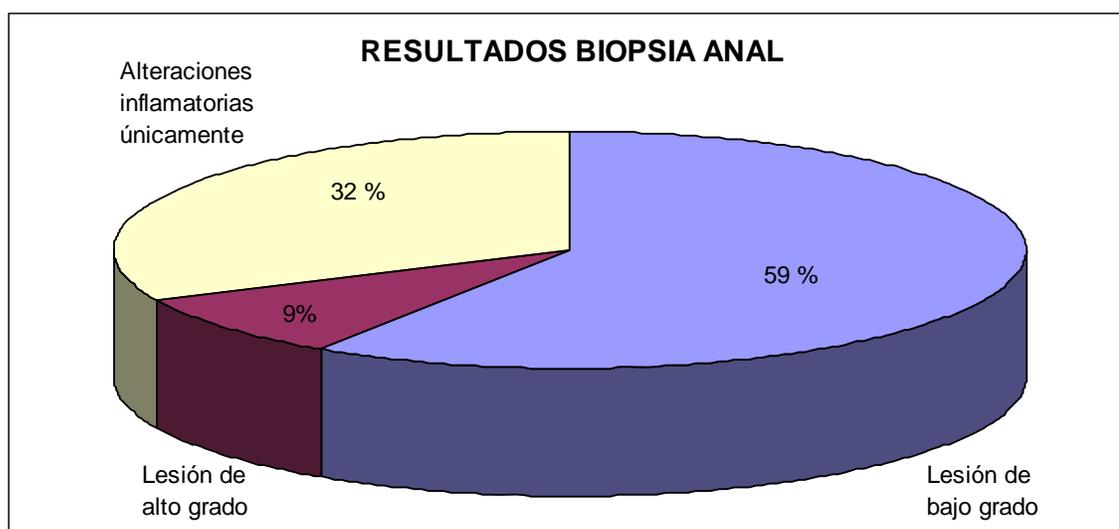


Gráfico 5.- Resultados de la biopsia anal.

ESTUDIO	LESIÓN DE BAJO GRADO	LESION DE ALTO GRADO	ALTERACIONES INFLAMATORIAS
Citología Anal	23 (52%)	0 (0%)	21 (48%)
Anoscopia Alta Definición	42 (95.5%)	2 (4.5%)	0 (0%)
Biopsia Conducto Anal	26 (59%)	4 (9%)	14 (32%)

TABLA 1.- Resultados de procedimientos realizados.

VARIABLES	CITOLOGÍA	BIOPSIA	VALOR DE P
Lesión de Bajo Grado	23 (52%)	26 (59%)	0.667
Lesión de Alto Grado	0 (0%)	4 (9%)	0.124
Alteraciones Inflammatorias	21 (48%)	14 (32%)	0.191

TABLA 2.- Comparación entre citología y biopsia.

En lo que se refiere al estado inmunológico, de los 44 pacientes, 10 (23%) fueron HIV + y 34 (77%) HIV - (Gráfico 6).

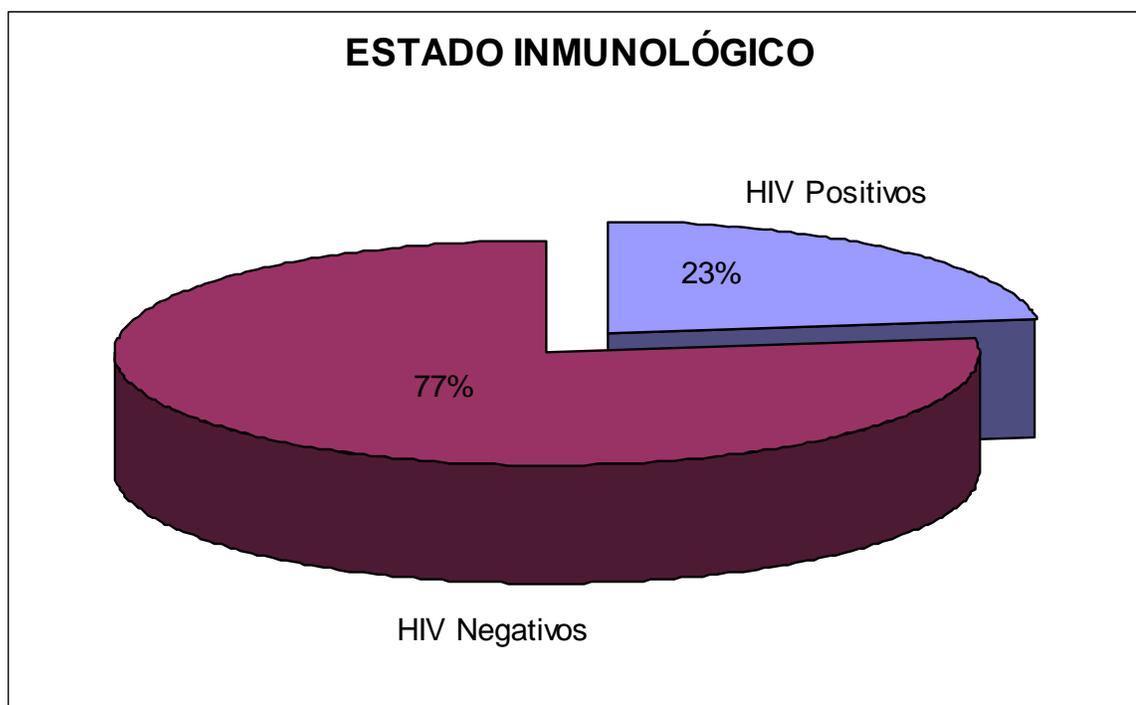


Gráfico 6.- Estado inmunológico.

La ocupación más frecuente fue desempleado y estudiante. El estado civil más común fue soltero, los datos demográficos completos de los pacientes se pueden ver en la Tabla 3.

EDO. CIVIL		OCUPACIÓN	
Solteros	32	Desempleado	8
Casados	10	Estudiante	8
Divorciados	4	Empleado	6
Unión libre	2	Comerciante	6
Viudos	4	Estilista	5
		Taxista	4
		Hogar	3
		Profesor	2
		Chef	1
		Campesino	1

TABLA 3.- Características demográficas.

Se identificó que en el grupo de pacientes HIV + se encontraron todos los pacientes detectados con lesiones de alto grado (4 de 4) y ninguno en el grupo de HIV - (valor de p 0.0012). Las lesiones de bajo grado se encontraron en 22 de 26 pacientes (85%); las alteraciones inflamatorias fueron en 12 de 14 (86%) y se presentaron más frecuentemente en el grupo de pacientes HIV -, aunque no alcanzaron diferencia estadísticamente significativa (valor de p 0.30 y 0.59 respectivamente) (Tabla 4).

RESULTADO DE BIOPSIA	HIV POSITIVOS	HIV NEGATIVOS	VALOR DE P
Lesiones de Bajo Grado	n=10 4	n=34 22	0.30
Lesiones de Alto Grado	4	0	0.0012
Inflamación	2	12	0.59

TABLA 4.- Resultados en pacientes HIV + y -.

La incidencia global de NIA fue de 68%; de ellas, 59% correspondieron a lesiones intraepiteliales de bajo grado y 9% de alto grado. El 32% de las biopsias se reportaron como alteraciones inflamatorias (Gráfico 5).

La incidencia global del VPH fue de 68% (Gráfico 7).

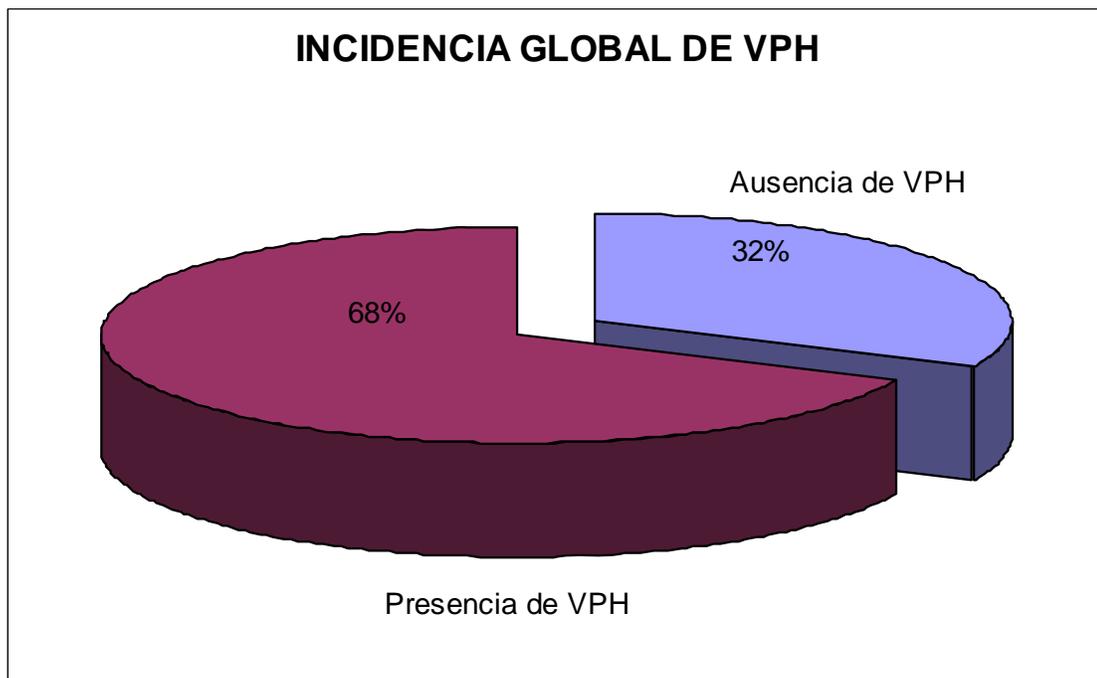


Gráfico 7.- Incidencia de VPH.

XIX. DISCUSIÓN

El carcinoma escamoso del ano es una entidad poco frecuente; sin embargo, en fechas recientes se ha reportado un aumento, sobre todo en la población de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y en enfermos inmunocomprometidos, entre los que destacan los pacientes HIV +.

Se cree que el virus del papiloma humano juega un papel primordial en el incremento de esta enfermedad, sobre todo cuando el paciente es portador de los tipos oncogénicos del virus del VPH 16 y 18,

La enfermedad preinvasiva, descrita recientemente como neoplasia intraepitelial anal (NIA), es precursora del carcinoma escamoso del ano y comparte muchas características con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Ambos crecen en la zona metaplásica inmadura de transformación, en la unión del epitelio escamoso con el columnar y, como ya se mencionó, son precursoras del carcinoma escamoso anal y cervical respectivamente. Debido a estas similitudes, y al aumento progresivo del carcinoma escamoso anal, se han empleado técnicas similares de detección de entidades premalignas en el conducto anal y en la piel perianal como las empleadas en el cáncer cérvico-uterino.

En este estudio se utilizó citología anal, anoscopia de alta definición y biopsia de las lesiones sospechosas para su corroboración histopatológica, en los pacientes que acudieron a consulta externa de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología

del Hospital General de México del 1 de junio al 31 de julio del 2007 y que tenían antecedente de relaciones sexuales anorreceptivas.

Se encontró una incidencia global del VPH de 68%, que es similar a lo reportado en otras series, que varían entre 40 y 70%.^{3,13}

Cuando se comparan los resultados de la biopsia con los de la citología anal, se observa que no hay diferencia estadísticamente significativa entre las lesiones de bajo grado (p 0.667), las de alto grado (p 0.124) y las alteraciones inflamatorias (p 0.191). La citología es un buen método de detección oportuna ya que es eficaz para la identificación de este tipo de patología, es muy barato y de fácil acceso para la población (Tabla 2). Sin embargo, cuando se comparan los resultados de la biopsia con los de la anoscopia de alta definición, se pueden observar diferencias estadísticamente significativas para la lesión de bajo grado (p 0.001) y las alteraciones inflamatorias (p 0.0002). Se conoce que el resultado de la anoscopia de alta definición es dado por la apreciación del médico que realiza el estudio, por lo que es operador dependiente. Para la realización de la anoscopia, contamos con el apoyo de la Unidad de Colposcopia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México. Si tomamos en cuenta que los médicos de ese Servicio no están acostumbrados a valorar el conducto anal, y que los coloproctólogos están poco familiarizados con el equipo, ésta sería la razón de la disparidad con los informes obtenidos en la anoscopia vs resultados de las biopsias. Es importante señalar que las lesiones de alto grado son las que más se han relacionado con la progresión hacia carcinoma epidermoide; por lo tanto, son las que requieren tratamiento. En este estudio no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas al ser comparada con la biopsia ($p = 0.67$), por lo que la anoscopia de alta definición es útil y debe realizarse a todos los pacientes que se identifiquen con lesiones de bajo o alto grado para toma de biopsia de lesiones sospechosas.

Debido a la gran incidencia de VPH en los pacientes con relaciones anorreceptivas, tomando en cuenta que la gran mayoría son hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (40 de 44 pacientes 90.9% fueron del sexo masculino), y que gran número de ellos cuenta con alteraciones de la inmunidad (presencia de VIH 23%), se sugiere seguir un esquema de detección para lesiones premalignas en el conducto anal y la piel perianal, en los pacientes que tengan relaciones sexuales anorreceptivas.

Se realizará detección anual en los pacientes HIV + y cada 2 ó 3 años en los pacientes HIV -, esquema recomendado por la Asociación Americana de Cirujanos del Colon y Recto (por sus siglas en inglés ASCRS).

Se sugiere realizar la detección mediante la toma de citología anal, y en caso de resultar + para lesiones de bajo o alto grado, continuar con anoscopia de alta definición y biopsia de las lesiones sospechosas. En caso de corroborar presencia de lesión de alto grado, el paciente deberá ser sometido a alguna de las diversas formas de tratamiento y continuar con el monitoreo a los 3 meses; en caso de ser negativo, continuar con la detección anual y si es positivo realizar nuevo tratamiento de la lesión.

XX. CONCLUSIONES

La citología anal y la anoscopia de alta definición con toma de biopsia son métodos útiles para la detección de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado en los pacientes HIV + y - que practican relaciones sexuales anorreceptivas.

La incidencia de VPH en los pacientes HIV + y - con relaciones sexuales anorreceptivas en la población que acude a consulta en la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México es alta (68%) y se relaciona con presencia de lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, principalmente en los pacientes HIV +.

Este estudio sugiere que la búsqueda de lesiones de bajo y alto grado en el conducto anal y la piel perianal en forma rutinaria en los pacientes con relaciones sexuales anorreceptivas HIV + y -, detecta a los pacientes con riesgo de sufrir transformación maligna, por lo que podría disminuir la incidencia del carcinoma escamoso anal.

XXI. ANEXO 1***HOJA DE CAPTACIÓN DE DATOS*****“INCIDENCIA DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIA ANAL (NIA)
EN PACIENTES ANORECEPTIVOS Y SU RELACIÓN CON EL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)”.**

Expediente:

H.C:

Nombre:

Edad:

Sexo:

Edo. Civil:

Ocupación:

Luga de Nac:

Lugar de residencia:

Teléfono:

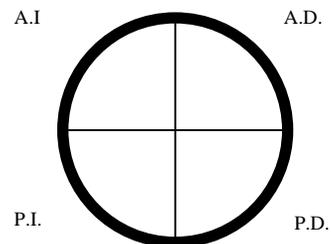
HIV Positivo

HIV Negativo

Reporte de Citología:

No:

Anoscopia A.D:



Reporte Histopatológico:

No:

XXII. ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN DE INGRESO AL PROTOCOLO; “INCIDENCIA DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL ANAL (NIA) EN PACIENTES ANORECEPTIVOS Y SU RELACIÓN CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).”

Lugar y fecha _____ No. De expediente _____
 Nombre del paciente _____ Edad _____
 Nombre del familiar responsable _____
 Identificado con _____
 Representante legal _____
 Identificado con _____

Por medio de la presente manifiesto haber sido informado (a) sobre el tipo de procedimiento que se realizará en mi persona, de sus beneficios, riesgos y complicaciones, y autorizo al personal de salud de este Hospital para efectuar anoscopia de alta definición y toma de biopsia en caso de ser necesario, así como para la atención de contingencias y/o urgencias, lo antes fundamentado en la Norma Oficial Mexicana NOM – 168 – SSAI – 1998 del expediente clínico.

 Nombre y firma del paciente

 Nombre y firma del Médico
 Tratante.

 Nombre y firma del fam. responsable

 Nombre y firma represen-
 tante legal

 Nombre y firma del testigo
 que se identifica con:

 Nombre y firma del testigo
 que se identifica con:

XXIII. ANEXO 3

Foto 1.- Imagen en la que se observa la línea de transformación anorrectal. Por arriba de ella epitelio columnar y por debajo de ella epitelio escamoso.



Foto 2.- Imagen en la que se observa lesión sospechosa de infección por VPH.

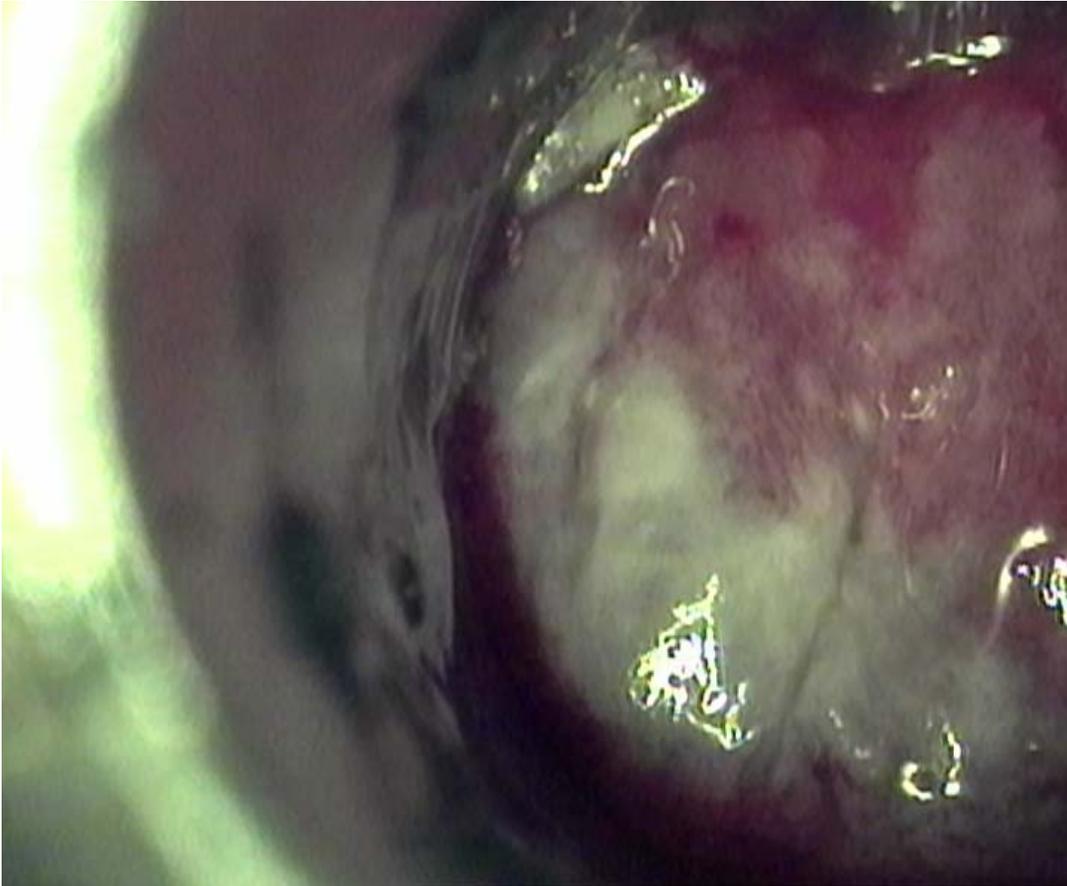


Foto 3.- Foto que evidencia lesión sospechosa de Lesión Intraepitelial de bajo grado, que se utilizó filtro para resaltar la lesión.

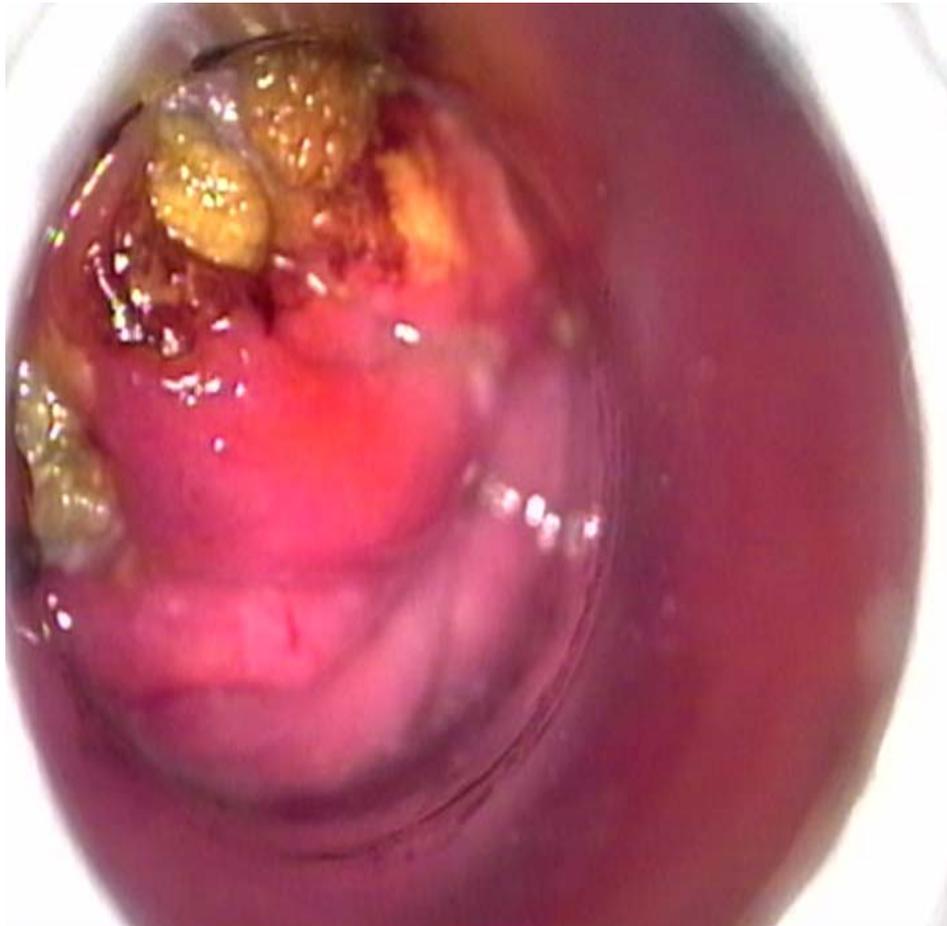


Foto 4.- Imagen que presenta lesiones condilomatosas del conducto anal que se les aplico lugol (Prueba de Schiling). Las lesiones se tornan de color mostaza.

XXIV. BIBLIOGRAFÍA

1. George J, Chang MD, Berry M, et al. Surgical treatment of High-Grade anal Squamous Intraepitelial Lesions. *DCR*2002;45:453–8.
2. Stephen E, Goldstone MD, Kawalek MD. Infrared coagulator: A Useful Toll for Treating Anal Aquamous Intraepitelial Lesions. *DCR*2005;48:(5)1042–54.
3. Abbasakoor F, Boulous PB. Anal Intraepitelial Neoplasia. *British Journal of surgery* 2005;92:277-90.
4. Charúa GL, Tabanino M, Avendaño O. Et.al. Recurrencia Temprana del Condiloma Acuminado Despues de Condilectomía. *Rev.Med. Hospital General Mèxico* 2004;67(3)140-5.
5. Charúa GL. Opciones en la Atención Integral del Condiloma Acuminado. *Monografía* 2055:1-16.
6. Scholefield JH, Castle MT, Watson FS. Malignant Transformation of High-Grade anal Intraepitelial Neoplasia. *BJS*2005;92:1133-6.
7. Maggard MA, Beanes SR, Ko KY. Anal Canal Cancer: a Population-based reappraisal. *DCR*2003;46:1517-24.
8. Solomon D, Davey D, Kurman R. Et.al. The 2002 Bethesda system: Terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*.2002;287(16):2114-29.

9. Robert L, Steven J, David M. Clinical Presentation of minimal invasive and In Situ Squamous Cell Carcinoma of the Anus in Homosexual Men. *Clin Infectious Diseases*1995;21:603-7.
10. Lacobuzio C, Montgomery E. Et.al. Gastrointestinal and liver pathology. *Ed. Elsevier*.2005.cap 24.
11. Manjeet C, Edward R, Juliana P. Squamous-cell Crcinoma of the anus in HIV-Positive Patients. *Colon and Rectum*1994;37:861-5.
12. Matthew A, Andrew, Ian G. Cancer of the Anal Canal. *Lancet Oncol* 2004;5:149-57.
13. Bean S, Eltoum I, Horton D. et.al. Inmunohistochemical expression of 16 and Ki-67, correlates with degree of anal intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol*.2007;31:555-61.
14. Pits M, Fox C, Willis J. What do gay man know about papillomavirus?. *Sexually Transmited Diseases*2007;34:(3)170-3.
15. Klenke B, Palefsky J. Anal Cancer: an HIV associated cancer. *Hematol Oncol Clin N Am*.2003;17:859-72.
16. Wolf B, Fleshman J, Beck D. et.al. The ASCRS text book of colon and rectal surgery. *Ed. Springer*.2007. cap.35.
17. Muldrow M, Douglas J. Intraepithelial Neoplasia of tha anogenital area in ten homosexual men HIV Infec *Jour of aq immune*

- deficiency syndromes and human retrovirology* 1997;14(4):415-21.
18. Palefsky J, Holly E, Hogeboom C et.al. *Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology* 1997; 15(5):415-22.
 19. Kaspari M, Gutzmer T, Kaspari E. et.al. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Brit Jour of Derm.*2002;147:757-9.
 20. Susan M, Robert D. Current Theraphy for recurrent and extensive anal Warts. *DCR* 1995;38(10):1101-7.
 21. Ulrike W, Brokmeyer N, Weissenborn S. et.al. Imiquimod Treatment of anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-positive Men. *Arch Dermatol.* 2006;142:1438-44.
 22. Sobhani I, Walker F, Johanet H. et.al. Anal Carcinoma: incidence and effect of cumulative infections. *AIDS* 2044;18:1561-9.
 23. Browse DJ, Baigre RJ, Goldberg PA. Et.al. Radical Excision of multifocal anal intraepithelial neoplasia.*DCR.*2000;43:548-50.
 24. Law S, Franco E. Management of low grade cervical lesions in young women. *Canadian Medical asociation Journal.* 2005;173:771-3.