



11212
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

16
2ej

INFECCIONES POR PAPILOMAVIRUS EN PENE.
(ESTUDIO CLINICO, CITOLOGICO E HISTOLOGICO)

TESIS DE POST - GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A :

Dra. Ruth Vázquez Román

Jefe del Servicio:
Dr. Amado Saúl Cano

Tutores de Tesis: *Carrasco*
Dr. Eugenio Carrasco G.
Dra. Patricia Alonso de Ruiz

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

I.	RESUMEN	1
II.	INTRODUCCION	2-3
	A.- ANTECEDENTES	4-41
	B.- OBJETIVOS	42
	C.- HIPOTESIS	43-44
	D.- JUSTIFICACION	45
III.	MATERIAL Y METODO.	46-47
IV.	RESULTADOS	48-55
V.	DISCUSION	56-58
VI.	CONCLUSIONES	59-61
VII.	ANEXOS	62-80
VIII.	BIBLIOGRAFIA	81-88

RESUMEN

Las infecciones en el tracto genital del virus del papiloma humano recientemente han tenido gran importancia, debido a que algunos tipos de ellos están relacionados con displasias y cancer genital más frecuentemente en mujeres que en hombres. El hombre actúa principalmente como portador y presenta lesiones genitales que en su mayoría no son visibles, sólo se han detectado porque existe el antecedente de infección genital viral en su pareja sexual y a él se le ha sometido a revisión aplicando en sus genitales ácido acético y amplificación con lupa, colposcopio u otro instrumento, ésto ha permitido identificar lesiones manifestadas como zonas de blanqueamiento provocadas por el virus.

En este trabajo se realizó un estudio en 50 hombres en los cuales sus parejas sexuales tenían el antecedente de infección viral genital con previa aplicación de ácido acético y visualización con lupa, los resultados obtenidos fueron: En el 64% de los hombres se identificaron lesiones genitales posteriores a la aplicación del ácido acético. Se efectuaron citologías uretrales y biopsias en la piel de las lesiones para identificar los cambios virales en el epitelio. Las citologías uretrales positivas fueron de 51% y las biopsias en un 86% fueron positivas.

INTRODUCCION

Recientemente se le ha dado gran importancia a las infecciones provocadas por el virus del papiloma humano, como uno de los principales factores probabilísticos que influyen en el desarrollo de la - carcinogénesis genital entre las parejas sexuales.

Las lesiones de la piel y de las mucosas provocadas por la infección del virus del papiloma humano pueden ser visibles o no a simple vista por lo que algunos autores les han llamado lesiones subclínicas; estas lesiones sólo se ponen en evidencia mediante la amplificación instrumentada o con lupa previa aplicación de ácido acético - en genitales externos, este virus produce cambios en el proceso de - queratinización de la uretra, glánde y pene que pueden ser observados también en citologías uretrales y biopsias de piel.

En estas lesiones de piel y mucosas, se han demostrado principalmente los tipos de virus del papiloma humano: 16,18,31,33,39.

Algunos tipos de virus son potencialmente oncogénicos en cér-vix uterino y en genitales externos, por tanto, el hombre portador - juega un papel importante en la epidemiología del cáncer genital en - la mujer, por lo que la detección y el tratamiento de la infección - genital por el virus del papiloma humano en el tracto genital - - -

másculino tiene gran importancia para la prevención del cáncer de --
cérvix en la mujer y con menos frecuencia el del pene en el hombre.

El objetivo de este trabajo, es conocer con que frecuencia se relacionan las infecciones del virus del papiloma humano entre las -
parejas sexuales; e identificar el tipo morfológico de las lesiones en el pene del hombre, pareja sexual de la mujer en la que se detec
tó previamente una infección viral en cérvix por colposcopia, cito-
logía y biopsia cervical. Otra finalidad es valorar la importancia-
de la técnica de la aplicación del ácido acético, así como la reali-
zación de citología uretral y biopsia de piel de las lesiones e - -
identificar los cambios citológicos e histopatológicos que produce
el virus del papiloma humano.

Se realizó este estudio en 50 hombres enviados del servicio de
Oncología del Hospital General de México, parejas activas sexuales -
de mujeres con infección cervical del virus del papiloma humano, de
marzo de 1990 a febrero de 1991.

ANTECEDENTES

DEFINICION Y CLASIFICACION DE VIRUS

Los virus se consideran agentes infecciosos potencialmente patógenos que están constituidos por ácido ribonucleico (RNA) ó ácido-desoxirribonucleico (DNA) y que carecen de sistemas metabólicos enzimáticos. (1)

La siguiente lista de familias que contienen virus humanos y - animales es la usada actualmente por el Comité Internacional de taxonomía viral y la clasificación se basa en: tipo de ácido nucleico, - presencia o ausencia de envoltura, replicación del genoma, sentido - positivo o negativo del genoma y segmentación del genoma.

FAMILIAS DE VIRUS ANIMALES Y HUMANOS

CARACTERISTICAS	FAMILIAS DE VIRUS
Doble cadena de DNA, con envoltura.	POXVIRIDAE IRIDOVIRIDAE HERPESVIRIDAE
Doble cadena de DNA, sin envoltura.	ADENOVIRIDAE PAPOVAVIRIDAE (Hepadnaviridae)
Simple cadena de DNA, sin envoltura.	PARVOVIRIDAE

Doble cadena de DNA, sin envoltura.

REOVIRIDAE
(Birnaviridae)

Cadena simple de RNA, con envoltura
ausencia de DNA en la replicación
sentido positivo del genoma.

TOGAVIRIDAE
Coronaviridae

Sentido Negativo del genoma
Genoma no segmentado.

Paramyxoviridae
Rhabdoviridae
(Filoviridae)

Genoma segmentado.

Orthomyxoviridae
Bunyaviridae
Arenaviridae

Con un paso de replicación de DNA

Retroviridae

Cadena simple de RNA sin envoltura.

Picornaviridae
Calciviridae

(2)

Las verrugas genitales han sido conocidas desde la antigüedad, referidas en los escritos Griegos y Romanos. En la edad media - - - Lanfranc hace descripciones poco precisas de las verrugas genitales.

A finales del siglo XV el brote de sífilis en Europa trajo consigo un interés para el estudio de las enfermedades genitales. Posteriormente en el siglo XVI, se describieron dos tipos de condilomas: "gallica" y no "gallica" por Fallopio. De Laboe-Sylvius y Even Hunter (1786) puntualizaron las diferencias entre las verrugas genitales y sífilis. El reconocimiento de que las verrugas genitales comprendían otra entidad no relacionada con la sífilis fué detectado por primera vez por Bell (1793) y confirmado por Joudan (1826). En esta misma época, las verrugas genitales se les había relacionado con gonorrea y a veces eran denominadas como "verrugas gonorreicas" sin embargo, Aime Martin (1872) afirmó que muchos pacientes con verrugas genitales no tenían gonorrea. En el siglo XIX todavía diversos autores pensaban que las verrugas genitales eran causadas por irritación de la epidermis debido a varios agentes como: suciedad, esmegma descompuesto y descargas genitales. Gémy (1893) postuló la relación entre las verrugas genitales y las localizadas en otros sitios de la piel, debido a su similitud histológica, y a dos tipos de evidencia: clínica y experimental. Clínicamente, porque se observó que muchos pacientes con verrugas genitales tenían verrugas en otros sitios de la piel, y experimentalmente fué por la inoculación de extractos de verrugas-

de pene en otras partes de la piel con formación de verrugas vulgares en los sitios inoculados. Esta misma técnica fué usada por - - - Ciuffo (1907), Serra (1908), Wile y Kingery (1919) quienes establecieron la etiología viral de las verrugas, así, la mayoría de los - investigadores pensaban que las verrugas de los genitales y de otras partes del cuerpo eran causadas por el mismo tipo de virus, a esto - se le llamó "teoría unitaria". Posteriormente se concluyó que las -- verrugas genitales eran sexualmente transmisibles debido a una importante observación realizada por Barret, Silbar, McGinley (1954) - - quienes observaron la aparición e verrugas genitales en las esposas de soldados que habían regresado de Corea y Japón, y que habían presentado verrugas en pene. El período de incubación de las verrugas - genitales en este grupo de mujeres fué de 4 a 6 semanas, por lo que se sugirió como enfermedad venérea. Teokharow (1962) en un estudio - epidemiológico encontró que la presencia de verrugas vulgares son poco frecuentes en un paciente que presenta verrugas genitales y encontró alta frecuencia de infectividad para formar verrugas genitales - posterior al contacto sexual, el refirió un periodo de incubación para presentarlas de 1-3 meses, y concluyó que las verrugas genitales comprendían una enfermedad venérea independiente de las verrugas localizadas en otra parte del cuerpo. (3)

Punn, Ogilvie (1968), Oriel y Almeida (1970) (4,5) realizaron estudios de microscopía electrónica y demostraron que los virus del --

papiloma humano estaban presentes en bajas concentraciones en genitales y que los localizados a nivel genital son antigénicamente diferentes a los localizados en las verrugas vulgares.

Con los avances posteriores de la biología molecular y las técnicas de hibridización que se iniciaron en 1975 permitió un mayor estudio, y la identificación por sus estructuras moleculares en los diferentes tipos de virus del papiloma humano, relacionado con diferentes lesiones anatómico-clínicas características para cada uno de los tipos de virus.

Los virus causantes de las verrugas genitales (condilomas) y de sus diferentes variedades morfológicas, pertenecen al grupo PAPOVA (Papiloma-Polioma-Vacuolizante). Estos virus tienen un diámetro de 55nm, molécula de ADN de doble cadena con 8000 pares de bases, cápside de 72 capsómeros y de simetría icosaédrica, el peso molecular aproximado es de 5×10^6 .⁽⁶⁾

El grupo PAPOVA pertenece a la familia Papovaviridae con dos géneros: Virus del papiloma humano y virus polioma, el virus SV40 (vacuolizante de los simios) fué agrupado con los virus del polioma por sus similitudes morfológicas con ellos.

Los virus de cada uno de estos géneros tienen un origen evolutivo común, así todos los miembros del mismo género están relacionados inmunológicamente y comparten algunas secuencias de nucleótidos iguales, pero no existe evidencia de esta relación entre virus del papiloma y virus del poliooma.

Los virus del papiloma humano son mayores que los virus del poliooma e infectan superficies epiteliales y producen verrugas en el sitio de multiplicación de la piel o mucosas. A diferencia de los virus del poliooma, que posterior al sitio de entrada presentan multiplicación e invaden el tracto gastrointestinal, respiratorio y otros órganos internos.

Los virus de ambos géneros pueden realizar transformaciones en las células y producir tumores.

Los virus del papiloma aún no se han podido cultivar en el laboratorio pero gracias al desarrollo de las técnicas de recombinación de ADN se han podido conocer las estructuras moleculares de los genomas de estos virus y actualmente se han identificado 55 tipos de virus del papiloma humano; cada uno de estos tienen una topografía y correlación clínico-patológica específica.

La clasificación en uno u otro tipo de virus de papiloma se basa en los siguientes: si la hibridización de ADN es menor del 50% --

con otro tipo conocido se clasifica en un nuevo tipo; por otro lado, si la hibridización de ADN de un virus es del 50% ó más implica - - aproximadamente el 90% de identidad de las secuencias de ADN y se -- clasifica en el mismo tipo.

En la siguiente tabla se esquematizan los diferentes tipos de virus del papiloma humano y su relación con cuadros clínicos.

TIPOS DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

GRUPO A.- HPV tipo 1	Verrugas plantares, verrugas comunes
GRUPO B.- HPV tipos 2,3,10,27, 28,29	Verrugas planas, verrugas comunes.
GRUPO C.- HPV tipo 4	Verrugas comunes.
GRUPO D.- HPV tipos 5,8,9,12, 14,15,17,19,25, 36,38,46,47,49, 50	Epidermodisplasia verruciforme y - - (menos frecuente) queratosis actínica y queratoacantoma.
GRUPO E.- HPV tipos 6,11,13,- 43,44,55	Mucosas; Condiloma plano, exofítico, papiloma laringeo, lesiones cervicales, hiperplasia focal epitelial de Heck.
GRUPO F.- HPV tipo 7	Verrugas comunes (carníceros).
GRUPO G.- HPV tipos 16,31,51, 52,53,54	Mucosas, condiloma plano, lesiones - cervicales precancerosas, papulosis bowenoide, cancer cervical.
GRUPO H.- HPV tipos 18,32,42	Mucosas, condiloma plano, lesiones - precancerosas, cancer cervical, papulosis bowenoide.
GRUPO I.- HPV tipo 26	Verrugas comunes.

GRUPO J.- HPV tipo 30	Carcinoma laríngeo, condiloma exofítico.
GRUPO K.- HPV tipo 33	Cáncer cervical.
GRUPO L.- HPV tipo 34,48	Papulosis bowenoide y enfermedad de Bowen's.
GRUPO M.- HPV tipo 35	Cáncer cervical.
GRUPO N.- HPV tipo 39	Papulosis Bowenoide, cáncer cervical.
GRUPO Q.- HPV tipo 41	Verrugas planas.

(8)

RELACION DE LA INFECCION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CANCER

La naturaleza viral de las verrugas genitales fué inicialmente sugerida por Ciuffo (1907), quien demostró su transmisión al inyectar filtrados de verrugas genitales en otras áreas del cuerpo, y observó la formación de lesiones tipo verrugas en los sitios inoculados. (7,17) -- Shope fué el primero en inducir experimentalmente la producción de tumores por el virus del papiloma humano en conejos; posteriormente Rous (1933), estableció que los papilomas benignos de estos animales pueden transformarse en carcinomas epidermoides. En otros estudios se constató la relación del virus del papiloma tipo 4 bovino con la papilomatosis del tracto digestivo del ganado. (9) El interés por el estudio de estos virus es retomado en los 70s mediante el desarrollo de técnicas de hibridización del ADN, lo que facilitó a los investigadores progresar en el conocimiento de estos virus. Recientemente, se han vinculado distintos tipos de tumores en la piel y mucosas del hombre con estos virus del papiloma humano, entre ellos destaca el carcinoma de cérvix, el del pene y otros. (10)

Dentro de las secuencias de nucleótidos de estos virus (genomas), existen secuencias que codifican proteínas caracterizadas como proteínas E6 y E7, detectadas por precipitación inmunológica con anticuerpos de extractos de dos líneas celulares infectadas con el virus del papiloma humano 16, los cuales fueron derivados de carcinomas cervicales donde la proteína estaba localizada en el citoplasma de estas células. Se ha visto que los tipos de virus del papiloma - asociados a lesiones malignas son las que tienen potencial para inducir una proteína diferente (E6), misma que es producida en un lugar específico de la secuencia de aminoácidos que tienen la información en el código genético de AGGT; éste es el sitio propio del mensaje de esta proteína E6 que se encuentra relacionada con los tipos de virus: 16,18,31,33, mientras que estos sitios de información del código genético están ausentes en los tipos de virus del papiloma - (11,12,13,14) 6y 11.

El grupo de los virus papiloma es un grupo heterogéneo, que induce la proliferación del epitelio humano en diferentes sitios -- (15,16) del cuerpo, los cuales están ligados a sitios específicos. Por ejemplo los virus del papiloma humano tipos 6 y 11 son conocidos por -- (18) causar el condiloma acuminado a diferencia de los tipos: 16,18,31,33,35 que están íntimamente relacionados con carcinoma cervical y sus precursores (neoplasia intraepitelial cervical); de éstos el -

tipo lo es el más relevante y ha sido considerado como uno de los principales factores que intervienen en el desarrollo de cáncer cervical. En estados precancerosos (displasias) el ADN del virus está presente como episoma o sea que persiste con su propio genoma viral, en contraste con los estados de carcinoma en que el ADN del virus del papiloma está integrado con el ADN de la célula huésped.

INFECCION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN GENITALES FEMENINOS Y SU RELACION CON EL CANCER CERVICAL

El cáncer de cérvix ocupa el 2do. lugar de distribución mundial entre los tumores malignos más frecuentes de la mujer. Los factores de riesgo que se han relacionado con esta patología son:

- 1.- Número de parejas sexuales.
- 2.- Anticonceptivos.
- 3.- Tabaquismo.
- 4.- Factores nutricionales.
- 5.- Inmunosupresión.
- 6.- Virus del Papiloma humano.

(19)

1.- Número de parejas sexuales.- Existe una clara asociación entre actividad sexual y cáncer cervical. Es decir, este cáncer común en mujeres que tienen varias parejas sexuales o cuyo compañero sexual es promiscuo. Harris y Cols. (1980), estudió a 190 mujeres con displasia o carcinoma in situ, se encontró una relación entre

(20)

el número de parejas sexuales y el riesgo de presentar este problema. El riesgo fué de 6.1 (o sea 6 veces mayor) en las mujeres que tuvieron 6 parejas sexuales en comparación con aquellas que reportaron só
(21)
lo un compañero sexual. En Panamá, Reyes y Cols. (1985) reportó una serie de 82 mujeres, 67 de ellas con carcinoma invasivo y 15 con cán
cer in situ, encontró resultados similares al anterior (riesgo de 5).
(22)
Clarke (1985), menciona un mayor riesgo de 1.7 de presentar displa--
sias para las mujeres que iniciaron su actividad sexual tempranamen--
te (antes de los 18 años).

(23)

En Italia Le Vecchia (1986) estudió 206 casos de mujeres con --
neoplasias intraepiteliales cervicales y 327 con carcinoma invasivo,
se contró mayor riesgo en las mujeres con varios compañeros sexua--
les; y en su mayoría el inicio de actividad sexual fué antes de los
(24)
17 años. En un estudio multicéntrico en U.S.A. de 418 mujeres con --
carcinoma invasivo, encontraron un triple riesgo en las mujeres que
reportarón de 5 a 9 parejas sexuales, el riesgo aumentaba al doble --
en las mujeres que habían iniciado su actividad sexual antes de los
16 años.

Se concluye que el riesgo de presentar cáncer en la mujer está
relacionado con el número de parejas sexuales, sin embargo, se obser--
va también un mayor riesgo en las mujeres que sólo tienen una pareja

sexual, si su compañero sexual tiene alta promiscuidad.

2.- Anticonceptivos.- La relación entre uso de anticonceptivos y displasias y carcinomas cervicales, ha sido objeto de numerosos estudios y ha producido resultados controvertidos. Anteriormente se -- había hablado de una relación directa entre uso de anticonceptivos -- principalmente orales y cáncer cervical. Varios estudios sobre esto -- no han encontrado una clara asociación, y otros han reportado una -- alta incidencia de CACU y displasias observadas en mujeres que usa-- ban anticonceptivos orales más que en aquellas con otro tipo de an--
(25,26,27,28,29,30)
ticoncéptivos: como: Diafragmas, Dius, etc.

3.- Tabaquismo.- La asociación entre tabaquismo y cáncer cervi--
(31)
cal fué primeramente propuesta hace 14 años por Winkelstein (1977), y corroborada en estudios posteriores. El riesgo es dos veces mayor -- para las fumadoras, debido a la detección de nicotina y cotinina y --
(32,33,34)
otros mutagenos en moco cervical de las mujeres fumadoras.

4.- Factores nutricionales.- Hay pocos estudios en relación a -- ésto y reportan datos dudosos, se sugiere que los beta carotenos, -- vitamina A, ácido folivo tienen un efecto protector contra CACU, pe--
(35,36,37)
ro ésto aún no está demostrado.

5.- Inmunosupresión.- Los pacientes bajo inmunosupresión pue-- den tener un alto riesgo de cáncer cervical, quizá por el aumento en

la probabilidad de infecciones por virus del papiloma humano.

6.- Virus del papiloma humano.- La hipótesis de que el virus del papiloma humano puese ser el agente sexualmente transmisible y relacionado con cáncer cervical, fué principalmente sugerido por - - Zur Hausen en 1976; posteriormente muchas pruebas han sido realizadas para la investigación en alboratorios, así como técnicas que determinan la presencia de marcadores virales en muestras de exfoliaciones de células cervicales o extractos de ADN de biopsias cervicales. De 1976 a 1986 se han publicado un gran número de reportes sobre prevalencia de diferentes marcadores del virus del papiloma humano en cáncer cervical y neoplasia intraepitelial cervical.

Se ha demostrado con técnicas de hibridización del virus del papiloma humano y la relación de la infección por este virus en displasias y carcinoma cervical, lo siguiente:

De 30 reportes de casos serios evaluados sobre la prevalencia de ciertos tipos de virus del papiloma humano en especímenes de mujeres con diagnóstico citológico e histológico de cáncer cervical, displasias, y cérvix normal, se encontró; el virus del papiloma humano tipo 16 y menos frecuentemente los tipos 18 y 31 están asociados con neoplasias cervicales, mientras que los tipos 6 y 11 están - - -

asociados con condilomas y bajo grado de displasias intraepiteliales cervicales. Así el estudio de la hibridización de los tejidos con -- (47,48,49,50,51) -- cáncer invasivo de cérvix demuestran que el virus del papiloma humano se encuentra en lesiones de todos los grados de severidad, sugiriendo que estos grados diferentes de severidad en un tejido representan pasos secuenciales del mismo proceso; los resultados de los estudios de hibridización molecular claramente localizan al genoma viral, en las células tumorales. (52,53,54) y 65

Con las técnicas de biología molecular se ha realizado un mapeo de la secuencia de bases del virus del papiloma humano 16, las transcripciones específicas en cáncer invasivo y preinvasivo han demostrado que el patrón de transcripción es uniforme en lesiones premalignas pero este patrón de transcripción está alterado y es variable en cáncer invasivo. Se ha demostrado también que en todas las lesiones malignas las líneas celulares que contienen virus del papiloma humano 16 ó 18 los genomas virales están integrados dentro del código genético o DNA celular. (55)

Zur Hausen encontró que el 90% de las biopsias de cánceres cervicales obtenidas en su laboratorio el 90% eran positivas para virus del papiloma humano. Para confirmar lo anterior es necesario realizar varios estudios que determinen la presencia del virus en -- --

condilomas y su siguiente transformación maligna, lo que permita -- concluir si existe una relación carcinogénica, ésto es realizar es -- tudios prospectivos donde hubo una infección previa por virus del -- papiloma humano en condiloma y posteriormente evolucionó a cáncer.

Se cuenta con varios estudios, por ejemplo en la clínica Mayo -- en que se registraron todos los diagnósticos de condilomas acuminada-- dos desde 1907 y seguimientos hechos en la población y recobrados por la computadora; Y otro en la población de Rochester MN en que se -- inició un estudio en 1979 de seguimientos de estos casos, con 746 - (57) -- casos en un periodo de 29 años, 1950-1978 y publicados en 1984.

Sin hacer determinación de biopsias ni de virus del papiloma -- humano, se encontró que la población femenina tienen un riesgo para -- desarrollar carcinoma cervical de P o.001.

En otro estudio prospectivo realizado en Inglaterra se detectó (58) -- un potencial para la transformación maligna de condiloma genitales.-- La relación entre condilomas y neoplasia genitales fué establecida -- entre parejas sexuales que juegan un papel importante en la adquisi-- ción o transformación de la enfermedad. Por ejemplo en un estudio -- que se realizó de 34 mujeres con condilomas y/o neoplasia intraepite-- lial cervical más de la mitad de sus parejas tenían condilomas.

RELACION DE INFECCIONES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y TRACTO
GENITAL MASCULINO

La edad promedio reportada en hombres con posibilidad para con
traer condilomas genitoanales oscila entre 20 a 25 años.

En años pasados la literatura se ha enfocado a la relación epi-
demiológica de transmisión sexual de los virus del papiloma humano -
tipos 16,18,31,33 y el subsecuente desarrollo de carcinoma genital -
(59)
en ambos sexos, esto además basado en estudios clínicos y virológi-
cos. El riesgo para la conversión maligna es mayor en el epitelio -
de unión (zona de transformación entre exo y endocervix), así en es
te sitio se estima un período de latencia de infección primaria por_
virus del papiloma humano a transformación maligna que generalmente
cae dentro de un rango de 5 a 15 años. El riesgo de estos epitelios_
genitoanales incluyendo al pene se sugiere de ser mucho mas bajo; -
el período de latencia para cualquier cáncer puede ser tan amplio co
(60)
mo de 30 a 50 años.

Debido a la relación de las infecciones del tracto genital más
culino a cáncer cervical es importante investigar si el hombre abri-
ga virus del papiloma humano de alto riesgo, ya que mientras los ti-
pos de virus 6 y 11 están asociados a condiloma acuminado, las secu-
encias de DNA de virus del papiloma humano 16 y 18 se han identifica-

do en biopsias de neoplasia intraepitelial del pene.

En el hombre la infección del virus del papiloma humano también se asocia a cáncer de pene aunque menos frecuentemente, los hábitos sexuales en ambos sexos son de gran importancia. (62)

La infección por virus del papiloma humano del hombre en los países desarrollados se comporta en su mayoría como lesiones benignas mientras que en los países subdesarrollados existe una relación mayor de infecciones del virus del papiloma humano con carcinogenesis, se mencionan que existen otros factores en estos países que contribuyen al desarrollo de cáncer en pene como; falta de higiene, no circuncisión, y severa fimosis. (63)

El hombre en estas poblaciones se comporta como vector y víctima. En algunos estudios realizados en los países llamados desarrollados se ha detectado mayor riesgo en la aparición de cáncer de pene en hombres cuyas esposas han fallecido por cáncer cervical ya que estos han presentado alta incidencia de cáncer de pene.

Así en los que se comportan como vectores se ha demostrado la relación de lesiones premalignas y malignas en esposas de hombres con condilomas. Otros estudios también han demostrado secuencias de

DNA del virus de papiloma humano en semen, por lo que se especula si (63,64) (98,99,100, esto representa otra vía de infección hacia la mujer. 101)

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN GENITALES MASCULINOS Y FEMENINOS

FASES CLINICA

Fase de incubación.- La exposición del tipo específico de virus del papiloma humano y el tiempo de infección entre parejas probablemente es desde la inoculación del virus en los sitios de microtrauma, en el epitelio genital. El virus es transportado del epitelio de las células basales a los sitios de entrada, y el genoma viral es establecido como episoma.

Hay una colonización difusa en el epitelio escamoso del tracto genital, seguido a la colonización y captura de las células basales al virus; se establece una infección latente que induce una fase de incubación que va de 6 semanas a 8 meses, sin embargo la infección latente es muy común y persiste por largos períodos sin expresar la enfermedad.

Fase activa de crecimiento. a).- Infección Inicial.- Seguido al período de incubación durante la cual el número viral de células infectadas se incrementa significativamente por reeplicación viral, — las áreas focales de expresión viral pueden ser vistas, esta fase se

caracteriza por la proliferación epitelial y capilar, tales cambios virales tempranos inducidos en el epitelio cervical pueden ser identificados por examen colposcópico y presentan blanqueamientos posterior a la aplicación de ácido acético al 5%.

Otro cambio identificable con expresión focal temprana de infección por virus del papiloma humano, son pequeños puntos blancos ligeramente levantados, posterior a la aplicación del ácido acético al 5%, las histologías (biopsias) en esta fase habitualmente se reportan como normales.

b).- Infección mayor por virus del papiloma humano.- Una rápida proliferación epitelial y capilar caracteriza a la fase activa de crecimiento resultado de la producción de: 1.- Papiloma exofítico -- (condiloma acuminado), formación de placas blancas posterior a la aplicación de ácido acético. (65)

El condiloma acuminado cervical ha sido reportado por décadas, sin embargo el número de reportes en la literatura se incrementó en 1974, en un total de 254 casos de condiloma cervical acuminado, que ha sido publicado en 1980. (66)

Se piensa que la incidencia se había incrementado en la década pasada y que actualmente permanecen menos frecuentemente. En 1971 --

Oriel reportó ⁽³⁾ frecuencia de condiloma cervical acuminado en sólo el 6% de las mujeres, Roy y Cols. ⁽⁶⁷⁾ las reportaron en 1981 en el 20% de los casos. La morfología es fácilmente reconocida debido a una proliferación papilar epitelial. La examinación colposcópica antes de la aplicación de ácido acético puede ayudar a la detección de lesiones más pequeñas que permiten identificar una masa con proyecciones. La superficie es irregular y la distribución capilar es anormal, el color es generalmente rosa y puede aparecer blanca o dependiendo de la queratinización. Las lesiones pueden ser simples ó múltiples; esta lesión puede progresar en tamaño y en algunos casos puede sufrir regresión. En estas lesiones los tipos de virus que se han encontrado son 6 y 11 y en menos del 10% se ha detectado el virus de papiloma humano 16. Los condilomas acuminados a nivel de cérvix son raros. Existen otras lesiones más frecuentes provocadas por la infección del virus del papiloma humano a nivel de cérvix son las lesiones planas, totalmente inaparentes antes de la aplicación de ácido acético y colposcopia.

Los condilomas planos son más comunes que los papilomatosos, Meisels y cols. le dieron el término de "condiloma invertido" por su patrón de crecimiento endofítico. ⁽⁶⁸⁾

Los condilomas anogenitales pueden ser categorizados dentro de lesiones hiperplásticas parecidas a la coliflor (condiloma acuminado),

pápulas sésiles y queratóticas y lesiones parecidas a verrugas vulgares, estos tipos hiperplásticos son típicamente blandos, las lesiones se encuentran sobre áreas húmedas como glande, pene, o cerca de prepucio, meato uretral y mucosa anal, área perianal, labios mayores y menores.

Las pápulas sésiles y lesiones queratóticas se observan en el dorso de pene, las lesiones hiperplásticas pueden convertirse en grandes y exofíticas, mientras que las pápulas sésiles tienden a permanecer pequeñas. Durante el embarazo los condilomas pueden crecer y obstruir el canal del parto.

Recientemente se han descrito pequeñas lesiones en forma de manchas o a veces ligeramente elevadas que han sido detectadas sobre la piel aparentemente normal del pene solo detectadas posterior a la aplicación de ácido acético al 5% y con ayuda de magnificación, estas lesiones muestran cambios histológicos de condiloma acuminado o neoplasia intraepitelial cervical.

Estas lesiones asociadas más frecuentemente al virus del papiloma humano tipos 16, 33 y ⁽⁷⁾ 42.

DISTRIBUCION ANATOMICA DE LAS LESIONES. Las partes de los genitales de piel y mucosas sujetos a traumatismo durante el coito son más frecuentemente afectadas por lesiones secundarias e infecciones.

del virus del papiloma humano, en hombres no circuncidados la cavidad prepucial es más frecuentemente afectada, después el glande y posteriormente el pene, corona frenillo y aspectos internos de prepucio - del meato urinario. La diseminación a uretra y vejiga es rara, las áreas queratinizadas de la piel como el dorso del pene, área pùblica y periné también son afectadas aunque menos frecuentemente. La piel del pene que se encuentra queratinizada es más afectada que el glande. (7,60)

ACIDO ACETICO.- La aplicación del ácido acético del 3 al 5% en genitales masculinos y uso posterior de magnificación con lupa, oftalmoscopio ó colposcopio, es un procedimiento recientemente empleado por urólogos, ginecólogos y dermatólogos para detectar lesiones provocadas por el virus del papiloma humano principalmente el llamado condiloma plano u otras lesiones no visibles sin este método. Esta técnica fué primeramente empleada en ginecología para detectar a nivel de cuello cervical en las mujeres con lesiones llamadas condilomas planos provocadas por infección del virus del papiloma humano y visibles sólo posterior a la aplicación del ácido acético con colposcopia. Debido a que el hombre es portador de estos virus y pareja sexual de la mujer surgió el interés por aplicar este procedimiento en genitales masculinos e identificar lesiones que algunos autores las llaman "subclínicas" por no ser visibles sin este método.

Esta técnica consiste en aplicar ácido acético del 3 al 5% con gasa, algodón, aposito presentándose posterior a 2 minutos las zonas de blanqueamiento debido a la coagulación proteica inducida por el ácido acético y la hipercecularidad y maduración anormal que caracteriza al epitelio infectado por el virus del papiloma humano. (60,61)

El porcentaje de seguridad de este método es variable para cada autor así tenemos por ejemplo los siguientes estudios: Schultz y Skelton en un estudio de 47 pacientes reportan 82% de seguridad para este procedimiento. (69)
Rosemberg en un estudio realizado de 100 pacientes reporta 36%. (71)
Sand en 90 hombres 69%, Sedlacek en 51 hombres reporta 72%. (72)

Esta técnica presenta el 25% en general de falsas positivas ya que se ha observado que el blanqueamiento que se presenta posterior a la aplicación del ácido acético en genitales no es específico a la infección provocada por el virus del papiloma, ya que se puede apreciar también en balanitis, uretritis, en cicatrices o exulceraciones, en lesiones con hiperqueratosis, dependiendo la zona de los genitales en la cual se aplique, ya que se han reportado mayores falsas positivas en el escroto que en pene y glande, debido que en esta zona existe mayor cantidad de queratina.

INSTRUMENTOS DE MAGNIFICACION.- Posterior a la aplicación de ácido acético se pueden emplear instrumentos que ayuden a aumentar el poder óptico para identificar la morfología de las lesiones en genitales masculinos, por ejemplo; lupa, oftalmoscopio o colposcopio. ⁽⁷²⁾

La colposcopia es un método de gran ayuda usada por muchos años para el diagnóstico de condilomas, displasias, o carcinomas cervicales. En mujeres provee de una alta intensidad lumínica y amplificación visual para identificar lesiones producidas por virus del papiloma en el tracto genital femenino y masculino posterior a la aplicación del ácido acético.

Las principales características observadas posterior a la aplicación de ácido acético más la utilización de instrumentos de amplificación (lupa, oftalmoscopio, colposcopio) son: color, configuración superficial y estructuras vasculares.

El colposcopio es un instrumento que se ha empleado recientemente como ayuda diagnóstica para identificar lesiones del virus del papiloma humano en genitales masculinos posterior a la aplicación del ácido acético. Existen varios estudios reportados por diversos autores como: Sedlacek, Levine, Sand, Rosemberg, Castadot, López, Somogyi y Malpica, que reportan series de hombres con lesiones genitales provocadas por el virus del papiloma humano en parejas sexuales

de mujeres con infecciones cervicales provocadas por este virus, que
(73)
sólo pudieron apreciarse utilizando este método.

El colposcopio da una amplificación de 15 veces mayor a la visualización normal. El oftalmoscopio es otro instrumento útil para la observación de estas lesiones, se usa posterior a la aplicación de gotas de aceite de inmersión colocadas en genitales masculinos y graduándolo a +40 en números negros, lo cual permite magnificación de 10 veces mayor a lo normal.
(74)

Así estos instrumentos proporcionan mayor grado de amplificación visual no invasivos, no dolorosos y con la ayuda del ácido acético, es una técnica de utilidad que debe ser usada de rutina por dermatólogos en genitales de hombres, parejas sexuales de mujeres con infecciones provocadas por el virus del papiloma humano y así de mostrar en ellos lesiones de estos virus no visibles a simple vista.

CITOLOGIA E HISTOLOGIA E INFECCION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

A pesar de que la transformación maligna de condilomas vulgares ya se conocía desde 1953, Sharlewood y Shapell reportan 4 casos desde esa fecha a la actualidad se han sumado 60 reportes más; poco se había investigado en cuanto a la presentación citológica de esta entidad en genitales femeninos especialmente en cuello y vagina. La clasificación citológica de Papanicolaou probablemente no era la adecuada para establecer criterios e identificar claramente entidades,

A pesar de esto en actas anteriores aparecen dibujos de lo que en la actualidad conocemos como cambios patognomonicos de la infección viral. Además de la falta de identificación y caracterización de algunas formas de presentación de la infección del virus del papiloma humano , como lo es la lesión aplanada catalogada por Meisels en 1976- como "condiloma aplanado" y denominado por otros autores como infección subclínica, producía errores de diagnóstico ya que esta lesión se catalogaba como neoplasia intraepitelial.

En ese año Meisels al mismo tiempo que Purola y Savia⁽⁷⁵⁾ de Finlandia publican los hallazgos citológicos que caracterizan a la infección del virus del papiloma humano. El primer autor no solo describe los cambios sino que fundamenta su hallazgo con la demostración de partículas virales con el estudio de microscopía electrónica para posteriormente marcar con inmunoperoxidasa la cápside proteica de los virus.

Los hallazgos morfológicos en citología incluyen presencia de:

a.- Coilocitos

Son células del epitelio generalmente metaplásico maduro caracterizadas por crecimiento nuclear con cromatina gruesa y ausencia de nucleólos, el núcleo de estas células puede ser único, doble o múltiple, citoplasma abundante con una gran zona vacía, el citoplasma restante denso a veces anfofilico. Estos cambios se deben al crecimiento y reproducción del virus en el ADN nuclear del huésped y los cam-

bios citoplasmicos al efecto citopatico de esta infecci3n productiva.

b.- Disqueratocitos

Estos cambios son difciles de evaluar por lo que han sido ignorados en muchas revisiones de este material infectado por virus -- del papiloma humano. Su presentaci3n se debe a la capacidad que el -- virus tiene para queratinizar exageradamente mucosas y epitelios fuera de las mucosas, y en ocasiones es el 3nico signo de infecci3n por virus del papiloma humano. Los n3cleos de estas c3lulas son generalmente picn3ticas y condensadas, grandes e irregulares, el citoplasma es denso y se tiñe caracteristicamente de anaranjado brillante por -- el OG6 de la coloraci3n de Papanicolaou, estas c3lulas generalmente-- descaman en conglomerado y a diferencia del coilocito que tiene abundantes copias del virus puede ser difcil la identificaci3n de estas.

En el tejido infectado por el virus del papiloma humano puede_haber numerosos cambios entre los cuales la presencia de coilocitos y disqueratocitos no es lo 3nico ya que el virus adem3s de los cam-- bios celulares individuales produce acentuados cambios en la arqui-- tectura del epitelio infectado. La capa basal puede tener aspecto normal o grados diversos de hiperplasia, en las capas intermedias pueden aparecer c3lulas con cambios coiloc3ticos, hay queratinizaci3n irregular la cual puede aparecer fuera de la superficie del epitelio las c3lulas pre --

sentan crecimiento nuclear con dos o más núcleos y la proliferación de capilares en la dermis o epidermis que da origen a la formación de estructuras papilomatosas que pueden ser muy incipientes o muy acentuadas formando los clásicos "condilomas", esta característica no se presenta cuando la variedad arquitectónica de la lesión es "condiloma aplanado". Cuando la infección penetra a endocervix la proliferación y cambios del epitelio se asientan en el epitelio metaplásico localizado profundamente en el canal endocervical y dando lugar a la variedad conocida como "condiloma invertido" que puede ser origen de dificultades diagnósticas, ya que las células que descaman de esas zonas pueden aparecer en los frotis y la lesión al estar profundamente situada no es visible ni siquiera con instrumentación adecuada.-- Además de estos cambios, algunas lesiones son descritas por Meisels como atipias nucleares acentuadas, ausencia de coilocitos y mitosis aneuploides, a esta imagen se le catalogó como "condiloma atípico".-- La presencia de neoplasia intraepitelial asociada a la infección por virus del papiloma humano es frecuente y en este caso hay proliferación de células inmaduras, de núcleo grande anormal de cromatina gruesa irregular y con pérdida de la polaridad del epitelio, mitosis anormales y de la involucración parcial o total del epitelio depende la clasificación en grados de severidad de la lesión.

(75,76,77,78,79,80,81)

TECNICAS DE DIAGNOSTICO PARA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

I.-MICROSCOPIA ELECTRONICA.- Las partículas del virus del papiloma humano fueron identificadas por primera vez en las verrugas vulgares; posteriormente se encontraron en condilomas de vulva y pene, otros estudios realizados en 1970 por Oriol y Almeida demostraron partículas virales en el 50 % de los condilomas acuminados en el tracto genital externo de una serie de pacientes estudiados. Estudios realizados recientemente demostraron partículas virales en biopsias de tejidos y frotis tomados de condilomas de cérvix, estas partículas virales fueron identificadas en la mitad de los casos principalmente en el núcleo de las células coilociticas y ocasionalmente en las células disqueratoticas.⁽⁸²⁾

II.-INMUNOQUIMICA.- Es la demostración de antígenos del virus del papiloma humano sin embargo la viabilidad de reactivos antisueros para tipos específicos del virus del papiloma humano es limitada,^(82, 83) ya que los virus del papiloma no pueden crecer en cultivos de tejidos. La fuente de partículas virales para usarse como antígeno es el material clínico de las lesiones con infección del virus del papiloma. Se han preparado tipos específicos de antisueros de la siguiente manera:

Se obtienen de una mezcla de tejidos de diferentes lesiones provocadas por infección del virus del papiloma humano y a través de cone -

jos y bovinos se generan anticuerpos contra antígenos externos de viriones y se obtienen extractos purificados. Los condilomas cervicales muestran una reacción positiva para este extracto de antígenos del virus en un 50 % de los casos. También se demostró que la presencia de antígeno del virus del papiloma humano en cáncer invasivo de cérvix excepcional. Existen series realizadas en que se ha demostrado antígenos del virus del papiloma de 50 a 77 % en los condilomas acuminados. La baja sensibilidad de esta técnica y la falla en la detección de tipos específicos del virus, indica la necesidad de crear reactivos más específicos, por ejemplo el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra viriones que aún se encuentra en estudio es una probabilidad.

III.-TECNICAS DE HIBRIDIZACION

a.- Southern blot hybridization.- Existen dos métodos de esta técnica:

1.- Southern blotting.- Esta técnica fue descrita por Southern en 1975, es una de las más frecuentemente usada para identificar ADN del virus del papiloma humano en células o en preparaciones de tejidos. Consiste en lo siguiente: El ADN celular es extraído del material de biopsia después de la digestión de proteínas y ARN, el ADN es partido usando diferentes endonucleasas y separado por electroforesis, desnaturalizado y transferido a una membrana de hibridización posteriormente el ADN es clonado, marcado con compuestos radiactivos

hibridizando al ADN celular de los filtros a diferentes grados de -- temperatura y la membrana es lavada, secada y expuesta a autoradio - graffias por varios días. De 0.1 a 0.01 de genoma del virus por célula puede ser detectado.(fig.).

Este método es el más sensible y específico para detectar secuencias de genomas del virus del papiloma humano.

2.- Labelling of nuclear DNA.- Esta técnica se usa cuando las biop - sias tienen diferentes tipos de virus del papiloma humano, el ADN ob - tenido después de la digestión por enzimas es marcado e hibridizado - y clonado y colocado dentro de las membranas para autorradiografías - esto ayuda a la detección aproximada de diez genomas del virus del - papiloma humano en las células infectadas.

b.- Northern blot hibridization.- Esta técnica es utilizada para la - detección de ARN y difiere de la anterior en que el ARN celular es - extractado y separado sobre un gel desnaturalizado (con formaldehí - do e hidróxido de metil mercurio).

c.- Dot (Spot) Hibridization .- En esta técnica a diferencia con el - Southern blot el extracto total de ADN celular no es digerido con -- restricción de enzimas nucleasas sino que es puesto sobre gel desnatu - ralizado pasado a membranas y tratado con calor y álcalis; se obtie - nen manchas de este material muy pequeñas por lo que es posible pro - bar muchos especímenes en un filtro. La sensibilidad y especificidad de este método bajo condiciones estrictas da resultados satisfactorio

os.

d.- Filter In Situ Hibridization.- Las células son filtradas sobre membranas, lisadas y desnaturalizadas por tratamiento alcalino y después de la neutralización regresadas para almacenarse por muchos meses, la hibridización es llevada bajo condiciones estrictas con virus del papiloma humano tipo 11 también detecta tipo 6,16 y 18 y otros virus también pueden ser usados en este sistema de hibridización, después se realiza la autorradiografía y el resultado es leído de 1 a 5 días después. Esta técnica da un promedio de seguridad en la detección del virus del papiloma humano en frotis cervicales de 60 a 70 %.

e.- In Situ Hibridization.- Esta técnica es de utilidad para la detección de secuencias de ADN o ARN en preparaciones citológicas o de tejidos. Material congelado o fijado puede ser usado, durante el procedimiento la morfología del tejido debe ser bien conservada. El ADN marcado o ARN complementario son usados como pruebas.

f.- Sandwich Hibridization.- Esta técnica fue introducida como un método rápido y específico para la detección de secuencias de virus en preparaciones crudas de ADN, emplea secuencias del virus del papiloma clonadas en dos distintos vectores.
(B4)

TRATAMIENTO EN LESIONES PROVOCADAS
POR INFECCIONES DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO

Los tratamientos empleados se dividen principalmente en tres:

- 1.-Físico-quirúrgicos
- 2.-Agentes químicos
- 3.-Inmunoterapéuticos

Dichos tratamientos comprenden:

FISICO QUIRURGICOS :

- a) cirugía
- b) crioterapia o criocirugía
- c) rayo láser

AGENTES QUINICOS (por destrucción citotóxica)

- a) podofilina
- b) podofilotoxina
- c) 5-fluoracilo
- d) ácido biotricloroacético
- e) bleomicina
- f) colchicina

INMUNOTERAPEUTICOS

- a) interferón

CIRUGIA.- Se puede realizar un simple corte con bisturío tijeras con o sin electrodesecación, no es un método práctico para las lesiones genitales grandes y/o numerosas, esta indicado en lesiones solitarias, produce bajas recurrencias es a veces el método de elección en condilomas intranales o en embarazadas al cual se recurre cuando la podofilina no puede usarse. (85).

CRIOterapiA.- Se ha encontrado superior a la podofilina en estudios reportados por varios autores (Simmons, Von Krough, Ghush, Sami). Se recomienda como el primer método de elección en el tratamiento de verrugas genitales; el número de sesiones de crioterapia requeridas para una completa remisión del cuadro varía en cada paciente y esto se correlaciona con el número y el tamaño de las lesiones, por lo general el promedio de sesiones fluctúa entre 2 y 3.- Actualmente se ha incrementado su aplicación en mujeres para el tratamiento de lesiones cervicales benignas o en displasias. Las ventajas son su bajo costo y pocas complicaciones no interviene con la fertilidad. En las diferentes series reportadas el promedio de falla en general es del 12 %.

Una de las desventajas es que la crioterapia prolongada es poco tolerada por la mayoría de los pacientes, debido a lo anterior lesiones grandes es conveniente tratarlas durante varias sesiones. (85, 86)

TERAPIA LASSER.- El uso del rayo laser se ha incrementado en años recientes sobre todo en el tratamiento de mujeres con le-

siones cervicales acompañada con el colposcopio. En estos casos el rayo laser permite realizar una total extirpación del tejido con lesiones benignas y premalignas con mínimo sangrado.

El mecanismo de acción es el siguiente: Los rayos infrarrojos producidos por el laser de CO² son absorbidos por los tejidos vivos y en las capas superficiales el 90 % de la energía se convierte en calor - esto induce la ebullición del agua intracelular seguida por la explosión celular lo cual produce una capa de necrosis de pocos milímetros, la conductividad calórica es mínima esto representa una mayor ventaja en comparación con el electrocauterio el que tiende a dañar los tejidos periféricos. El rayo laser representa el tratamiento de elección para la erradicación de grandes lesiones durante el embarazo y en cualquier parte genitoanal de ambos sexos, y lesiones planas poco visibles, el tratamiento debe extenderse de 1 a 2 cms. periféricos a las lesiones para evitar las recurrencias. La terapia laser es superior a la crioterapia para tratar las lesiones mayores de 3 centímetros de diametro, el promedio en general de la curación reportada en las diferentes series es del 90 al 98 % después de 1 a 3 sesiones. Una de las desventajas es que el equipo es muy caro por lo que no se ha incrementado su popularidad, ya que sólo se cuenta con este equipo en los grandes centros médicos.

Dentro de las complicaciones reportadas con el uso de esta técnica -
(85 , 87)
se encuentra la cicatrización hipertrófica.

PODOFILINA.- Es una mezcla de resinas obtenidas de la planta -
Podophyllin emodi (India) y Podophyllin peltatum (Norte Améri -
ca). En 1942 Kaplan la introduce por primera vez para el tratamiento
tópico en el condiloma acuminado, posteriormente su uso fué amplia--
mente aceptado, los resultados obtenidos en varios estudios en rela--
ción al porcentaje de eficacia"es del 22 al 98%, esta variabilidad en
relación a los resultados se debe por ejemplo a: tipo de virus del -
papiloma involucrado en la lesión, estado inmune del paciente, sitios
anatómicos de las lesiones, duración de la enfermedad, tratamientos_
previos, estos factores influyen en tratamiento, sin embargo la podó
filina sigue siendo el tratamiento de primera línea para el condilo-
ma acuminado, aunque actualmente se han reportado otras terapias de_
mayor eficacia.

La podofilina se usa en concentraciones del 20 al 25% en solu
ción de tintura de benzoina o en etanol, con aplicaciones de una vez
por semana dejándola de 1 a 6 horas, otros autores recomiendan apli-
caciones diarias en concentraciones de 1.5 al 3% y 3 a 7 días.

Las reacciones adversas locales son: Inflamación, dolor, ero--
sión, necrosis, balanitis, fimosis, y las sistémicas son: neuropatía,
pancitopenia, fiebre, crisis convulsivas, ileo, insuficiencia renal,
y muerte. Así como posibles efectos teratogenicos durante el embarazo.
(85, 88, 89.)
(90).

PODOFILOTOXINA.- Es un compuesto químicamente puro y biológicamente activo y purificado de la podofilina, su mecanismo de acción es de unirse al sitio de los microtubulos celulares. En estudios comparativos con la podofilina se concluye que: La acción de la podofilotoxina al 8% es igual a la de podofilina al 25%, a dado mejores resultados que la podofilina en E.E.U.U. y en Europa, porque presenta menores reacciones adversas. Su aplicación se recomienda al 0.5% dos veces al día por tres días. (91.)

5-FLUORACILO.- (5-FU).- Es un metabolito antagonista de la pirimidina. La eficacia reportada en el tratamiento de verrugas genitales en general es de 33 a 70%, sobre todo en lesiones uretrales donde se ha reportado un 90% de efectividad con aplicaciones diarias -- que van de 2 a 8 semanas, puede producir reacciones adversas como: inflamación, ulceraciones, disuria y en ocasiones retención urinaria; es efectiva para tratar las infecciones provocadas por el virus del papiloma humano, pero no ha sido sujeta a regimenes de tratamiento. (85,92). Aún no ha sido determinadas la dosis óptima y el vehículo.

Otros agentes químicos como: ACIDO TRICLOROACETICO, BLEOMICINA Y COLCHICINA; han reportado ser de menor efectividad que la podofilina en el tratamiento de estas lesiones provocadas por virus del papiloma humano.

INTERFERON.- Son glucoproteínas naturales con propiedades anti virales y tienen tres formas de presentación antigenica el alfa interferon deriva de los leucocitos, beta interferon deriva de los fibroblastos, gama interferon deriva de los linfocitos. Su mecanismo de acción es inducir la proliferación de enzimas que previenen la reeplicación viral actual sobre las defensas del huésped y aumentan la actividad linfocitotóxica de los linfocitos killer.

La terapia con interferon intralesionalmente y sistemicamente reportada representa ser un tratamiento seguro y efectivo en el tratamiento de condilomas resistentes. Sin embargo, la terapia intralesional ha sido criticada porque sólo se pueden usar en lesiones visibles y no en las lesiones subclínicas que pueden tener recaídas. (93,94,95,96,97.)

OBJETIVOS

1.- Conocer la frecuencia de las infecciones producidas por el virus del papiloma humano en genitales masculinos (pene), parejas -- sexuales activas de mujeres con infección genital viral demostrada.

2.- Identificar las principales características morfológicas - de las lesiones en el pene y su histopatología.

3.- Determinar si existe relación y con que frecuencia, se -- asocian las infecciones virales externas (pene) con las infecciones_ virales internas (uretra peneana).

4.- Valorar la utilidad de la técnica (amplificación con el of talmoscopio, la lupa y el uso del ácido acético), en lesiones subclí nicas (que sólo se ponen en evidencia con esta técnica), y promover- la para la detección de lesiones en la población de riesgo por infec ción del virus del papiloma humano.

5.- Erradicar la infección viral en la población masculina con lesiones detectadas por medio de crioterapia.

HIPOTESIS

H1.- Existe una alta frecuencia de infección por papiloma virus en genitales de hombres (pene), pareja sexual activa de la mujer que presenta infección genital por virus del papiloma humano.

Mo.- No existe una alta frecuencia de infección por papiloma virus en genitales de hombres (pene), pareja sexual activa de la mujer que presenta infección genital por virus del papiloma humano.

H2.- La infección por el virus del papiloma humano en pene produce lesiones difíciles de identificar a simple vista (subclínicas) con un patrón histopatológico de condiloma plano.

Mo.- La infección por el virus del papiloma humano en pene no produce lesiones difíciles de identificar a simple vista (subclínicas) ni un patrón histopatológico de condiloma plano.

H3.- La amplificación mediante el uso de un oftalmoscopio o la lupa con previo aplicado de ácido acético al 5%, permite visualizar las lesiones en pene provocadas por papiloma virus que no son visibles a simple vista.

H0.- La amplificación mediante el uso de un oftalmoscopio o la lupa con previo aplicado de ácido acético al 5% no es de utilidad para visualizar lesiones en pene provocadas por el virus del papiloma humano, ya que la mayoría son visibles a simple vista.

H4.- Si existen lesiones externas en pene provocadas por la -- infección viral del papiloma humano también existen infecciones internas en uretra peneana producidas por el virus.

H0.- Si existen lesiones externas en pene provocadas por la infección del virus del papiloma humano no existe la asociación de infecciones internas en uretra peneana producidas por el virus.

JUSTIFICACION

La ausencia de estudios en nuestro medio que nos indiquen la frecuencia de infección genital por papiloma virus en genitales masculinos parejas sexuales de mujeres con infección genital del virus. Debido a que algunos tipos del virus se relacionan con carcinogénesis genital la detección de lesiones clínicas y subclínicas y su tratamiento para la erradicación de las lesiones en genitales potencialmente oncogénica, justifica nuestra investigación.

METODO Y MATERIAL

La metodología empleada en este estudio fue, un diseño de investigación clínico, descriptivo, longitudinal y observacional en forma retrospectiva y prospectiva.

Se estudiaron 50 hombres enviados de Oncología (parejas activas sexuales de mujeres a las cuales se les detectó infección genital del virus del papiloma humano), A estos pacientes se les realizó una historia clínica completa y se identificaron las lesiones genitales de dos maneras:

1).- A simple vista y/o con amplificación (lupa)

2).- Posterior a la aplicación del ácido acético al 5% en genitales observado con la lupa las lesiones y se comparó entre ambos métodos, se tomaron citologías uretrales y biopsias, se dió tratamiento a base de crioterapia en las lesiones genitales identificadas. A los hombres que presentaron lesiones evidentes (condilomas), se les dió tratamiento sin realizar estudio citopatológico.

En cada uno de los 50 hombres se obtuvo la siguiente información: edad, morfología de las lesiones, ocupación, número de parejas sexuales, vida sexual activa, antecedentes de infecciones venereas, circuncisión, hallazgos citológicos e histopatológicos.

En las mujeres (parejas sexuales de estos hombres) se recolectaron de acuerdo a la ficha elaborada las siguientes variables: edad, ocupación, número de parejas sexuales, infecciones venereas previas, lesiones genitales detectadas por colposcopia, estado de inmunosupresión, uso de anticonceptivos, tabaquismo, citologías e histopatologías de las lesiones.

Los datos obtenidos fueron agrupados en tablas, gráficas, se obtuvieron los porcentajes y la media. Este estudio se realizó en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México S.S., en un periodo que comprendió entre el 10. de marzo de 1990 al 28 de febrero de 1991.

RESULTADOS

De los 50 pacientes masculinos estudiados, se obtuvieron los siguientes resultados:

EDAD.- Las edades de los hombres comprendieron de los 20 a los 61 años, predominó la edad entre los 31 a 35 años. De los 20 a 25 años se presentaron 5 casos (10%). De los 26 a los 30 años, 7 casos (14%). De los 31 a 35 años, 18 casos (36%). De los 36 a 40 años, 11 casos (22%). De los 41 a 45 años, 4 casos (8%). De los 46 a 50 años, 2 casos (4%); mayores de 50 años se presentaron 3 casos (6%). (Gráfica 1). Con promedio de edad de 34.9 años y desviación estandar de 8.1

OCUPACION.- Trabajadores de la industria y servicios, 18 casos (36%) fue el grupo que predominó. Empleados del gobierno 5 (10%). Comerciantes 8 (16%). Profesionales 2 (4%), Técnicos 4 (8%), Empleados del campo 1 (2%), Vigilantes de policía 4 (8%), Desempleados 8 (16%) (Tabla I).

PAREJAS SEXUALES.- En relación a compañeras sexuales reportadas por los hombres, fueron 20 hombres, que correspondió a la mayoría (54%) reportaron de 1 a 5 parejas sexuales. 10 hombres (27%) reportaron de 6 a 10 parejas, 3 hombres (8.1%) de 11 a 15 parejas sexuales.

Otro grupo de 3 hombres (8.1%) 16 a 20 parejas sexuales. (Gráfica 2).

VIDA SEXUAL ACTIVA DE LAS PAREJAS.-Corresponde al tiempo de actividad sexual entre la mujer con infección del virus del papiloma humano detectada en el servicio de Oncología y el hombre estudiado en este trabajo. Se obtuvo la siguiente información: 14 parejas que correspondió al 35% reportaron de 1 a 5 años de actividad sexual, - este fue el grupo predominante; 11 parejas (27.5%) de 6 a 10 años de actividad sexual; 7 parejas (17.5%) de 11 a 15 años; 6 parejas (15%) de 16 a 20 años; una pareja (2.5%) de 21 a 25 años. Y sólo una pareja (2.5%) reportó más de 25 años de actividad sexual. (Gráfica3).

INFECCIONES VENEREAS PREVIAS.- De los 50 pacientes masculinos, 46 de ellos (92%) negaron infecciones venéreas previas. Sólo 4 (8%) refirieron el antecedente de haber presentado infecciones venéreas previas, y éstas correspondieron en dos casos a condilomas, uno gonorrea y otro sífilis.

CIRCUNSIACION.- 49 de los pacientes no estaban circuncidados (98%); sólo uno (2%) estaba circuncidado al momento del estudio. -- (Gráfica 4).

PRUEBA DEL ACIDO ACETICO.- Fue positiva manifestada por zonas de blanqueamiento principalmente en 32 de los 50 hombres(64%), y --

negativa en 18 hombres (36%). El porcentaje de error de este estudio fue del 34% para la prueba del ácido acético. (Gráfica 5).

MORFOLOGIA CLINICA DE LAS LESIONES EN PENE.- Posterior a la aplicación del ácido acético se encontraron: Pápulas blancas en número de 35 que correspondió al 56% de todas las lesiones y fue el grupo de lesiones predominante, 1 a 5 manchas blancas se presentaron en número de 21 (33.8%). Puntilleo blanco se localizó principalmente en dorso de pene, en número de 6 (9.6%); de los 50 hombres, 24 de ellos (48%) presentaron más de dos lesiones en pene. (Tabla II).

CITOLOGIAS URETRALES.- De las 50 citologías uretrales realizadas en los hombres; 26 fueron positivas con cambios provocadas por el virus del papiloma humano y correspondió al 51%; 22 (49%) se reportaron como negativas para infección del virus del papiloma humano. (Gráfica 6). La correlación entre las citologías uretrales y lesiones ácido acéticas positivas o negativas fue: De las 22 citologías uretrales positivas para infección del virus del papiloma humano todas (100%) de los pacientes presentó lesiones acéticas positivas. De las 28 citologías uretrales negativas, en 4 pacientes (8%) no hubo lesiones externas ácido acéticas positivas y 24 (48%) presentaron lesiones externas ácido acéticas positivas.

En relación a los hallazgos citológicos e histopatológicos. De las 22 citologías uretrales positivas; 20 (40%) biopsias de lesiones de pene fueron positivas y 2 (4%) negativas. En las 28 citologías uretrales negativas las biopsias positivas en lesiones externas fueron de 23 (46%) y negativas (10%).

HISTOLOGIA. - En 43 pacientes los resultados de las biopsias de las lesiones en pene fueron positivos para infección del virus del papiloma humano correspondió al (86%) y en 7 (14%), de las biopsias fueron negativas para esta infección. Los principales hallazgos histopatológicos fueron: Hiperqueratosis, papilomatosis, colilocitosis, disqueratosis y mitosis. (Gráfica 7). En los estudios histopatológicos reportados como negativos la relación con la morfología clínica de las lesiones fue la siguiente: 5 de las 7 lesiones con biopsias negativas, para infección del virus del papiloma humano fueron de aspecto papular localizadas cerca de la parte interna del frenillo. Sólo una lesión de aspecto de mancha blanca reportó negatividad en el estudio histopatológico (14.2%). Y la otra biopsia negativa fue tomada en piel de pene, sin lesiones identificables posterior a la aplicación del ácido acético y representó también el (14.2%).

La correlación entre los hallazgos citológicos, histológicos y del ácido acético de los 50 hombres estudiados se dividen en 4 grupos principales:

GRUPO I.- 14 de los pacientes presentaron lesiones visibles en los genitales (pene) con lupa; y a la aplicación del ácido acético no presentaron ningún cambio; las citologías uretrales reportadas -- fueron en su mayoría negativas 10 (71.4%), y 4 (29.7%) positivas. A diferencia de las histologías que se reportaron la mayor parte positivas 11 (78.5) y 3 negativas (21.4%).

GRUPO II.- Este grupo correspondió a los pacientes que no presentaron lesiones visibles con lupa ni posterior a la aplicación con ácido acético más lupa; fueron un total de 4; las citologías uretrales en este grupo fueron todas negativas (100%). Y la biopsias de -- piel 3 fueron positivas (75%) y sólo una negativa (25%).

GRUPO III.- En 19 pacientes presentaron lesiones visibles sólo con la lupa pero éstas se acentuaron posterior a la aplicación del -- ácido acético. Las citologías positivas fueron 9 (47.3%) y las negativas 10 (52.6%). Las biopsias 18 positivas (94.7%) y negativas sólo una (5.2%).

GRUPO IV.- Este último grupo correspondió a los pacientes que -- no presentaban lesiones visibles con la lupa, pero si posterior a la aplicación del ácido acético; fueron en total 13; 10 con citologías -- positivas (76.9%) y 3 negativas (23%); 12 biopsias de piel reportadas positivas (92.3%) y sólo una (7.6%) negativa.

TRATAMIENTO.- A 17 hombres se les dió tratamiento a base de crioterapia; el número de sesiones estuvo en relación hasta que la prueba del ácido acético se negativizó. En ocho pacientes sólo fue necesario la aplicación de una sesión de creoterapia. En cuatro pacientes 2 sesiones. En dos pacientes 3 sesiones de creoterapia. Dos pacientes recibieron 4 sesiones y en sólo uno fue necesaria la aplicación de 7 sesiones de creoterapia. Estas sesiones se aplicaron --semanalmente sin complicaciones.

A los siete pacientes con biopsias negativas se les excluyó del tratamiento. Al grupo de los diez y ocho pacientes que presentaron la prueba del ácido acético negativa pero estudio histopatológico positivo para infección del virus del papiloma humano, no se les aplicó tratamiento y se mantienen en observación y revisión periódica.

Los ocho pacientes restantes se negaron a recibir tratamiento y se mantienen actualmente en observación.

RESULTADOS DE LAS MUJERES

Se obtuvo la siguiente información de las parejas sexuales femeninas de los 50 hombres reportados en este estudio.

EDAD.- La edad de las mujeres comprendió entre los 22 y 48 años y predominaron los grupos de edades de los 26 a los 35 años de edad que corresponde al 50% del total de mujeres. (Gráfica 8). Con promedio de edad de 31.3± (6.2%).

OCUPACION.- El grupo mayor correspondió a: labores en el hogar con 34 mujeres (80%). Empleadas de servicios 5 (10.4%); obreras 2 (4.7%), empleadas domésticas 1 (2.3%). (tabla IV).

PAREJAS SEXUALES.- Los compañeros sexuales reportados por las mujeres fueron: 24 de ellas (60%) reportaron sólo una pareja sexual. 11 (27%) reportaron 2 parejas sexuales y 5 (12.5%) reportaron 3 parejas sexuales. (Gráfica 9).

INFECCIONES VENEREAS PREVIAS.- De las 50 parejas sexuales femeninas sólo 2 de ellas (4%) tuvieron antecedente de infecciones venéreas previas que correspondieron en los dos casos a gonorrea. El resto de las mujeres negaron este antecedente.

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS.- Durante el estudio sólo una mujer reportó de presentar CA hepático con metástasis a distancia y la cual falleció. El resto del grupo de mujeres negaron antecedentes patológicos de importancia.

COLPOSCOPIA.- En los hallazgos colposcòpicos encontrados en estas mujeres en todas se reportan lesiones en cèrvix sugestivas de infección por virus del papiloma humano.

ANTICONCEPTIVOS.- De las 50 mujeres 9 (18%) usaban DIU; 2 de ellas (4%) con salpingoclasia. En 4 (8%) su pareja usaba condón; sólo una (2%) el uso de anticoncèptivos orales. Las 34 restantes (68%) negaron uso de cualquier método anticoncèptivo.

TABAQUISMO.- Se reportó el antecedente de tabaquismo positivo en 6 de ellas (12%) y negativo en 46 mujeres (92%).

CITOLOGIAS CERVICOVAGINALES.- 40 de las 50 mujeres reportaron positividad con datos de infección del virus del papiloma humano y correspondió a el (80%). Y en 10 de ellas se reportaron citologías negativas (20%).

HISTOLOGIAS.- Las 50 pacientes femeninas presentaron estudio histopatológico compatible con datos de infección del virus del papiloma humano.

DISCUSION

1.- En el grupo de los 50 hombres estudiados; la edad comprendió de los 20 a los 61 años de edad con un promedio de 34.9 años \pm (8.1%). Este rango de edad es similar al grupo de edad de las series de hombres estudiadas en que reportan edades de los 17 a los 62 años con promedio de edad de 32.3.

2.- El número de parejas sexuales reportadas por los hombres - en la mayoría (54%), reportaron de 1 a 5 parejas sexuales, a diferencia de las series reportadas en que los hombres reportaron una sola pareja sexual.

3.- La vida sexual activa de las parejas estudiadas fue de 1 a 10 años comprendiendo los dos grupos mayores, esto concuerda con las series reportadas que toman como mínimo de 6 meses a un año en adelante. Como tiempo necesario de actividad sexual entre las parejas, y su relación con la infección del virus del papiloma humano.

4.- Las infecciones venéreas previas reportadas por los pacientes en nuestro estudio fue baja: sólo se reportaron 4 pacientes con antecedentes en dos casos de condilomas previos, uno de sífilis y otro de gonorrea. En estudios previos la asociación, de otras enfermedades venéreas es poco frecuente y las patologías reportadas principalmente herpes genital y linfogranuloma venéreo.

5.- La mayoría de los hombres estudiados no estaba circuncidado (92%). Existen pocas publicaciones de la literatura en general en -- relación a hombres con o sin circuncisión e infección del virus del papiloma humano. Si existen series publicadas sobre todo en países - subdesarrollados y serie de hombres estudiados no circuncidados con fimosiis que secundario a la infección del virus del papiloma humano desarrollan cáncer de pene, pero aquí influyen otras condiciones: -- higiénicas y de promiscuidad.

6.- La prueba del ácido acético con ayuda de lupa fue positiva en (64%). Varios autores han reportado un rango del 53% al 85% de positividad de esta prueba en sus series. Y el porcentaje de error en - general con esta prueba en la literatura se reporta en promedio del _ (25%), en nuestro estudio el porcentaje de error fue más alto del - - (35%).

7.- Las lesiones identificadas en el pene de los pacientes fue ron principalmente pápulas (56%) y máculas (blancas 33.8%), esta fre cuencia es ligeramente mayor de la reportada en la literatura que -- también reportan las mismas lesiones pápulas y máculas como más fre- cuentes de un (42.5%).

8.- Las citologías uretrales positivas por infección del virus de papiloma humano, se reportaron en este estudio de (51%) en general.

Existen pocos reportes en relación a dicho estudio en la literatura, por lo que es necesario la realización de un mayor número de investigaciones para poder realizar una correlación más completa.

9.- Los hallazgos histológicos encontrados fueron: hiperqueratosis, papilomatosis, coilocitosis y mitosis, también reportados en la literatura. La frecuencia de estos cambios fue alta en esta serie (86%), que sirvió de gran ayuda para identificar cambios provocados por virus del papiloma humano no identificables en algunos casos -- (35%) con la prueba del ácido acético.

10.- Actualmente no se ha estandarizado ningún tipo de tratamiento para estas lesiones subclínicas virales, existen muy pocos estudios al respecto. La mayoría de los reportes en la literatura mencionan al hombre como portador y no como víctima a diferencia la mujer. Por lo que es necesario de mayor tiempo y estudios de observación en el comportamiento clínico de estas lesiones.

CONCLUSIONES

1.- Existe una alta frecuencia de infección por virus del papiloma humano detectada en genitales de los hombres (pene), que son parejas sexuales activas de las mujeres que presentan también la infección viral. En este estudio constituyó el (86%) en general.

2.- En los pacientes masculinos que se trata de detectar la infección por virus del papiloma humano por el sólo hecho de presentar su pareja sexual infección; las lesiones presentes en genitales son difíciles de identificar a simple vista (subclínicas). Por lo que:

3.- La amplificación mediante el uso de una lupa, oftalmoscopio o colposcopio con previa aplicación del ácido acético del (3-5%) dejando en genitales como mínimo 3 minutos, es de utilidad para visualizar las lesiones provocadas por el virus del papiloma humano. La efectividad de esta técnica en esta investigación fue del (64%).

4.- El uso de la técnica del ácido acético también se da en algunos casos falsa positivas, en este estudio fue de (35%) aproximadamente; de falsas positivas.

5.- Dentro de las principales lesiones que se presentaron en pene posterior a la aplicación del ácido acético fueron: pápulas, manchas y puntillero blanco.

6.- Los cambios histológicos provocados por el virus del papiloma humano de: hiperqueratosis, papilomatosis, colicitosis y disqueratosis.

7.- Cuando existen lesiones externas (pene) provocadas por el virus del papiloma humano existe un (50%) de frecuencia de presentar lesiones uretrales virales.

8.- En los pacientes que se sospechen de alto riesgo para presentar infecciones por el virus del papiloma humano y la prueba de ácido acético sea negativa; se debe realizar biopsia en los genitales de los sitios anatómicos más frecuentemente infectados por este virus.

9.- La técnica del ácido acético más amplificación es barata, fácil de practicar sin reacciones adversas, por lo que se debe emplear en todos los pacientes en que se sospeche infección por el virus del papiloma humano, y no presenten lesiones visibles en genitales, o en los que tengan el antecedente de tratamientos previos por esta infección (condilomas) como prueba en infecciones residuales virales.

10.- En la población femenina mexicana, la frecuencia en las mujeres de presentar la infección genital por el virus del papiloma

humano y posible riesgo de displasias y cáncer en cérvix, no se encuentra relacionada con el número de parejas sexuales de ellas, sino está más relacionado con la promiscuidad de su pareja (masculino).

OCUPACIONES REPORTADAS DE LOS 50 PACIENTES ESTUDIADOS

OCUPACION	No.	%
TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA Y SERVICIO	18	36
EMPLEADOS DE GOBIERNO	5	10
COMERCIANTES	8	16
PROFESIONALES	2	4
TECHICOS	4	8
TRABAJADORES DEL CAMPO	1	2
VIGILANTES DE POLICIA	4	8
DESEMPLEADOS	8	16
TOTAL	50	100

TABLA I

LESIONES CLINICAS MAS FRECUENTES ENCONTRADAS POSTERIOR A LA
 APLICACION DE ACIDO ACETICO

LESIONES	No.	FRECUENCIA (%)
PAPULAS	35	56.4
MANCHAS	21	33.8
PUNTILLO BLANCO	6	9.6

TABLA II

LESIONES CLINICAS ENCONTRADAS CON ESTUDIO
 HISTOPATOLOGICO NEGATIVAS

LESIONES	No.	%
PAPULAS	5	66
MANCHAS	1	16
SIN LESIONES CLINICAS IDENTIFICADAS	1	16

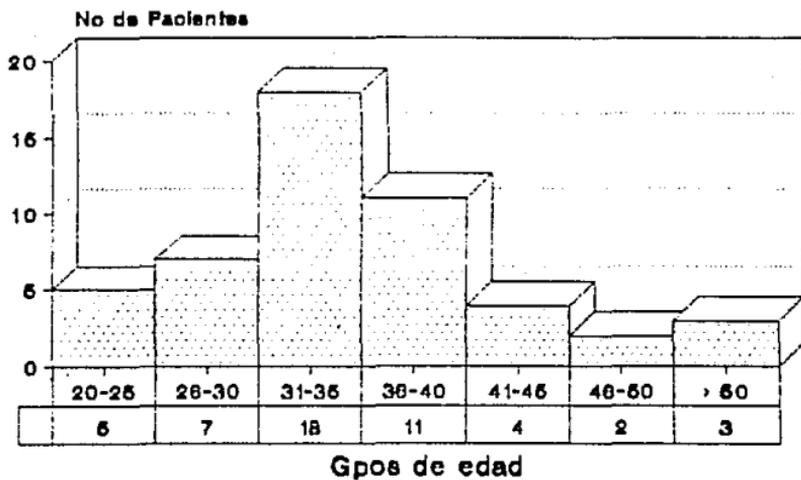
TABLA III

OCUPACIONES REPORTADAS DE LAS MUJERES

OCUPACION	No.	%
LABORES EN EL HOGAR	34	80.9
EMPLEADAS DE SERVICIOS	5	10.4
OBRERAS	2	4.7
EMPLEADAS DOMESTICAS	1	2.3
	<hr/>	<hr/>
TOTAL	42	98.3

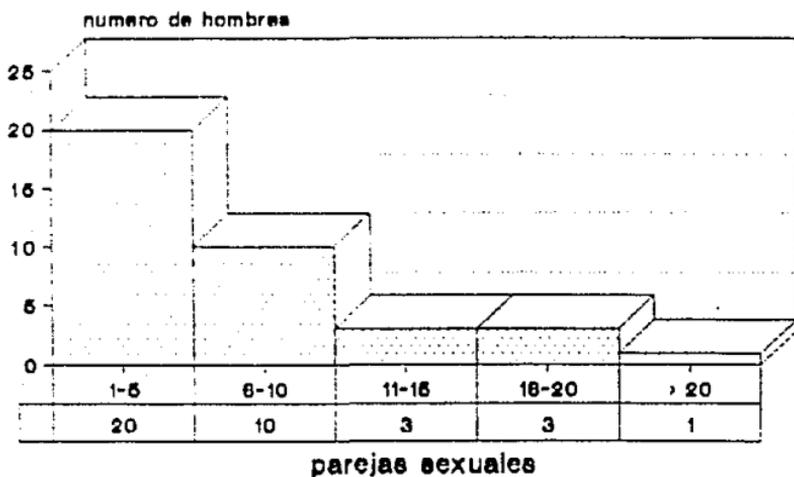
TABLA IV

EDAD DE LOS PACIENTES MASCULINOS ESTUDIADOS



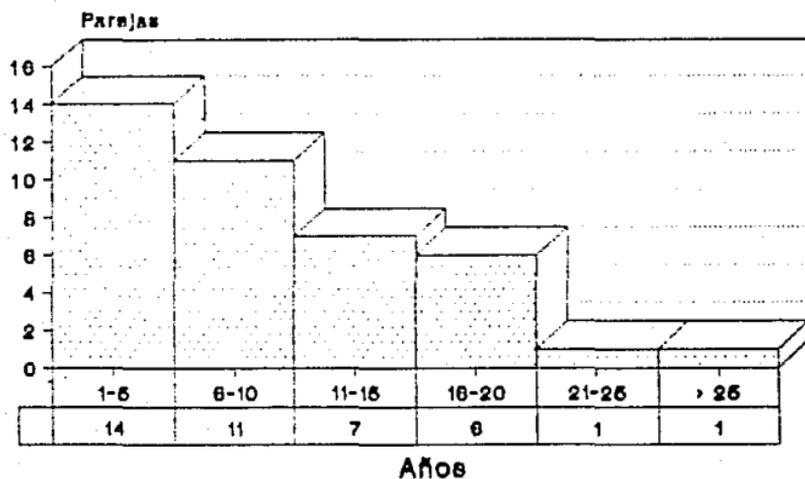
GRAFICA No. 1

NUMERO DE PAREJAS SEXUALES EN HOMBRES



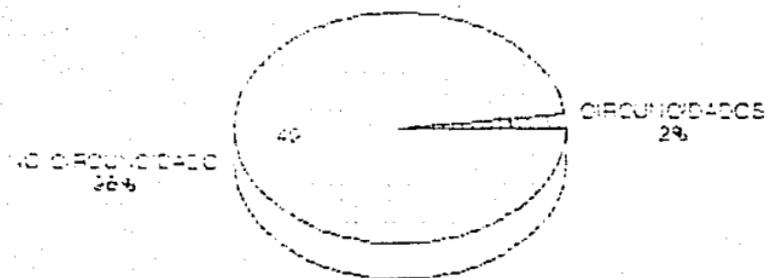
GRAFICA No. 2

VIDA SEXUAL ACTIVA DE LAS PAREJAS



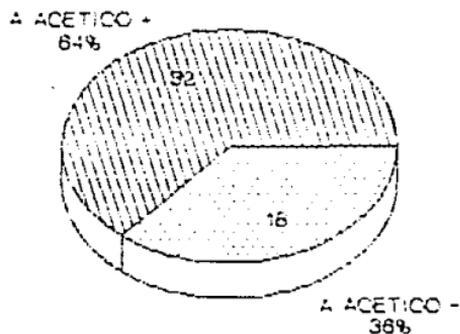
GRAFICA No. 3

HOMBRES CON CIRCUNSIÓN



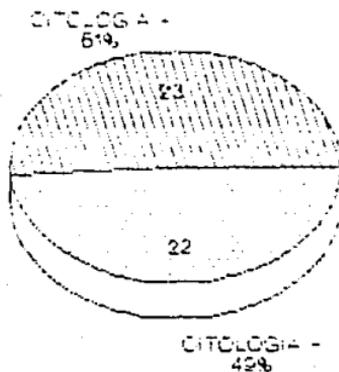
GRAFICA No. 4

PRUEBA DEL ACIDO ACETICO EN LOS GENITALES DE 50 HOMBRES



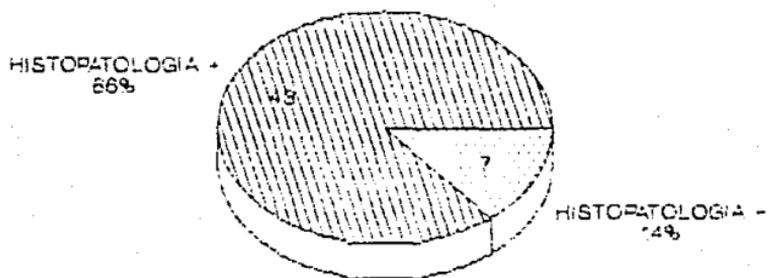
GRAFICA No. 5

CITOLOGIAS URETRALES EN INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO



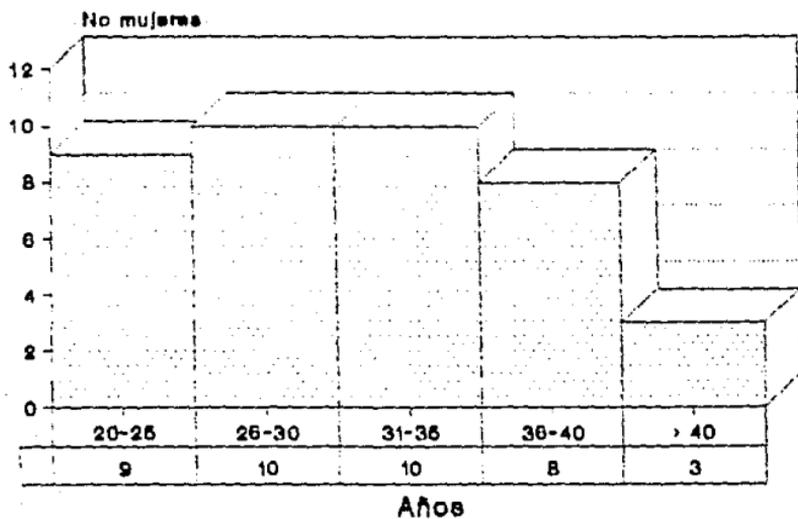
GRAFICA NO.6

BIOPSIAS DE PIEL DE PENE DE INFECCION DE VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO



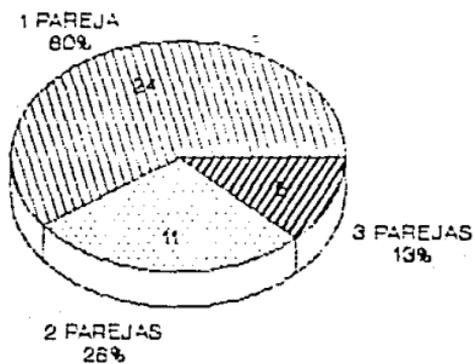
GRAFICA No. 7

EDAD DE LAS MUJERES



GRAFICA No. 8

PARÉJAS SEXUALES EN LAS MUJERES



GRAFICA No. 9

FIGURA No. 1 Células disquerntoticas.Citología uretral.

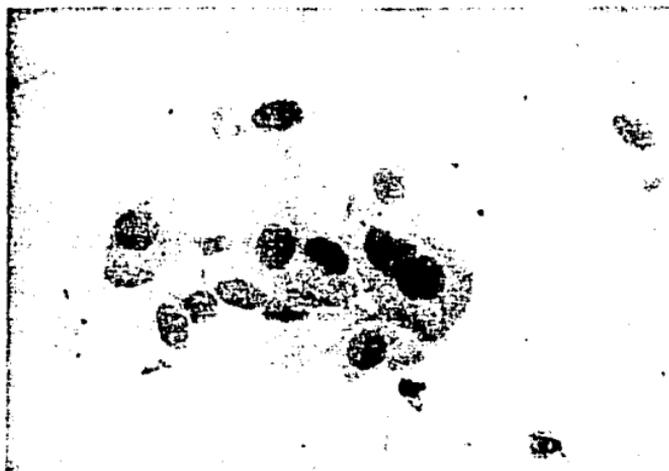


FIGURA No. 2 Células uroteliales más metaplasia.
(citología uretral).



FOTO 3. Manchas blancas y pápulas en glánde de un paciente con infección del virus del papiloma humano.



FIGURA 4. Coilocitos. D citología uretral del mismo paciente (arriba).



FIGURA 5 Manchas blancas posterior a la aplicación del ácido acético.



FIGURA 6.
Hiperplasia basal
mitosis, coilocitos.
(biopsia de piel de
pene, arriba).



FIGURA 7. Lesión en pene sin ácido acético.



FIGURA 8. Lesión en pene con blanqueamiento posterior de aplicar ácido acético. (arriba mismo paciente).



FIGURA 9. Lesiones ácido acético positivas en pene.



FIGURA 10. Collocitos.
(biopsia del paciente ,arriba).



FIGURA 11. Blanqueamiento del pene posterior
aplicación del ácido acético.

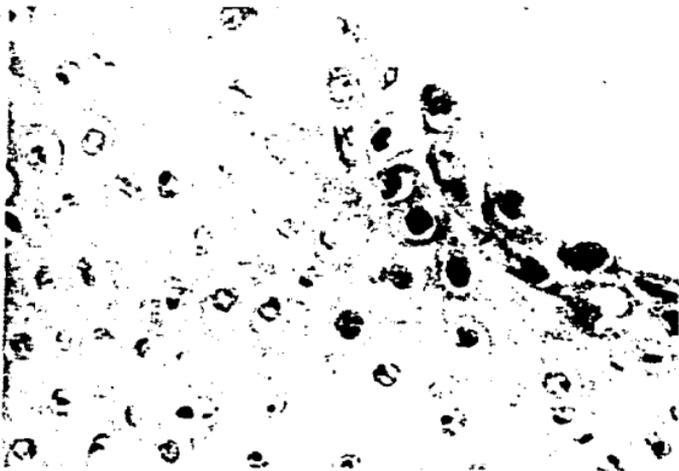


FIGURA 12. Coilocitos. Biopsia de zona blanca
(arriba).



FIGURA 14.



Coilocitos.
(biopsias de
piel de pene;
fig.14 y 15.

FIGURA 15.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fields B, Knipe D. Introduction to virology. Virology. Raven Press New York. 1985: 1-5.
- 2.- Murphy F. Virus Taxonomy. Virology. Raven Press New York. -- 1985: 7-25.
- 3.- Oriel J.D. Natural history of genital warts. British J. Vener. Dis. 1971; 47: 1-13.
- 4.- Oriel JD,Whimster IW.Carcinoma in situ asociated with virus-containing anal warts. British J. Dermatol. 1971; 84: 71-73.
- 5.- Kovi J, Tillman RL. Malignant transformation of condyloma - - acuminatum: A light microscopic and ultrastructural study. . . Am.J. Clin. Pathol. 1974; 61: 702-710.
- 6.- Shah K.Papovaviruses.Virology,Raven Press.New York. 1985: - - 373-389.
- 7.- Cobb M.LCDR. Human Papillomavirus infection. J Am Acad. Derma~~to~~tol. 1990; 22: 547-566.
- 8.- Beutner Karl. Human papillomavirus infection. J Am Acad. Derma~~to~~matol. 1989; 20: 114-123.
- 9.- Rapp Fred, Connor T. Virology. Principios de Oncologia. Barce~~l~~ona: 1988: 36-38.
- 10.- Stoler Mark, Broker T. In situ Hybridization Detection of - - Human papillomavirus DNAs and Messenger RNAs in Genital Condy~~l~~omas and a Cervical Carcinoma. Human Pathol. 1986; 17: - - - 1250-1258.
- 11.- Moskaluk C, Bastia D. Interaction of the Bovine Papillomavirus type 1 E2 Transcriptional control protein with the viral - -- enhancer. Journal Of Virology. 1988: 1925-1931.
- 12.- Grand R, Doorbar J ,et als. Phosphorylation of the Human - -- Papilloma virus Type 1 E4 proteins in vivo and in vitro. Viro~~l~~ogy. 1989; 170: 201-213.

- 13.- Brigati D, Myerson D. et als. Detection of viral Genomes in cultured cells and paraffin-embedded tissue Section Using - biotin-Labeled-Hybridization probes. *Virology*. 1983; 126: - 32-50.
- 14.- Chou Chi, Golden E. Identification of the Human Papillomavirus E2 protein in genital tract tissues. *Journal of virology*. 1968; 606-609.
- 15.- Pirisi L, Shigeru Y, Feller M. Transformation of human fibroblasts and Keratinocytes sith Human Papillomavirus type 16 - DNA. *Journal of virology*. 1987; 1061-1066.
- 16.- Kaur P, McDougall J. Characterization of primay Human Kerati nocytes transformed by human papillomavirus type 18. *Journal of Virology*, 1988; 62: 1917-1924.
- 17.- Lutzner M. The human papillomavirus (a review). *Arh dermatol*. 1983; 119: 631-635.
- 18.- Lorincz A, Quinn A, y cols. Cloning and partial DNA sequencing of twonew human papillomavirus types associated with condylo mas and low-grade cervical neoplasia. *Journal of Virology*. - 1989; 63: 2829-2834.
- 19.- Muñoz N, Bosch F. Epidemiology of cervical cancer IARC - - - Scientific publications No. 94. World health organization, - International Agency for research on cancer, Lyon, 1989: 9-39.
- 20.- Harris, R.W.C, Brinton, L.A. et als. Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of cervix. *British J Cancer* 1980; 42: 359-369.
- 21.- Reeves, W.C. Caussy, D. et als. Case control study of human - papillomavirus and cervical cancer in Latin America. *Internal J. Cancer*. 1987; 40: 450-454.
- 22.- Clarke, E.A. Morgan, R.W. Smoking as a risk factor in cancer of the cervix *Am. J. Epidemiol*. 1982; 115: 59-66.
- 23.- La vecchia, C. et als. Sexual factors, venereal diseases, - - and the risk of and intraepithelial and invasive cervical - - neoplasia. *Cancer* 1986; 58: 935-941.
- 24.- Brinton, L.A., Hamman R.F. Sexual and reproductive risk - - - factors for invasive cervical cancer. *J. Natl Cancer inst*. -- 1987; 79: 23-30.

- 25.- Beyce J.G. Lu T. Cervical carcinoma and oral contraception. - Obstet. Gynecol. 1972; 40: 139-146.
- 26.- Clarke, E.A. et als. Cervical dysplasia: Association with - - sexual behavior smoking, and oral contraceptive use?. Am. J.- Obstet Gynecol. 1985; 151: 612-616.
- 27.- Thomas D.B. Relationship or oral contraceptives to cervical - carcinogenesis Obstet.Gynecol. 1972; 40: 508-518.
- 28.- Peters. R.K. et als. Risk factors for invasive cervical cancer among Latinas and non latinas in the Aneles C. J. Natl Cancer inst. 1986; 77: 1063-1077.
- 29.- Andolsek L. Influence of oral contraceptives on the incidence of premalignant and malignant lesion of the cervix. Lancet. - 1983; i:1298.
- 30.- Peritz E. The incidence of cervical cancer and duration of -- oral contraceptive use. Am.J. Epidemiol. 1977; 106: 462-469.
- 31.- Wilkelstein W.R. Smoking and Cancer of the uteri cervix. Am J. Epidemiol. 1977; 106: 257-259.
- 32.- Holly E. et als. Mutagenic mucus in the cervix of smokers.J. _ Natl Cancer Inst. 1986; 76: 983-986.
- 33.- Sasson I.M. Hoffmann J. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus. New Engl. J. Medicine. 1985; 312: 315-316.
- 34.- Schiffman M.H.. et als. Biochemical epidemiology of cervical_ neoplasia. Cancer res. 1987; 47: 3886-3888.
- 35.- Wassertheil-Smoller. Dietary viramin C and uterine cervical - dysplasia. Am. J. Epidemiology. 1981; 114: 714-724.
- 36.- Palan, O.R, Romney, S.L. Cellular binding proteins for vitamin A in the normal human uterine cervix and in dysplasia. Cancer res. 1979; 39: 3114-3118.
- 37.- La vecchia C. Dietary vitamin A and the risk of invasive cervical Cancer. Int. J. Cancer. 1984; 34: 319-322.
- 38.- Anon. Immunology and Cancer. Lancet; i: 1298-1300.

- 39.- Porreco, R. et als. Gynecologic malignancies in immunosuppressed organ homografit recipients. *Obstet. Gynecol.* 1975; 45: - - 359-364.
- 40.- Halpert, R. Human papillomavirus and lower genital neoplasia in renal transplant patients. *Obstet. Gynecol.* 1986; 68: - - 251-258.
- 41.- Koranda F, Dehmel E, Kahn G. Cutaneous complications in immunosuppressed renal homografit recipients. *JAMA.* 1974; 229: - - 419-424.
- 42.- Bunney M, Barr B. Human papillomavirus type 5 and skin cancer in renal allograft recipients. *The lancet.* 1987; 18: 151-152.
- 43.- Zukervar P, Euvrad S. Incidence des papillomes viraux et des cancers malpighiens chez les transplantées renaux. *Nouv. Dermatol.* 1989; 8: 422-425
- 44.- Barr B, McLaren K, Benton C. Human papillomavirus and skin cancer in renal allograft recipients. *The lancet.* 1989; 21: - - 124-128.
- 45.- Van der Leest R, Zachow K. Human papillomavirus heterogeneity in 36 renal transplant recipients. *Arch. Dermatol.* 1987; 123: - 354-357.
- 46.- Rudlinger R, Bunney M. Et als. Detection of human papilloma virus type 5 DNA in a renal allograft patient from Scotland. *Dermatologica.* 1988; 177: 280-286.
- 47.- Zur Hausen H, Gissmann L, Viruses in etiology of human genital cancer *Prog. Med. Virol.* 1984; 30: 170-186.
- 48.- Campion M.J. Human cervical papillomavirus infection: a clinical perspective. IARC Scientific publications No. 94 World health organization International agency for research on cancer Lyon. 1989: 41-66.
- 49.- Gissmann L, Schwartz E. Persistence and expression of human papillomavirus in genital cancer. *Papillomaviruse*, New York, Chichester Wiley. 1986: 190-197.
- 50.- Becker, T.M. Genital human papillomavirus infection. *Obstet. Gynecol. Clinica North American.* 1987; 14: 389-396.
- 51.- Grubb, G.S. Human papillomavirus and cervical neoplasia: - - epidermological considerations. *Internal J. Epidemiology.* 1985; 15: 1-7.

- 52.- Baker C. et als. Structural and transcriptional analysis of -- human papillomavirus type 16 sequences in cervical carcinoma cell lines. Journal of virology. 1987; 61: 962-971.
- 53.- Nuovo G. Crum C. Isolation of a novel human papillomavirus -- (type 51) from a cervical condyloma. J. of Virology. 1988; 62: 1452-1455.
- 54.- Lorincz A. Quinn A. Cloning and partial DNA sequencing of two new human papillomavirus types associates with condylomas and low grade cervical neoplasia. Journal of virology. 1989; - - 2829-2834.
- 55.- Crum C, Ikenberg H. Human papillomavirus type 16 and early -- cervical neoplasia. New engl. J. of medicine. 1984; 310: - -- 880-883.
- 56.- Tsunokawa Y, Takebe N. Transforming activity of human papillo mavirus type 16 DNA sequences in a cervical cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. 1986; 83: 2200-2203.
- 57.- Chuang Tsu-Yi, Perry H. Condyloma acuminatum in Rochester Minn, 1950-1978 Arch dermatol. 1984; 120: 476-483.
- 58.- Anon. Sexually transmitted disease surveillance. British. Med. J. 1979; 2: 1375-1376.
- 59.- Von Krogh G, Syrjanen S, et als. Advantage of human papilloma virus typing in the clinical evaluation of genitoanal warts. J. of the Am. Acad. of. Dermatology. 1988; 18: 495-503.
- 60.- Barrasso R, De Brux J, Croissant O. High prevalence of papillo mavirus associated penile intraepithelial neoplasia in sexual parters of women with cervical intraepithelial neoplasia. The new engl. J. of medicine. 1987; 317: 916-923.
- 61.- Fine R. The penile condyloma cancer connection. International J. of dermatology. 1987; 26: 289-290.
- 62.- Abdennader S, Lessana M. An atypical case of penile carcinoma in situ associated with human papillomavirus DNA type 18. J. Am. Acad. Dermatol. 1989; 20: 887-889.
- 63.- Boon M, Susante I. et als. Human papillomavirus associated ma le and female genital carcinomas in Hindu population. Cancer. 1989; 64: 559-565.
- 64.- Ostrow R, Zachow K, Niimura M. Detection of papillomavirus -- dna in human semen. Science. 1986: 731-733.

- 65.- Reid R, Greenberg M, Jenson B. Sexually transmitted papilloma viral infections. *Am J. Obstet Gynecol.* 1987; 156: 212-222.
- 66.- Syrjanen, K.J. Current views on the condylomatous lesions in cervix. *Obst.Gynecol. Sev.* 1980; 685-694.
- 67.- Roy M. vaginal condylomata: a human papillomavirus infections. *Clin. Obst. Gynecol.* 1981; 24: 461-483.
- 68.- Meisels A, Alonso de Ruiz. Human papillomavirus and cervical cancer. Ed. N. Muñoz, FX.Bosch, OM. Jensen. IARC Scientific - publications No. 94 International Agency for research on cancer. Lyon. 1989: 67-85.
- 69.- Schultz Roger, Skelton H. Value of acetic acid screening for flat genital condylomata in men. *The journal of Urology.* - - 1988; 139: 777-779.
- 70.- Rosemberg S. Subclinical papilloma viral infection of male - genitalia. 1985; 26: 554.
- 71.- Sand, P.K.Evaluation of the male consorts of women with genital human papilloma virus infection. *Obst.Gynecol.* 1986; 68: 679.
- 72.- Sedlacek, T.V., Cunnane M., Carpinello, V. Colposcopy in - - the diagnosis of penile condyloma. *American J. Obstet. - - - Gynecol.* 1986; 154: 494.
- 73.- Comite, S., Castadot, M. Colposcopic evaluation of men with - genitals warts.*J.Am.Acad. Dermatol.* 1988; 18: 1274-1278.
- 74.- Soltani, K. Use of the ophthalmoscope in the clinical diagnosis of cutaneous pigmented lesions.*J. of American Academic -- Dermatol.* 1989; 20: 521-522.
- 75.- Purola and Savia. Cytology of gynecologic condyloma acuminatum. *Acta cytologica.* 1977; 21: 26-31.
- 76.- Byrne P, Woodman C, et als.Koilocytes and cervical human - - papillomavirus infections. *The lancet.* 1986; 205-206.
- 77.- Meisels A. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. *Cy tologic Patterns. Acta cytologica.* 1976; 29: 505-509.
- 78.- B. Armstrong, Jensen M, Muñoz N, Alonso de Ruiz et als. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet.* 1988; 2: 756.

- 79.- Howley F. On human papillomavirus. *The New Engl. J. of Medicine*. 1985; 315: 1089-1090.
- 80.- Boon M, Guilloud G. Efficacy of screening for cervical squamous and adenocarcinoma. *Cancer*. 1987; 59: 862-866.
- 81.- Carson L. et als. Human papillomavirus DNA in adenosquamous carcinoma and squamous cell carcinoma of the vulva. *Obstet - Gynecol*. 1988; 72: 63-67.
- 82.- Syrjanen, K., Gissmann L., Koss, L. (editors). *Papillomavirus and human disease*; New York; published by Springer-Verlag, - 1989: 20-36.
- 83.- Toki, T., Oikawa, Y. Immunohistochemical demonstration of papillomavirus antigen in cervical dysplasia and vulvar condyloma. *Gynecol. Invest*. 1986; 22: 97-101.
- 84.- Lancaster, W.D. Norrid. *Diagnosis of HVP by DNA hybridization techniques* Ed. Muñoz N., FX Bosch, OM, Jensen. IARC Scientific publications No. 94 International agency for resarch on cancer. Lyon 1989: 87-103.
- 85.- Von Krongh G. Treatment of human papillomavirus induced lesions. *Papillomavirus and human diseases*; New York: Published by Springer-Verlag. 1989: 313-333.
- 86.- Anwer, S.. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital wart. *International J of Dermatology*. 1985; 24: 535-536.
- 87.- Olbricht S. et als. Complications of cutaneous laser Surgery. *Arch. DERMatol*. 1987; 123: 345-349.
- 88.- Kirby P., Dunne, A. Double blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital wart. *The American J. of Medicine*. 1990; 88: 465-469.
- 89.- MillerRobert, M.D. Podophyllin (review). *International J. of Dermatol* 1985; 85: 491-498.
- 90.- Marcus, J. Podophyllin therapy for condyloma acuminatum. (review).- *International J. Dermatology*. 1990; 29: 693-698.
- 91.- Beautner KR. Podophyllotoxin in the treatment of genital human papillomavirus infection. *Semin Dermatol*. 1987; 6: 10-18.
- 92.- Hursthouse MW. A control trial on the use of topical 5-fluorouracil on viral warts. *Br. J. DERMatol*. 1975; 92: 93-96

- 93.- Eron LJ., et als. Interferon therapy for condylomata acuminata. New Engl. J. Med. 1986; 315: 1059-1064.
- 94.- Friedman-Kien. Natural interferon alfa for treatment of - - - condylomata acuminata. JAMA 1988; 259: 533-538.
- 95.- Gall SA, Hughes CE., et al. Efficacy of human lymphoblastoid interferon in the therapy of resistant condyloma acuminata. - Obstet. Gynecol. 1986; 67: 643-651.
- 96.- Olsen, E., et al. Comparative study of systemic interferon -- alfa-nisotretinoin in the treatment of resistant condylomata - acuminata. J. Am. Acad. Dermatol. 1989; 20: 1023-1030.
- 97.- Lebwohl M, Contard P. Interferon and condylomata acuminata. International Journal of Dermatology. 1990; 29: 699-705.
- 98.- Boon M, Schneider A. et al. Penile studies and heterosexual - partners. cancer. 1988; 61: 1652-1659.
- 99.- Levine R. et al. Cervical papillomavirus infection and intra-epithelial neoplasia: A study of male sexual partners. Obstet Gynecol. 1984; 64: 16-20
- 100.- Hans B, Scheider V. Human papillomavirus associated lesions - of the penis: Colposcopy, Cytology, and Histology. Obstet. - Gynecol. 1987; 70: 299-304
- 101.- Tsu-Yi C, Madison W. Condylomata acuminata. J. Am. Acad. Dermatol. 1987; 16: 376-382.