

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

CIRUGIA DE COLON Y RECTO

**RESULTADOS CON ABLACION POR RADIOFRECUENCIA EN PACIENTES
VIH CON DISPLASIA ANAL DE ALTO GRADO**

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN :

COLOPROCTOLOGÍA

PRESENTA:

DR. IVAN RAMOS CRUZ

ASESOR DE TESIS:

DR. OMAR VERGARA FERNANDEZ

México D.F. Julio 2016



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.

ÍNDICE.

	Página
1. Introducción.....	2
2. Antecedentes.....	3
3. Resultados.....	4
4. Discusión.....	6
5. Conclusiones.....	7
6. Bibliografía.....	7
7. Anexos.....	8
7.1 Anexo 1 Tablas	8
7.2 Anexo 2 Grafica.....	9
7.3 Hoja de recolección de datos.....	10

RESULTADOS CON ABLACION POR RADIOFRECUENCIA EN PACIENTES VIH CON DISPLASIA ANAL DE ALTO GRADO.

1. Introducción.

La incidencia del cáncer anal ha aumentado de frecuencia en los últimos treinta años en Estados Unidos, Europa y Sudamérica. La displasia anal y carcinoma anal están fuertemente asociados con la infección por VPH oncogénico.

La transmisión no se previene completamente con preservativos, ya que el virus se aloja en la base del pene y del escroto. De esta forma, la abstinencia es la única forma segura de prevención. En el tejido infectado, el proceso de replicación del DNA viral se reactiva ocasionando la presencia de proteínas específicas y partículas virales en las capas celulares superiores del epitelio afectado.

Las proteínas E6 y E7 inhiben el control de ciclo celular lo que resulta en un aumento en la proliferación. Además la proteína E6 viral puede unirse al p53, la cual es una proteína de reguladora del ciclo celular. Conforme la infección del virus persiste, el tejido anal puede progresar de una displasia de bajo grado, a una de alto grado y cáncer. Esta progresión de la enfermedad se asocia a una proliferación celular y angiogénesis, con disminución en la apoptosis.

Afortunadamente, los cambios angiogénicos asociados con el desarrollo de una displasia anal intraepitelial de alto grado son visibles con la ayuda de ácido acético y solución de Lugol en una anoscopia de alta resolución. Debido a que no ha sido posible identificar exactamente aquellos casos que progresarán, se recomienda tratar las todas las displasias anales intraepiteliales de alto grado.

La posibilidad de progresión a cáncer se ha reportado hasta del 30% en poblaciones de alto riesgo. Una recomendación antigua eran las resecciones locales con márgenes amplios de 1 cm. Dentro de las complicaciones asociadas se encuentran incontinencia fecal, estenosis anal y recurrencia. La ablación por radiofrecuencia se ha utilizado con éxito para erradicar la displasia generalizada en el esófago distal en pacientes con esófago de Barrett o displasia de células escamosas del esófago. Existen estudios que han demostrado la seguridad y tolerabilidad de la radiofrecuencia en la mucosa anal.

Con el objetivo de erradicar la displasia de toda la mucosa anal, llevamos a cabo un estudio para determinar la seguridad y tolerabilidad de la ablación por radiofrecuencia (ARF). Individuos infectados por VIH con neoplasia intraepitelial anal de alto grado se sometieron a ARF de la mucosa anal.

Se realizó un análisis retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo de los expedientes de pacientes con lesión intraepitelial de alto grado en programa de ablación por radiofrecuencia de enero del 2014 a Septiembre de 2015 del Servicio de Cirugía de colon y recto del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran, y se determinó la morbilidad relacionada y su sobrevida. Se determinó la eficacia del procedimiento, erradicación, resangrado, mortalidad y se relaciono con lo publicado en la literatura médica. Se incluyeron a pacientes del programa de ablación por radiofrecuencia,

y se excluyeron a pacientes que no cumplieron con los requisitos del estudio como son: falta de localización, seguimiento o quienes no quisieron participar.

2. Antecedentes.

La incidencia del cáncer anal ha aumentado de frecuencia en los últimos treinta años en Estados Unidos, Europa y Sudamérica. La displasia anal y carcinoma anal están fuertemente asociados con la infección por VPH oncogénico.

La transmisión no se previene completamente con preservativos, ya que el virus se aloja en la base del pene y del escroto. De esta forma, la abstinencia es la única forma segura de prevención. En el tejido infectado, el proceso de replicación del DNA viral se reactiva ocasionando la presencia de proteínas específicas y partículas virales en las capas celulares superiores del epitelio afectado. Las proteínas E6 y E7 inhiben el control de ciclo celular lo que resulta en un aumento en la proliferación. Además la proteína E6 viral puede unirse al p53, la cual es una proteína de reguladora del ciclo celular.

Conforme la infección del virus persiste, el tejido anal puede progresar de una displasia de bajo grado, a una de alto grado y cáncer. Esta progresión de la enfermedad se asocia a una proliferación celular y angiogénesis, con disminución en la apoptosis. Afortunadamente, los cambios angiogénicos asociados con el desarrollo de una displasia anal intraepitelial de alto grado son visibles con la ayuda de ácido acético y solución de Lugol en una anoscopia de alta resolución. Debido a que no ha sido posible identificar exactamente aquellos casos que progresarán, se recomienda tratar todas las displasias anales intraepiteliales de alto grado.

Una recomendación antigua eran las resecciones locales amplias con márgenes amplios de 1 cm. Dentro de las complicaciones asociadas se encuentran incontinencia fecal, estenosis anal y recurrencia. La ablación por radiofrecuencia (ARF) se ha utilizado con éxito para erradicar la displasia generalizada en el esófago distal en pacientes con esófago de Barrett o displasia de células escamosas del esófago. Existen estudios que han demostrado la seguridad y tolerabilidad de la radiofrecuencia en la mucosa anal.

El carcinoma de ano está aumentando en poblaciones de alto riesgo. La displasia se distribuye a menudo a través de la mucosa anal y las técnicas de ablación focal tienen altas tasas de recurrencia.

Carcinoma anal es una neoplasia poco frecuente en la población general, con una incidencia de 1,7 casos por cada 100.000 personas en los Estados Unidos. La incidencia de carcinoma anal ha aumentado constantemente en las últimas décadas y ha sido impulsado en gran parte por un aumento dramático en ciertas poblaciones de alto riesgo. Algunas poblaciones en riesgo incluyen individuos infectados por el VIH, hombres que tienen sexo con hombres (HSH), los receptores de trasplante, y las mujeres con el virus del papiloma humano (VPH), la infección cervical.

En estas poblaciones, las tasas de incidencia de carcinoma anal oscilan entre 13,4 y 118,3 por cada 100.000 personas. La displasia anal y carcinoma anal están fuertemente asociados con la infección por VPH oncogénico.

La citología anal y anoscopia de alta resolución (HRA) se han utilizado con mayor frecuencia para identificar la etapa de displasia pre-maligno de la enfermedad.

Se pueden utilizar la tinción de ácido acético de la mucosa y la absorción de yodo de Lugol para aumentar la detección de mucosa displásica. Microscópicamente, la enfermedad suele ser generalizada en toda la mucosa anal en personas infectadas con el VIH. Los estudios histopatológicos paralelos a estos hallazgos clínicos con evidencia de infección por VPH y grados variados de displasia en toda la mucosa infectada.

Las técnicas ablativas focales, tales como ácido tricloroacético tópico o fotocoagulación infrarroja, pueden tratar con éxito la displasia focal de alto grado, pero las tasas de recurrencia son elevadas. Las recurrencias son comunes, aunque los informes sugieren que ocurren en sitios distintos del tratamiento original.

Teniendo en cuenta el desarrollo de lesiones metacrónicas, la identificación de técnicas que erradiquen la infección por el VPH y la displasia a lo largo de toda la mucosa anal durante una sesión de tratamiento individual (o limitada) puede reducir la enfermedad recurrente. Para este fin, imiquimod tópico, un modulador inmunológico, o 5-fluorouracilo tópico se han utilizado para tratar la displasia. Sin embargo, los resultados han sido variables.

La ablación por radiofrecuencia (ARF) se ha utilizado con éxito para erradicar la displasia generalizada en el esófago distal en pacientes con esófago de Barrett o displasia de células escamosas del esófago. Como paso previo a la evaluación del uso de la ARF para tratar la mucosa anal displásica, se realizó un ensayo para determinar la seguridad y la tolerabilidad de la ARF de la mucosa anal.

Se evaluará la tasa de erradicación de la displasia anal intraepitelial de alto grado en pacientes VIH. Se incluirán pacientes VIH de las consultas de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", a los que se le haya detectado displasia anal intraepitelial por técnica de citología anal. Los pacientes serán sometidos a ablación por radiofrecuencia en quirófano.

La respuesta se valorará por medio de anoscopias de alta resolución o mapeo anal a los 3, 6 y 12 meses del procedimiento.

3. Resultados.

Se realizó un análisis retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo de los expedientes de pacientes con neoplasia intraepitelial de alto grado en programa de ablación por radiofrecuencia de enero del 2014 a Septiembre de 2015 del Servicio de Cirugía de colon y recto del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; con el objetivo de erradicar o disminuir la progresión de la neoplasia intraepitelial anal de alto para determinar la seguridad y tolerabilidad de la ablación por radiofrecuencia en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana.

En la tabla 1 se muestra nuestra población estudiada que consta de 12 pacientes con virus de inmunodeficiencia adquirida, el 100% son del sexo masculino, con edad media de 35

años con un rango de 20 a 67 años. De nuestros pacientes los 12 (100%) contaban con diagnóstico por citología anal de displasia anal de alto grado asociada a virus de papiloma humano.

Encontramos la presencia de condilomas anales 10 pacientes (80%), de los cuales abarcan el 25% de la circunferencia anal, de ellos solo 3 (20%) fueron tratados con imiquimod 5% por 3 meses con recurrencia de condilomas en un paciente; y tratados con infrarrojo 2 pacientes (15%).

En la tabla 2 podemos observar que del 100% de pacientes con VIH solo 2 pacientes (15%) tenían CD4 menor de 200 y la mayoría es decir 10 pacientes (85%) contaban con CD4 mayores a 200; con CD4 Nadir que oscilo desde 33 el mas bajo hasta 390 el mas elevado. Correspondiendo una carga viral al momento del diagnóstico de menos de 40 copias en 8 pacientes (70%) lo cual significa que estaban indetectables en ese momento, y mayor de 40 copias solo en 4 pacientes (30%).

Todos los pacientes se encontraban en tratamiento medico con diferentes medicamentos para VIH al momento de realizar el procedimiento. Se verifico que estuvieran con CD4 por arriba de 200.

El rango de evolución de VIH en nuestros pacientes fue amplio desde 1 año de evolución con diagnóstico de VIH hasta 25 años de diagnóstico. Los factores de riesgo como sexo anoreceptivo sin preservativo se encontraron en 8 pacientes (70%), y en 4 pacientes (30%) con preservativo. De los 8 pacientes que no usaban preservativo se observo en 5 de ellos historia de enfermedades de transmisión sexual como sífilis, herpes genital, linfogranuloma venéreo, molusco contagioso. Ningún paciente presento enfermedad autoinmune tampoco aplicación de esteroides. Se encontró historia de múltiples parejas sexuales (mas de dos) en 10 pacientes (90%).

Se llevo a cabo procedimiento de ablación por radiofrecuencia en todos los pacientes ya descritos y programados en sala de quirófano bajo sedación y anestesia regional por anesthesiólogo, se coloco en posición de navaja sevillana, tracción glútea con cintas adhesivas, se realizo antisepsia de la región perianal con isodine. Se realizo anoscopia con anoscopio Jackson Pratz y se aplica sonda de radiofrecuencia en región perianal realizando ablación con 12 Joules en todos los cuadrantes de la circunferencia anal con un promedio de 35 ciclos de aplicación en total.

En pacientes con condilomas anales se retiraron los condilomas con electro fulguración previo a la aplicación de ablación por radiofrecuencia. Se verifico hemostasia y se coloco gasa interglútea la cual se retiro al día siguiente. Se egreso al paciente al día siguiente sin complicaciones aparentes.

Sin embargo se presentaron 3 pacientes con complicaciones (Tabla 3) de las cuales una fue rectorragia leve, proctitis y un absceso a las cuales se les dio manejo especifico y remitieron sin mayor problema.

En el postoperatorio los pacientes presentaron escaso dolor con una referencia a la escala visual análoga desde 3 hasta 8 donde mas de un 70% refirió EVA menor a 5 con promedio de 3 por un lapso de tiempo de 5 días. La cicatrización se llevo a cabo en la primera semana del postoperatorio en 9 pacientes (80%), y en mas de una semana en 3 pacientes (20%).

En el primer mapeo anal (Grafica 1) al momento del diagnostico se encontraban todos los pacientes con neoplasia intraepitelial de alto grado.

Posterior a la aplicación de ablación por radiofrecuencia se observo en el primer mapeo de seguimiento a los 3 meses una remisión de la neoplasia intraepitelial anal de alto grado de 100% a 30% encontrando solamente 4 pacientes con persistencia de neoplasia intraepitelial anal de alto grado y 5 cambiaron a neoplasia intraepitelial anal de bajo grado y 3 pacientes reportaron inflamación inespecífica.

En el segundo mapeo a los 6 meses se encontró persistencia de neoplasia intraepitelial anal de alto grado en 2 pacientes, posteriormente en el 3er mapeo anal solo acudió un paciente a quien se le encontró neoplasia intraepitelial anal de bajo grado por lo que se le dará seguimiento con citología anal cada año.

4. Discusión.

La displasia anal y carcinoma anal están fuertemente asociados con la infección por VPH oncogénico. El tejido anal puede progresar de una displasia de bajo grado a una de alto grado y cáncer.

Debido a que no ha sido posible identificar exactamente aquellos casos que progresarán, se recomienda tratar las todas las displasias anales intraepiteliales de alto grado.

Una recomendación antigua eran las resecciones locales amplias con márgenes amplios de 1 cm.

Las complicaciones presentadas se manejaron adecuadamente y fueron menores comparadas a una resección local amplia. No se presento ningún caso de estenosis anal secundario a la ablación por radiofrecuencia.

La ablación por radiofrecuencia (ARF) se ha utilizado con éxito para erradicar la displasia generalizada en el esófago distal en pacientes con esófago de Barrett o displasia de células escamosas del esófago. Existen estudios que han demostrado la seguridad y tolerabilidad de la radiofrecuencia en la mucosa anal

Por otro lado, son pocos los centros en nuestro país que llevan a cabo este procedimiento, y reportar casuística siempre permite el análisis del trabajo para optimizar los resultados, y contribuir al conocimiento general.

5. Conclusiones.

El tratamiento con ablación por radiofrecuencia es el tratamiento de elección en neoplasia intraepitelial de alto grado ya que determina cambios en el epitelio y erradicación de la enfermedad así como cambios en la sobrevida de los pacientes.

Dado que los pacientes que se sometieron a ablación por radiofrecuencia presentaron índices de recurrencia mas bajos comparados con otros tratamientos, nosotros creemos que se debe realizar un estudio con mas pacientes para evaluar la efectividad del tratamiento y así poder normar un tratamiento estándar para estos pacientes dado que en este momento no se cuenta con ello.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Phase I study demonstrates safety and tolerability of radiofrequency ablation (RFA) of the anal mucosa.
 - A. George Smulian, Diana M. Moore, Jaime C. Robertson, and Stephen M. Kralovic. HIV Clin Trials 2014; 15 (1):36-44 Land Publishers, Inc.
2. A trial of radiofrequency ablation for anal intraepithelial neoplasia using the HALO ablation system (AIN).
Clinical trials.gov june 2016

7. Anexos.

Anexo 1. TABLAS

TABLA 1.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	
CARACTERÍSTICAS	N= 12
EDAD MEDIA Y RANGO	35, (20-67)
SEXO MASCULINO N, (%)	12, (100)
DIAGNOSTICO	
NIA AG	12, (100)
CONDILOMATOSIS	
<25%	10, (80)
25-50%	0, (0)
51-100%	0, (0)
TRATAMIENTO PREVIO	
INFRARROJO	2, (15)
ALDARA	3, (20)

TABLA 2.

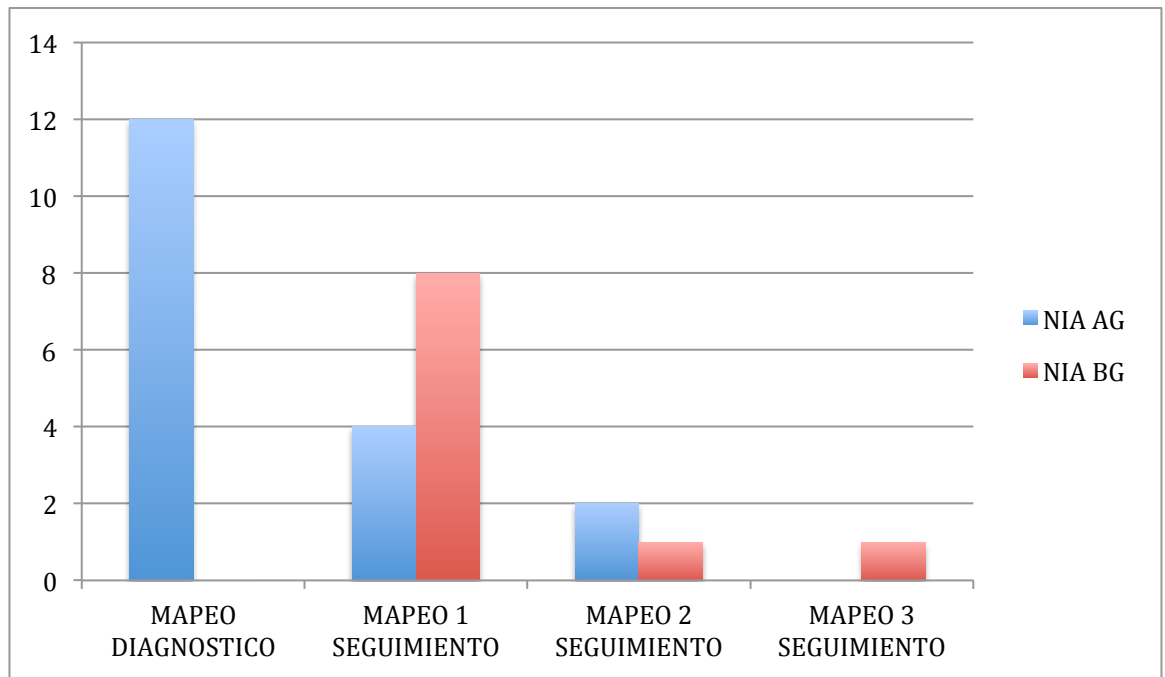
HISTORIA DE VIH	12, (100)
CD4 AL DIAGNOSTICO	
< 200	2, (15)
> 200	10, (85)
CD4 NADIR	
CARGA VIRAL AL DIAGNOSTICO	
< 40	8, (70)
> 40	4, (30)

TABLA 3

RESULTADOS POSTOPERATORIOS	
COMPLICACIONES	3, (20)
EVA DOLOR	PROMEDIO (RANGO)
< 6	8,(0-10)
>6	4(0-10)
TIEMPO CICATRIZACIÓN	
<1 SEMANA	9, (80)
>1 SEMANAS	3, (20)

Anexo 2. GRAFICA

GRAFICA 1.



Anexo 3. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

Nombre del paciente. _____

Sexo: 1(masculino), 2 (femenino). _____

Edad: (años). _____

Expediente hospitalario: _____

Teléfono: _____

Vivo (1), Falleció (2), Se ignora (3) _____

Causa de muerte: Hemorragia (1), Infecciosas (2), Otras causas (3), No aplica (4): _____

Cuadrante con neoplasia de alto grado: Anterior (1), Posterior (2), Lateral izquierdo (3), Lateral derecho (4): _____

Sesiones: Una (1), dos (2), 3 o mas (3): _____

Erradicación: Si (1) _____ No (2) _____

Complicaciones: Quemaduras (1), Perforación (2), Otras (3), NO hubo complicaciones (4): _____