

11217

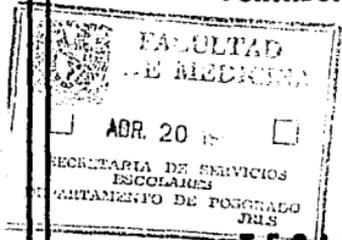


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO LA RAZA I M S S**

23
rej

**MANEJO DE 5 FLUORACILO TOPICO EN LA PAREJA
PORTADORA DE PAPILOMAVIRUS HUMANO**



**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**P R E S E N T A
DRA. CARMEN CARCAÑO CALLEJAS**

**ASESOR:
DR. BECERRA MUÑOZ ENRIQUE**



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1993



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

| | PAGINAS |
|---------------------------------|---------|
| ANTECEDENTES CIENTIFICOS..... | 6 |
| OBJETIVO FUNDAMENTAL..... | 21 |
| HIPOTESIS..... | 22 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 23 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 24 |
| RESULTADOS..... | 27 |
| DISCUSION..... | 40 |
| CONCLUSIONES..... | 51 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 52 |

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las verrugas genitales son transmitidas sexualmente y son causadas por el Papilomavirus Humano (PVH). En 1890 se describieron las similitudes histológicas entre las verrugas cutáneas y genitales (1,2,27).

La etiología viral de las verrugas se confirmó en 1949 (3) y la transmisión sexual de las verrugas fue confirmada en 1954.

El PVH representa un grupo de pequeños virus tumorales de DNA que pertenecen al género A de la familia Papovaviridae (1,2). Todos los cromosomas del PVH tienen forma circular cerrada covalente, con moléculas de DNA de doble hebra, con longitud molecular de 7,900 pares de bases, peso molecular aproximadamente 5200 daltons y un diámetro de 55 nanómetros (13,31).

En 1956 Koss y Durfee introdujeron el término de atipia-coilocítica a las lesiones provocadas por el PVH en el cervix y posteriormente en 1976 Moisele y Fortin establecen la clasificación de lesiones de tipo papilar, plana e invertida y endofítica; recientemente en 1981 describen el concepto de condiloma atípico por los mismos autores (1,5,11,12,27,31).

Reid y Col. en 1989 aislaron el PVH en lesiones cervicales y desde entonces ha aparecido una gran cantidad de

informes en la literatura en la que se demuestra la asociación de infección por PVH con la Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) y carcinoma invasor de células escamosas (1,3,5,15,27).

Durante las dos décadas pasadas se ha incrementado considerablemente la detección de pacientes con lesiones por PVH, debido al desarrollo de nuevos métodos diagnósticos.

Los aspectos clínicos de la enfermedad son muy amplios y ninguna prueba diagnóstica puede detectar todas las etapas de la infección. Las verrugas exofíticas (condiloma acuminado) son la manifestación más evidente, desde el punto de vista clínico de la infección por PVH; la infección letente (presencia de DNA de PVH) puede detectarse en epitelio de aspecto normal desde los puntos de vista macroscópico, colposcópico, citológico e histológico. (13,14).

En humanos la utilización de hibridación molecular y los análisis de restricción enzimática (1978 Sourther, Brahic y Haase) se han encontrado cerca de 60 tipos distintos de PVH. Estos diferentes tipos de Virus tienden a ser cutáneo o mucoso tróficos, es decir con predilección por algún sitio a infectar, pero no exclusivo; actualmente se reconoce la naturaleza multifocal o multicéntrica (la

partícula viral puede encontrarse en varios puntos del tracto genital) y mixta (que pueden encontrarse uno o mas tipos de virus) de la enfermedad. (11,13,31).

Se ha encontrado que cerca de 25% de PVH guardan relación con infecciones anogenitales.(13).

Para realizar el analisis del tipo de PVH se encuentran combinados dentro de 4 grupos distintos de acuerdo a su grado de asociacion con el cáncer.(35).

Grupo tipo 6; en donde se encuentran PVH tipo 6,11,42,43 y 44, se encuentran principalmente relacionados con condilomas, acuminados, displasia de bajo grado (NIC I) y raramente en cáncer.Grupo tipo 31; se encuentran los PVH tipo 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 y 56 se encuentran asociados a una variedad de lesiones incluyendo condilomas. Grupo tipo 16; se encuentran los PVH tipo 16 y 18, los tipos más frecuentemente asociados a enfermedad invasiva, son encontrados en 60% a 70% de cáncer vulvar, vaginal y cervical. Cuarto grupo tipo de PVH no caracteristico el cual puede incluir un nuevo tipo de PVH. (3,14,26,35).

Las infecciones genitales por PVH se presentan con mayor frecuencia en personas sexualente activas de 20 a 24 años, con predominio en la raza blanca, se ha relacionado con promiscuidad sexual, uso de anticonceptivos orales y el

habito de fumar. Estudios limitados sugieren que la infección cervical subclínica se relaciona con edad temprana, promiscuidad sexual, embarazo y antecedentes de verrugas genitales. (13). El estrés emocional y físico pueden precipitar la enfermedad clínica del PVH, así mismo la inmunosupresión prolongada y el uso de quimioterapia. Recientemente en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida se ha documentado una alta incidencia de PVH. (5,10,13,31).

El período de incubación puede variar de 3 semanas a 8 meses. Es necesario el traumatismo epitelial para inducir infección por PVH, los sitios más frecuentes para desarrollo de lesiones por PVH son las zonas sujetas a abrasión durante el coito, como la parte posterior del introito en mujeres, el prepucio y el frenillo en varones. Otras localizaciones en pene: es el surco balano prepucial, glánde, escroto, uretra, y vejiga, en la mujer vulva, vagina y cervix, en ambos en región perianal, cavidad oral, laringe y bronquios. (13)(31).

Aunque el condiloma es más frecuente que afecte al pene y el perine, 19% ocurre en la corona del glánde y 23% en el meato urinario, 80% de estos casos se han localizado en el tercio distal (3cm), no obstante, el resto se ha

encontrado en segmentos más proximales, estos últimos casos pueden estar ocultos, y el epitelio escamoso puede ser detectado clínicamente e histológicamente normal y en este caso se trata de infección latente por PVH (11,12,13,33). Cuando se encuentra que ambos miembros de una pareja tienen el PVH es imposible saber cuál se infectó primero. En un estudio de 51 compañeros de mujeres con datos histológicos de condiloma cervical, 88% tenían signos histológicos de condiloma; 16% tenían lesiones visibles y 72% más tenían infección subclínica asintomática, detectada sólo por estudio colposcópico después de aplicar ácido acético en el epitelio penéneo macroscópicamente normal. Otros estudios demostrarán que casi 66% de los compañeros de mujeres con condiloma cervical o neoplasia intraepitelial cervical tienen signos de infección penénea por PVH, la mayor parte de ellos macroscópicamente invisibles. (8,9,13,14).

El diagnóstico suele basarse con la presencia de Collocito que es un excelente indicador de VPH y tienen un alto grado de especificidad pero tiene una baja sensibilidad para detectar infección por VPH. (13). Los extendidos citológicos además muestran la presencia de signos evidentes de alteración de la queratinización y núcleos crecidos hiper cromáticos (disqueratocito) pueden ser

Únicos o múltiples y es en estas células en donde se han identificado las partículas virales. (5,6,26)

Otro método diagnóstico es el uso del colposcopio y la aplicación de ácido acético al 5% se ha propuesto para la detección de estas lesiones; La opacidad inducida por el ácido (coagulación proteínica) refleja la hipercelularidad y la maduración anormal celular que caracterizan a la infección por PVH en las mucosas. (3,4,7).

Por consiguiente la producción de la lesión acetoblanca del PVH adopta un color blanco nieve y reflejo brillante, en comparación con la lesión acetoblanca de tono opaco gris blanco y no refleja a la luz, corresponde a NIC. (3,4,8,9).

Richard Reid y Col. en 1984, ha enfatizado que la infección por PVH tiene una prevalencia cerca del 2%. Más que producir condilomas, la infección cervical usualmente se manifiesta como una área difusa de hiperplasia no papilífera llamada " Infección Subclínica" colposcopicamente, invisible si no se emplea ácido acético. Una variante subclínica de la infección genital por PVH es usualmente un epitelio acetoblancó con capilares en su superficie. Por lo tanto la infección subclínica es fácilmente confundida con NIC. (37)

El advenimiento de nuevas técnicas (hibridación molecular y los análisis de restricción enzimática) para caracterizar el comportamiento biológico han motivado que se cuestione la validez de la citología o los estudios histopatológicos como predictores del comportamiento de una lesión principalmente en las relacionadas con el papilomavirus humano considerada una lesión neoplásica potencial.

El condiloma exofítico del cervix aunque rara, se asocia con HPV 6 y 11 ácidos nucleicos y se ha observado que pertenece al grupo de bajo riesgo. El condiloma plano es habitualmente diploide o poliploide, contiene gran variedad de tipos de ADN de HPV y esta asociado al HPV 16. En el caso en donde se observan grados significativos de atipia nuclear y NIC, estos contienen 16 ácidos nucleicos de HPV y se diferencian del condiloma por morfometría y tienen distribución del ADN nuclear anuploide.

La clasificación de Bethesda reduce las lesiones en dos categorías, que incluyen lesiones epiteliales escamosas de bajo y alto grado y el diagnóstico básicamente consta de: 1. Criterios para designar las lesiones como de bajo y alto grado. 2. Correlación citohistológica y 3. Grado de correlación histocitológica y tipo de ADN del HPV.

El estudio de 76 pacientes mostro la validez de la

clasificación de las lesiones en dos grupos, pero la limitación de la clasificación citohistologica se relacionó con la ausencia de criterios para distinguir entre lesiones precursoras bien diferenciadas asociadas con tipos de HPV de alto riesgo. (32).

Existe una gama amplia en cuanto a los modelos de tratamiento siendo la finalidad de todos ellos además de curar, evitar los efectos colaterales y las recidivas. Dentro de los métodos más utilizados y que se consideran clásicos se encuentran a los caústicos como la podofilina y el ácido dicloroacético y tricloroacético al 50 y 80% respectivamente, que además tienen acción antimitótica y citodestructiva, los cuales son efectivos pero la mayoría de las veces requiere de la aplicación por el Médico y vigilancia estrecha por producir irritación local importante incapacitante, son teratogénicos y pueden ocasionar supresión de la médula osea. La curación con ácido acético es aproximadamente de un 80%, con las ventajas de utilizar pocas aplicaciones y ser un método poco doloroso. (13,15).

Por otra parte la criocirugía tiene un rango de curación hasta de un 90%, el inconveniente es lo inaccesible que resulta para el Médico este procedimiento, se acompaña de sensación de quemadura importante, algunas veces úlceras y

necrosis local. Para la recurrencia después de su aplicación se debe repetir acompañando de aplicación semanal con 5-Fluoracilo dando mejores resultados. (17).

Otro método sofisticado y de difícil acceso es el laser que también reporta un rango de curación del 90%. En un estudio con uso de laser con dióxido de carbono en lesiones mayores produjo una curación del 92%, y en lesiones con extensión endocervical un 89% en comparación con crioterapia en un 50%, con efectos colaterales de 7.2% y 0.6% respectivamente. (15,22).

En otro estudio con uso de laser más 5-fluoracilo con una rango de efectividad del 88%, sin fallas en el tratamiento con los HPV 6,11, ocurriendo todas las fallas con los 16,18,31,35 y 31. (28,30).

Otros métodos es el uso de nitrogeno liquido, Co2 sólido o instrumentos metálicos enfriados con oxido nitroso actuando por destrucción térmica es decir crioterapia, este último con un rango de curación de un 80% (13,15,19).

También se ha descrito el interferón que es un grupo de glucoproteinas de actividad biológica y propiedades antivirales antiproliferativas e inmunomoduladoras. La administración parenteral, esta indicado en pacientes con lesiones recurrentes, grandes, extensas, o resistentes a tratamientos previos con un margen de éxito alto, su

aplicación t6pica con diferentes interferones se reporta un rango de curaci6n de un 43.8% a 62% por varios autores. (13,15,24,25). Presentando efectos colaterales importantes.

En el a1o de 1957 se iniciaron los estudios sobre un farmaco citot6xico de acci6n local para el tratamiento del carcinoma Basocelular de extensi6n superficial llamado 5-fluoracilo.

Para el a1o de 1978, se incluye como tratamiento de elecci6n para dichas lesiones. En 1985 se aceptaron sus efectos curativos en Queratosis Act6nicas, Carcinomas Basocelulares, Queratoacantomas, Enfermedad de Bowen, Eritroplasia de Queyrat, Paraqueratosis Act6nica, y en la amplia gama de enfermedades verrugosas causadas por HPV. (32).

El 5-fluoracilo (5-fu) t6pico ha sido utilizado en m6ltiples enfermedades ginecol6gicas los 6ltimos 20 a1os, (Neoplasia intraepitelial vulvar, vaginal, cervical, condilomas genitales femeninos), y en los 6ltimos 15 a1os usados tambi6n para tratar condilomas de pene, ano y uretra, este 6ltimo fue descrito por Wein y Bens6n con resultados satisfactorios. (13,15).

Apartir de 1984 , en el que su uso terap6utico fue significativo, la experiencia de muchos autores ha

demostrado que el 5-fu, ha dado un buen resultado y es bien tolerado en el tratamiento de Neoplasia Intraepitelial Vaginaly condilomas genitales, con cifras señaladas de remisión de más de 80%. (13,14,15,16,28).

El 5-FU es un análogo estructural de las pirimidinas Tiamina y Uracilo. Un átomo de fluorina es sustituido por hidrógeno en la posición 5 de uracilo; esta sustitución de fluorina por hidrógeno produce una molécula capaz de cambiar la estructura química del metabolito natural uracilo, el cual actúa sobre varias enzimas del metabolismo esencial pirimidico. (13,15). El principal sitio de acción del fluoracilo es sobre la enzima Timidilato Sintetaza, después de haber sufrido una conversión a 5 - fluoro - 2 - deoxiuridina - 5-fosfato, (F-DUMP) este compuesto compete inhibiendo a la Dioxiuridina monofosfato (DUMP) sobre la enzima timidilato sintetaza, considerando al F-DUMP 4000 veces más potente que el DUMP alterando así la síntesis de DNA, de tal manera que el 5-FU se puede incorporar dentro del RNA causando al muerte celular. (13,15).

Otro mecanismo de acción es la acción inmunoestimulante; las proteínas anormales derivadas del RNA fluorado pueden incorporarse a componentes celulares formando membranas, presursosores de superficie membranosa alteradas.

Estos pueden actuar como inmunógenos, desencadenando reacciones de hipersensibilidad, donde antes no había señal alguna.

La acción inmunoestimulante puede aumentar el efecto citotóxico de 5-FU, aumentando este efecto si se administra sistemáticamente influida por la dosis y el momento de administración de la droga. (33,34). Alrededor de 6% del 5-FU es absorbido sistemáticamente. Esta fracción absorbida es catabolizada del todo en el hígado, produciendo compuestos de desintegración que son ineficaces contra la enfermedad maligna y no son tóxicos para el tejido normal. (13).

En cuanto a su preparación tópica se ha modificado su concentración original al 20% por preparaciones al 5 - 1% que se halla en el comercio en tubos de 25g. (crema Efudex, laboratorios Roche), las concentraciones menores son de 1 y 2% no siempre producen las respuestas tisulares adecuadas. (13,34).

Los efectos del 5-FU sobre las lesiones pueden ser clasificadas en 4 etapas:

1. Fase de inflamación temprana (edema).
2. Fase de intensa inflamación (mayor edema, acantólisis e intensa reacción mononuclear).

3. Fase de desintegración del tumor o lesión (pérdida de epitelio y producción de úlceras superficiales).

4. Fase de remisión (la epidermis cura con cicatriz mínima y la reacción inflamatoria cede gradualmente. (13,34).

El buen éxito para suprimir lesiones cutáneas es proporcional a la gravedad de la reacción inflamatoria. Si se tiene en cuenta lo expresado por pacientes, los que sufren más molestias generalmente son los que logran un buen resultado global. Sin embargo el 5-FU puede ejercer un efecto citológico selectivo sobre los epitelios premalignos, logrando erradicar las lesiones cutáneas con trastornos mínimos de los tejidos normales vecinos.

En un estudio de Krebs la incidencia de úlceras fue mayor en quien el 5-FU se uso por más de 10 semanas, en un 82% a los 6 meses, acompañado de síntomas relacionados a las úlceras (periferia de ectocervix y cupula) incluyendo flujo serosanguinolento (55.6%), sangrado postcoital (44.4%), sangrado irregular no relacionado con el periodo menstrual (16.7%) y dolor (5.6%) (34).

Utilizado en forma intravaginal e intrauretral, el 5-fluoracilo puede causar extensas erosiones epiteliales y uroepiteliales con tan sólo una a dos aplicaciones. La curación puede retrasarse y durar 6 a 8 semanas. La nueva

epitelización muchas veces va seguida de eritema residual que dura hasta 4 semanas después de interrumpida la quimioterapia tóxica. (13).

El 5-FU es eficaz para el tratamiento de displasias y condiloma acuminado, en la porción distal del aparato genital, uretra y ano. Las reacciones adversas, a veces graves, que ocurren con el uso continuo de 5-fu han impedido que el medicamento tenga aceptación .

De acuerdo a la experiencia de varios autores el tratamiento periódico con 5-fu resulto eficaz en más del 80%. LA recurrencia se encuentra entre un 10 a 35% de los casos, así como de la persistencia de la infección postratamiento . (13,17). La recurrencia a 20 meses de seguimiento fue del 50%. (36).

Las reinfecciones del cuello a partir del reservorio vaginal o cervical periférico viral deben detectarse como causa potencial de fracaso al tratamiento. (13).

Consideramos la posibilidad de un reservorio intrauretral de infección por HPV oculta que justifica mayor investigación, (ya siendo demostrados los antígenos dentro del urotelio).

Más interesante es todavía de que la mayor parte de estas infecciones por PVH uretrales están localizadas en zonas de metaplasia escamosa, sugiriendo que puede haber

una analogía entre esta y la zona de transformación.(13).
Quizá el máximo valor del 5-fu reside en su aplicación
periódica para prevenir las recurrencias de los
condilomas pos-tratamiento. (17).

OBJETIVO

1. Demostrar la utilidad del 5-Fluoracilo como tratamiento tópico en la pareja portadora (ambos) de Papilomavirus Humano.

HIPOTESIS

- El tratamiento con 5-Fluoracilo tópico aplicado a los pacientes infectados por el Papilomavirus humano tiene efectos terapéuticos favorables.
- El tratamiento con 5-Fluoracilo tópico aplicado a los pacientes infectados por el Papilomavirus humano tiene efectos terapéuticos desfavorables.
- La aplicación tópica de 5-Fluoracilo se puede manejar como tratamiento para la infección por PVH.
- La aplicación tópica de 5-Fluoracilo se puede emplear como alternativa terapéutica para la infección por PVH.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por Papilomavirus Humano (PVH) ha merecido atención especial en años recientes, debido a su relación con la presencia de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), así como el incremento en incidencia cada día mayor en mujeres sexualmente activas que son portadoras de este virus que puede ser detectado en forma rutinaria por medio de citología cervicovaginal.

Los condilomas acuminados genitales son altamente contagiosos, su tasa de infectividad es de por lo menos 64%. La infectividad de los condilomas subclínicos tal vez es similar si se considera que casi 65% de los compañeros masculinos de mujeres con lesiones subclínicas detectadas en frotis citológicos cervicales tienen lesiones penianas relacionadas con PVH. Si bien el coito permite la transmisión y diseminación de la enfermedad, es poco probable que la reinfección por compañeros sexuales sea causa importante de recidivas.

El tratamiento se debe indicar a la pareja considerando que se trata de un padecimiento de transmisión sexual. Además el hombre infectado expone al desarrollo de recidiva en la mujer.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizo en el Servicio de Ginecologia del Centro Médico la Raza Hospital de Ginecobstetricia No. 3 en el periodo comprendido entre el 1o de Septiembre de 1991 al 30 de Septiembre de 1992.

Se seleccionaron 30 pacientes con citologia cervicovaginal positiva para Papilomavirus Humano clase II y III de papanicolacu. Se efectuó citologia de uretra distal a la pareja masculina detectando 18 (60%) positivo para papilomavirus humano (PVH) y 12 (40%) negativas para PVH. De estas pacientes se seleccionaron y estudiaron 10 parejas que cumplan los siguientes criterios:

1. Ser portadores de VPH demostrado por citologia cervicovaginal y citologia de uretra masculina, diagnosticados en base a criterios citológicos del servicio de patologia de esta unidad.
2. Encontrarse dentro de un rango de edad entre 15 y 70 años.
3. Que hayan sido tratados previamente con otros métodos.
4. Pacientes portadores de Neoplasia Intraepitelial cervical (NIC I-II) asociados a VPH.
5. Se excluyó a mujeres embarazadas o que se embarazarán durante la realización del estudio asi como aquellos que

cursaran con alguna enfermedad degenerativa e infectocontagiosa.

Todas las personas incluidas contestaron un cuestionario (Hoja de recolección de datos).

Los estudios de laboratorio realizados a la pareja masculina y femenina fueron urocultivo y exudado cervicovaginal respectivamente (elaborados en el laboratorio del mismo hospital), aquellos que se reportaron positivos se les dió tratamiento Médico específico.

Una vez aprobado su ingreso al estudio, se inició tratamiento con 5-Fluoracilo al 5% en crema y se aplicó a la mujer de la siguiente manera: En posición de litotomía se introdujo espejo vaginal de Graves, con previa aplicación de ácido tricloroacético al 5% durante 5 minutos con la finalidad de hacer visible la lesión posteriormente se aplicó 2.5 g de 5-Fluoracilo (5-FU) a nivel del cervix en las lesiones acetoblancas y se introdujo un tapón vaginal que al cabo de unas horas fue retirado por la misma paciente.

Subsiguientemente se indicó perfectamente a la paciente como debía repetir la aplicación, dos veces por semana durante 10 semanas.

En los hombres se aplicó la crema de 5-FU intrauretral. (cuantificada con una jeringa de 2 ml) a través de una sonda de metalón del No. 12 y se introdujo (3 cm) en tercio de la uretra peneana, de la misma manera que a las pacientes femeninas se les explico estrictamente el manejo que debían seguir, dos veces por semana al acostarse durante 10 semanas. En caso de efectos colaterales se indicó suspender tratamiento una semana y posteriormente continuar, en caso de haber sido muy molesto se recomendo aplicar jalea de lidocaina al 2% con un aplicador, y/o pasta lassar tópica.

Se interrogó y exploró posibles efectos colaterales y/o desaparición de los mismos datos registrandolos en la hoja de recolección de datos.

El seguimiento fue mediante la toma de citologias en ambos sexos, la primera se tomo a las 8 semanas a partir de la última aplicación de 5-FU, la segunda a los 3 meses a partir de al primera toma, y la tercera a los 6 meses a partir la segunda toma de citología.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes, compañeros sexuales de mujeres con citología PVH positiva más displasia leve y moderada, de los cuales 18 (60%) resultaron positivos, 16 (40%) se reportaron negativas. De acuerdo a criterios de inclusión para el estudio, se seleccionaron 10 parejas para su manejo con 5-Fluoracilo tópico. (Ver figura 1,2).

En las 10 parejas, la distribución por edad fue como se presenta en la tabla 1. En cuanto al estado civil el 80% de los pacientes estaban casados; 20% solteros, con IVS a los 20 años en mujeres y 23.3 en hombres, con un promedio de parejas sexuales en los últimos 5 años de 1.8 en mujeres, y 2.5 en hombres.

En cuanto a la ocupación en el grupo de mujeres, 7 (70%) dedicadas al hogar, 1 (10%) obrera y 2 (20%) profesionistas. En hombres 6 (60%) empleados, 3 (30%) profesionistas y 1 (10%) obrero. En cuanto a paridad 4 (40%) GII, 3 (30%) GI y 3 (30%) GIII o más.

Respecto al método anticonceptivo usado en los últimos cinco años, los contraceptivos orales se emplearon en 7 (70%) pacientes, y Dispositivo intrauterino en 3 (30%) pacientes. La citología de detección para inicio al estudio se presenta en la tabla 2.

Las infecciones cervicovaginales detectadas con Exudado cervicovaginal se presento en 7 (70%) pacientes. 3 sin infección; los microorganismos que se presentaron con más frecuencia fuerón; Candida Albicans en 5 (50%), 4 (40%) E. Coli y 1 (10%) tricomona.

Los Urocultivos efectuados en varones 3 (30%) se reportaron positivos, 2 (20%) para E. Coli y 1 (10%) citrobacter.

Se reporta el 70% de pacientes varones asintomáticos y 3 (30%) con sintomatología vaga, como ardor testicular, prurito genital y sangrado postcoital . no se observo ninguna lesión macroscopica.

En la mujer los síntomas encontrados fuerón; leucorrea 7 (70%), prurito vulvar en 5 (50%), sangrado postcoital en 5 (50%), con dispareunia 3 (30%), dolor abdominal bajo 3 (30%), dentro de los signos, con ectropión en 5 (50%) y 2 (20%) con eritema vulvar. (Ver figuras 3, 4). Tabla 3 y 4. Antecedentes de tabaquismo fue referido en 8 hombres y 2 mujeres.

A la aplicación del 5-Fluoracilo tópico se presentaron reacciones colaterales de acuerdo al número se sesión aplicada como se describe en la tabla 5,6 y 7.

Los resultados después del control citológico a los 7 meses mostraron un 80% de citologías cervicovaginales

clase II sin PVH. y 2 (20%) con Displasia leve más PVH . Y en hombres se reportó 8 (80%) clase II sin PVH. 1 (10%) con displasia leve más PVH y 1 (10%) con displasia leve sin PVH. (Ver Tabla 8).

Después de la segunda citología de control a los 3 meses de la primera los resultados encontrados se muestran en la tabla 9.

El tercer control citológico se describe en la tabla 10 y se esquematizan resultados. Fig. 5.

Tabla No. 1

| Edad | Sexo | |
|----------------------|----------------------|-----------|
| | M | H |
| 16 a 20 años | 1 | 0 |
| 21 a 30 años | 5 | 4 |
| 31 a 40 años | 1 | 3 |
| 41 a 50 años | 1 | 1 |
| + 50 años | 2 | 2 |
| Total | 10 | 10 |
| Menor 15 años | Mayor 70 años | |
| Promedio | 34 | 37 |

Tabla No.2

| Citología de Detección | M | % | H | |
|---------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| | | | H | % |
| Clase II + HPV | 2 | 20% | 8 | 80% |
| Clase III | | | | |
| Displasia Leve + HPV | 4 | 40% | - | - |
| Displasia Moderada + HPV | 4 | 40% | 2 | 20% |
| Total | 10 | 100% | 10 | 100% |

Tabla No. 3

| SINTOMAS EN VARONES CON HPV | DETECTADOS | % |
|-----------------------------|------------|-----|
| Ardor testicular | 2 | 20% |
| Prurito genital | 1 | 10% |
| Sangrado postcoital | 1 | 10% |

Tabla No. 4

| SINTOMAS Y SIGNOS EN MUJERES CON PVH | | % |
|--------------------------------------|---|-----|
| Leucorrea | 7 | 70% |
| Prurito genital | 5 | 50% |
| Sangrado postcoital | 5 | 50% |
| Dispareunia | 3 | 30% |
| Dolor abdominal bajo | 3 | 30% |
| Ectropión | 5 | 50% |

Tabla No. 5

| Reacciones colaterales al TX 5-FL. | H | M |
|--|-------|-------|
| 2da. sesión de aplicación | - | 1 |
| 3ra. sesión de aplicación | 7-70% | |
| 4ta. sesión de aplicación | 2-20% | 2-20% |
| 5ta. sesión de aplicación | 1-10% | 4-40% |
| 6ta. sesión de aplicación | - | 1-10% |
| 7ma. sesión de aplicación | - | 1-10% |
| 8va. sesión de aplicación | - | 1-10% |
| Semana promedio de aparición de reacción | 3.4 | 5.4 |
| Semana promedio de desaparición | " 4.3 | 6.3 |
| Tipo de observación una semana. | | |

Tabla No. 6

Reacciones colaterales en mujeres tratadas con 5-FL %

Inmediatas

| | | |
|--|----|------|
| Mucositis química aguda vaginal y cervical | 10 | 100% |
| Leucorrea serosanguinolenta | 5 | 50% |
| Sangrado o manchado postcoito | 4 | 40% |
| prurito genital | 3 | 30% |
| Disuria | 4 | 40% |

Tardias

| | | |
|--------------------------------------|---|-----|
| Hiperpigmentación genitales externos | 6 | 60% |
| Úlceras crónicas vaginales | 2 | 20% |

Tabla No. 7

| Reacciones Colaterales en Varones TX 5-FL | | |
|---|----|------|
| | | % |
| Inmediatas | | |
| Mucositis química aguda | 10 | 100% |
| Leucorrea serosanguinolenta | 4 | 40% |
| Sangrado o manchado postcoito | 4 | 40% |
| prurito genital | 3 | 30% |
| Disuria | 9 | 90% |
| Polaquiuria | 3 | 30% |
| Hematuria | 1 | 10% |
| Tardias | | |
| Hiperpigmentación local genital | 6 | 60% |

Tabla No. 8

| Control citológico 7ma. semana posterior a TX 5-FL. | | |
|---|-------|-------|
| | M | H |
| Clase II más Reacción inflamatoria | 8-80% | 8-80% |
| Clase III | - | - |
| Displasia leve + PVH | 2-20% | 1-10% |
| Displasia moderada sin PVH | - | 1-10% |

Se utilizó tinción de Papanicolaou.

Tabla No. 9

 CONTROL CITOLOGICO A LOS 3 MESES

| DE PRIMERA CITOLOGIA | M | H |
|--|-------|-------|
| Clase II + Reaccion inflamatoria | 7-70% | 6-60% |
| Clase III | | |
| Displasia leve + PVH | 2-20% | 1-10% |
| Displasia leve sin PVH | 1-10% | 1-10% |
| Displasia leve + evidencia indirecta PVH & | | 2-20% |

 & Displasia leve del epitelio utetral, disqueratocitos, queratinocitos y no se identifica collocitos.

Tabla No. 10

 CONTROL CITOLOGICO A LOS 6 MESES DE

| SEGUNDA CITOLOGIA | M | H |
|--|-------|-------|
| Clase II + reaccion inflamatoria | 7-70% | 6-60% |
| Clase III | | |
| Displasia leve + HPV | 1-10% | 1-10% |
| Displasia leve sin HPV | 1-10% | |
| Displasia leve + evidencia indirecta PVH | 1-10% | 3-30% |

 Se da tratamiento antiinflamatorio y estrogénico en caso indicado.

FIGURA 1
Esquematización del Universo de Trabajo

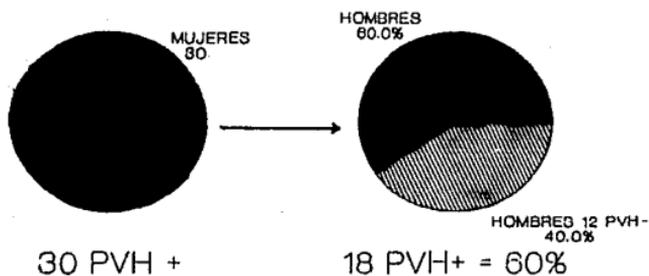


FIGURA 2
Esquematización del Universo de Trabajo
5-Fluoracilo

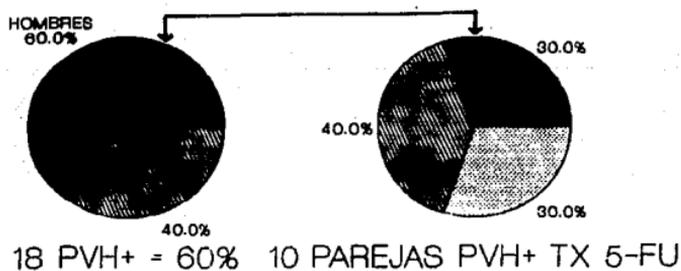


FIGURA 3
Porcentaje de mujeres sintomaticas
Portadoras de papilomavirus humano

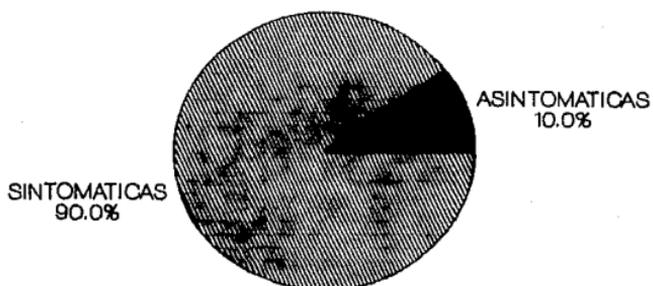


FIGURA 4
Porcentaje de hombres asintomaticos
Portadores de papilomavirus humano

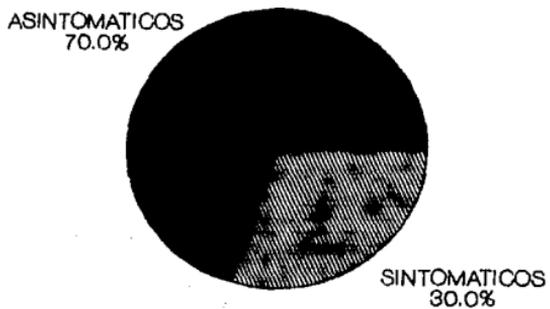


FIGURA 5
Resultados del tratamiento con
5-Fluoracilo.



DISCUSION

La infección por Papilomavirus humano es la enfermedad de transmisión sexual con que mayor frecuencia se ha diagnosticado en los últimos 20 años, y corroborado en nuestro hospital al realizar escrutinio con citología de rutina.

Se estudiaron 30 compañeros de mujeres con datos citológicos de condiloma cervical: 18 (60%) tenían signos citológicos de condiloma plano este número es similar al informado en la literatura en donde se menciona que el condiloma puede presentar entre el 60% hasta el 88% de las parejas sexuales (13).

Entre las lesiones que se observaron en los compañeros, sexuales 4 (22.2) tenían lesiones visibles y 14 (77.7) más tenían infección subclínica (epitelio macroscopicamente normal), que corresponde al 80% encontrados por otros autores (35).

Se trataron 10 parejas ambos portadores de PVH, utilizando 5-fluoracilo tópico.

La edad promedio de los pacientes fue de 34 y 37 años para la mujer y el hombre, respectivamente con predominio en el grupo de edad entre 20 y 30 años.

El 80% eran casados, con inicio de vida sexual en la mujer a los 20 años; en el hombre a los 23 años, el promedio de parejas sexuales fue de 1.8 y 2.5 respectivamente.

Se ha informado aparición de PHV con mayor frecuencia en personas sexualmente activadas entre 20 y 30 años, y de ha relacionado con promiscuidad sexual e inicio temprano de la vida sexual.(27).

Se investigo el hábito del tabaquismo y se encontro positivo en un 80% en hombres y 20% en mujeres. El cual ha sido considerado, como un cofactor oncogénico; se ha demostrado que los cancerigenos químicos facilitan la integracion de genes transformadores virales dentro de las células, lo que desencadena el desarrollo de neoplasias malignas (5,10,27).

Clásicamente la multiparidad, ha sido un factor relacionado estrechamente con el cáncer cervical, encontrando en el estudio un 40% en segundigestas y un 30% en multiparas y 30% en nulíparas el cual no corresponde a la literatura pero sin, embargo estudios recientes han considerado a la infección por PVH y la presencia de embarazos a término a temprana edad como factores promocionales de la oncogénesis en el cérvix uterino.

Además, la influencia hormonal la inmunosupresión que ocurre en el embarazo, pudiera también representar un factor importante al permitir que una célula de PVH latente escape de la vigilancia inmunitaria regular, y tener un impacto directo sobre la expresión del papiloma. (13).

El 70% de las pacientes usarán contraceptivos orales, y un 30% dispositivo intrauterino, para control de la fertilidad en los últimos 5 años. El tiempo promedio de administración fue de 2 años. En el estudio prospectivo de Vessey, encontro que la incidencia de neoplasia cervical (preinvasora e invasora) se elevo de 0.9 por 1000 mujeres año en las que se utilizaron la pildora durante 2 años, a 2.2 en aquellas con más de 8 años de uso. (27). Por otra parte, Mc Nicol y col. Observaron las fluctuaciones de PVH y su variación en genotipo durante las distintas etapas del ciclo menstrual, en las mujeres que tomaron hormonales orales; y recomienda hacer exámenes a la segunda semana de ciclo menstrual, época en la cual ocurre la exfoliación incrementada de celulas. (29).

Aunque los condilomas intrauretrales suelen ser asintomáticos, las lesiones friables pueden causar hematuria y las muy voluminosas obstrucción al paso de la orina.

Puede presentar ardor a la micción en los individuos " sanos". Finalmente la uretra distal puede estar afectada por condilomas intrauretrales. En este estudio se corrobora, y reporta un 70% de parejas masculinas asintomáticos y en 30% con sintomatología vaga, como ardor testicular, prurito genital y un caso con sangrado postcoital. Además, en la mujer reportamos un 10% asintomáticas y 90% sintomáticas, lo cual corresponde con la literatura reportada haciendo más susceptibles a estas pacientes a presentar leucorreas crónicas. En este estudio los agentes etiológicos encontrados fueron : 50% por Candida A. ; 50% E. Coli y Tricomona por consiguiente la presentación de prurito genital en un 50% , sangrado postcoital en relación con ectropión en un 50% así como dispareunia. Está sintomatología que se encuentra modificada, por la promiscuidad sexual y uso de hormonales el cual encontrarón un relativo riesgo de 1.2 asociados con no usuarias a 1.5 para usuarias de mas de 5 años (27). No obstante se desconoce cual puede ser el papel que juega la sinergia de condiloma cervical con contraceptivos orales. (29).

En la pareja masculina se encontró un 30% de infecciones de vías urinarias asintomáticas, de acuerdo

con lo informado en la literatura; con respuesta adecuada al tratamiento médico específico.

La citología de detección se informó en orden de frecuencia; en mujeres 20% -C-II, 80% - C-III coexistiendo con displasia en el momento de su valoración inicial + PVH.

En el hombre se reporta clase II-80%, y C-III-20% + PVH que no corresponde a los resultados de otros estudios, en los que se informa la coexistencia de Displasia en un 10 a 15% más PVH. En éste estudio se encontro alto porcentaje de displasia; y es muy probable que esté en relación de un alto porcentaje de infección urotelial y cervicovaginal encontrados en este estudio. Varios autores mencionan que también puede producirse varios mutagenos de microorganismos que pueblan los genitales en mujeres sexualmente activas. (13).

Además, todos los investigadores consideran que el PVH no es el agente causal único del carcinoma, sino que se requieren de cofactores los cuales encontramos en estos pacientes. (13,27).

Posteriormente Woodruff, reporta una recurrencia importante en un estudio de 10 pacientes, antes de la 2da. dosis mensual. Esta experiencia originó un protocolo que incluye la aplicación de 5-Fl dos veces por semana por

un espacio de 10 semanas, con magníficos resultados. (17).
Los efectos colaterales a la aplicación tópica fueron referidos por la mujer después de un promedio de 3.4 sesiones.

En el hombre fue en promedio de 5.4 sesiones de aplicación, promedio mayor al mencionado, puesto que se ha referido que el uso de 5-FU puede causar extensas erosiones epiteliales con sólo una o dos aplicaciones. El buen éxito para suprimir lesiones cutáneas es proporcional a la gravedad de la reacción inflamatoria que se acompaña, por lo tanto, los pacientes que sufren más molestias generalmente logran un mejor resultado, si logran tolerar el tratamiento completo sin suspenderlo; es controversial el porque de las reacciones colaterales intensas en los pacientes que son incapaces de continuar su aplicación interrumpiendolo y disminuyendo la eficiencia del tratamiento. (13).

Es posible que la eficacia y la menor morbilidad reflejan el hecho de que las aplicaciones periodicas de 5-FU ejerzan un efecto citotóxico selectivo en epitelios enfermos sin superar la tolerancia de tejidos normales. Así, el 5-FU es bien tolerado y absorbido mejor por las mucosas que por la piel, ya que las mucosas son más delgadas, vascularizadas y tienen una mayor penetración de estos

agentes quimiodestructivos. (30).

Los efectos colaterales presentados en estos pacientes coinciden a lo existente en la literatura: 100% presentan mucositis química aguda, cervical, vaginal, uretral y en prepucio, en un 50% leucorrea y sangrado postcoito, 40% disuria y prurito genital, 30% hiperpigmentación genital y úlceras crónicas vaginales.

En el hombre 40%, presentaron descarga uretral serosanguinolenta, 90% disuria, 30% polaquiurina ; hematuria en 10% e hiperpigmentación local tardia en un 60%.

La nueva epitelización muchas veces va seguida de eritema residual que dura hasta 4 semanas después de interrumpida la quimioterapia tópica. (27).

Se efectuaron tres controles citológicos a la pareja a las 7 semanas postratamiento, 3 meses a partir del primer control y a los 6 meses a partir del 2do. control.

En el primer control citológico en el grupo de mujeres, se informaron como clase II en un 80% de curación y 20% de falla al tratamiento, con igual resultado reportado en la literatura.

En el segundo contro citológico; clase II-70% de curación y 30% de falla, en la mujer. En el hombre 60%de curación C-II; y 40%-C-III de los cuales 10% con coexistencia de

displasia más PVH y 30% con Displasia más PVH.

En el tercer control citológico en la mujer: C-II-70% de curación, 30%-C-III, de los cuales 20% con falla, y 10% con persistencia de displasia en PVH. En el hombre: 60%-C-II de curación, 40%-C-III de falla con recurrencia de un 40% con displasia y PVH reportado a casi un año postratamiento en concordancia con el reportado en la literatura.

En el reporte citológico se informa displasia leve más evidencia indirecta de PVH (Disqueratosis, queratinocitos y ausencia de koilocito), en la mujer de 10% y en el hombre de 30%. Este hallazgo se reporta como C-III positivo para PVH, ya que en un estudio por Boon establece que la presencia de hiperqueratosis, disqueratosis y queratinocitos sin evidencia directa de coilocito y maduración nuclear anormal son cambios compatibles con PVH. (26).

En el hombre la curación de condiloma uretral fue de 80% a 2 meses, 70% a 5 meses y 60% a 10 meses, con una falla al tratamiento de 10% a los 2 meses, 20% de recurrencia a los 5 meses, 10% de falla al tratamiento, 10% de coexistencia de displasia sin HPV, a los 10 meses con un 40% de falla y recurrencia. En la mujer la curación fue de 80% a los 2 meses, 70% a 5 meses y 70% a 10 meses. La falla al

tratamiento fue de 20% a los 2,5.10 meses. y 10% de coexistencia de displasia sin HPV.

La evolución natural de los condilomas genitales se caracterizan por regresión, persistencia, recurrencia y progresión hacia carcinomas escamosos. Una proporción elevada de displasias cervicales valoradas por biopsia involucionan espontaneamente. En algunos casos la recurrencia puede depender del PVH latente en el epitelio mucoso vecino o distante normal, que es reactivado (más que destruido) por el traumatismo del tratamiento; se ignora si la infección latente tiene algo que ver en la recurrencia de verrugas cutáneas. Sin embargo, una vez lograda la regresión la proporción de recurrencias es menor de 1%.

Por otra parte la manipulación traumática de lesiones cutáneas y mucosas por PVH desempeña cierto papel en la resistencia a la infección o a la regresión de verrugas y condilomas.

Por lo anterior Sillman asume que la falla al Tratamiento puede eliminarse si se aplica 5-FLUORACILO mensualmente posterior al tratamiento de la lesión hasta un 95% de efectividad. Así Hans B. afirma que el uso de tratamiento profiláctico da menores recurrencias, y es más efectivo en mujeres con lesiones múltiples varios organos afectados

y con depresión del sistema inmune. ya que el ritmo de progresión de la infección por PVH se acelera con inmunosupresión, hasta de un 95% de efectividad. (13).

La distribución multifocal (anogenital) y la progresión de infección por PVH en zonas vecinas de la piel y mucosas, confirma la idea de activación de reservorios virales en tejidos aparentemente normales vecinos de las lesiones clínicas. El tratamiento preventivo con 5-FU tópico, sobre todo el "campo", es eficaz, porque probablemente suprime o elimina el reservorio viral e impide su activación. El efecto favorable del 5-FU confirma la hipótesis según la cual la activación puede ser causa del desarrollo de nuevos focos de infección por PVH. (13).

En cuanto a la recurrencia en este estudio también podemos mencionar que esta población cursa con factores potenciales de riesgo como es el tabaquismo ya que el riesgo se duplica. Otro es que también curse con infecciones agregadas importantes. Selene, propone que la irritación o infección puede causar metaplasia escamosa del epitelio columnar lo cual es la base para el desarrollo del carcinoma. Otro es que los pacientes con recurrencia sean portadores de PVH de alto grado, ya que hay reportes de fallas a varios tratamientos de aquí

la importancia de la detección y el tratamiento para prevenir el CA genital.

Finalmente, otro factor es la interpretación citológica, mostrando la utilidad del frotis como método diagnóstico ya que se reportan casos de falsas negativas en 3% por lo que todos los pacientes con atípicos collocíticos en la citología deben ser tributarios de colposcopia, uretroscopia, biopsia dirigida y uso de técnicas de hibridación como lo sugiere Reid y otros autores. (27).

CONCLUSIONES

De acuerdo a las observaciones señaladas las conclusiones de este estudio son las siguientes:

1. Los resultados obtenidos son similares con los que se informan hasta la fecha en las publicaciones internacionales.
2. Con Esta modalidad terapéutica, utilizada por otros investigadores, hemos obtenido una efectividad de 80% a 10 meses postratamiento tópico cervicovaginal. Y un 60% de efectividad a 10 meses postratamiento tópico intrauretral en la pareja masculina y un 40% de recurrencia.
3. El tratamiento topico fue bien tolerado, de fácil aplicación y con efectos colaterales minimos reversibles.
4. Los resultados obtenidos con este número de pacientes sugieren continuar el empleo de este tratamiento con un grupo mayor de parejas infectadas por PVH, para poder evaluar en forma más completa la eficacia de este tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. ALFRED P SLOAN: THE GENETIC ORIGINS OF HUMAN CANCER. CANCER 1988;64:1963
2. J ERNEST AYRE: A VIRUS MANIFESTATION IN PREMALIGNANCY?. OBST & GYNEC 1960:15:481
3. M DE VILLIERS ET AL: HUMAN PAPILOMAVIRUS INFECTIONS IN WOMEN WITH AND WITHOUT ABNORMAL CERVICAL CYTOLOGY. LANCET 1987:26:703
4. RENZO BARRASSO ET AL: HIGH PREVALENCE OF PAPILOMAVIRUS ASSOCIATED PENILE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN SEXUAL PARTNERS OF WOMAN WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. N ENGL J MED 1987;17:916
5. ROBERT J BRESCIA ET AL: THE ROLE OF HUMAN PAPILOMAVIRUSES IN THE PATHOGENESIS AND HISTOLOGIC CLASSIFICATION OF PRECANCERUS LESIONS OF THE CERVIX. HUMAN PATHOLOGY 1986:17:552
6. GUSTAVO R ESTADA Y COLS. : NEOPLASIA INTRAEPITHELIAL CERVICAL Y VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. GINEC OBST MEX 1988;56:87
7. HANS B KREBS ET AL: HUMAN PAPILOMAVIRUS-ASSOCIATED LESIONS OF THE PENIS: COLPOSCOPY, CYTOLOGY AND HISTORY. OBST GYNECOL 1987;70:299

8. THOMAS V SEDLACEK ET AL: COLPOSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF PENILE CONDYLOMA. AM J OBSTET GYNECOL 1986;154:494
9. ACHIM SCHNEIDER ET AL: SUBCLINICAL HUMAN PAPILOMAVIRUS INFECTIONS IN MALE SEXUAL PARTNERS OF FEMALE CARRIERS. J UROL 1988;140:1431
10. S K TAY ET AL: LYMPHOCYTE PHENOTYPES IN CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND HUMAN PAPILOMAVIRUS INFECTION . BR J OBST & GYNECOL 1987;94:16
11. ACHIM SCHNEIDER ET AL: HUMAN PAPILOMAVIRUSES IN WOMEN WITH A HISTORY OF ABNORMAL PAPANICOLAOU SMEARS AND IN THEIR MALE PARTNERS. OBSTET GYNECOL 1987;69:554
12. RICHARD U LEVINE ET AL: CERVICAL PAPILOMAVIRUS INFECTION AND INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: A STUDY OF MALE SEXUAL PARTNERS. OBSTET GYNECOL. 1984;64:16
13. CLINICAS DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. PAPILOMAVIRUS HUMANOS. INTERAMERICANA. 1987 VOL 2
14. RALPH M RICHART: CAUSES AND MANAGEMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. CANCER 1987;60:1951
15. WILLIAM JACKSON E: PREVENTING CERVICAL CANCER BY TREATING GENITAL WARTS IN MEN. POSTGRADUATE MEDICINE 1990;88:229
16. HANS B KREBS: TREATMENT OF VAGINAL CONDYLOMATA ACUMINATA BY WEEKLY TOPICAL AFFLICTION OF 5-FLUOROURACIL. OBSTET GYNECOL 1987;70:68

17. HANS B KREBS: PROPHYLACTIC TOPICAL 5-FLUOROURACIL FOLLOWING TREATMENT OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS-ASSOCIATED LESIONS OF THE VULVA AND VAGINA. OBSTET GYNECOL 1986;68:837
18. ALEX FERENCZY: COMPARISON OF 5-FLUOROURACIL AND CO2 LASER OF TREATMENT OF VAGINAL CONDYLOMATA. OBSTET GYNECOL 1984;64:773
19. DUANE E TOWNSEND ET AL: CRYOTHERAPY AND CARBON DIOXIDE LASER MANAGEMENT OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: A CONTRPILLED COMPARASON. OBSTET GYNECOL 1983;61:75
20. K M STONE ET AL: TREATMENT OF EXTERNAL GENITAL WARTS: A RANDOMISED CLINICAL TRIAL COMPARING PODOPHYLLIN, CRYOTHERADY, AND ELECTRODESICCATION. GENITOURIN MED 1990;66:16
21. M YLISKOSKI ET AL: CRYOTHERAPY AND CO2 LASER VAPORIZACION IN THE TREATMENT OF CERVICAL AND VAGINAL HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) INFECTIONS. OBSTET GYNECOL SCAND. 1989;69:619
22. ALEX FERENCZY: COMPARISON OF CRYO AND CARBON DIOXIDE LASER THERAPY OF CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. OBSTET GYNECOL. 1985;66:793
23. VERNON E. HOLLYOCK ET AL: CERVICAL FUNCTION FOLLOWING TREATMENT OF INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA BY

ELECTROCOAGULATION DIATHERMY. OBSTET GYNECOL.
1983;61:79

24. ALVIN E. FRIEDMAN-KIEN ET AL: NATURAL INTERFERON ALFA FOR TREATMENT OF CONDYLOMATA ACUMINADA. JAMA 1988;259:533
25. CHARLES E. WELANDER ET AL: INTRAEPITELIAL INTERFERON ALFA -2b FOR THE TREATMENT OF GENITAL WARTS. AM J OBSTET GYNECOL 1990;162:348
26. MATHILDE ET AL: PENILE STUDIES AND HETEROSEXUAL PARTNERS. CANCER 1988;61:1652-1659.
27. JORGE E. MENENDEZ VELAZQUEZ ET AL: CONDILOMATOSIS CERVICAL Y SU RELACION CON CARCINOMA INVASOR. GINEC OBSTET MEX 1988;56:237-242.
28. MICHAEL BRODMAN M.D. ET AL; HUMAN PAPILLOMAVIRUS- ASSOCIATED LESIONS OF VAGINA AND CERVIX. TREATMENT WITH A LASER AND TOPICAL 5-FLUOROURACILO. THE JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE 1992;37:453-36
29. PATRICIA J. McNICOL ET AL: EFFECT OF THE MENSLIVAL CYCLE ON DETECTION AND TYPING OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN UTERINE CERVICAL CELLS. AM J OBSTET GYNECOL 1990;162:1037-41
30. ARIEH BERGMAN, M.D. RICHARD KNALICK M.D. GENITAL HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN MEN. DIAGNOSIS AND TREATMENT WITH A LASER AND 5-FLUOROURACIL. THE

JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE 1991; 36:363-66.

31. ALEXANDER MEISELS. ET, AL: HUMAN PAPILOMAVIRUS AND CANCER OF THE UTERINE CERVIX. GYNECOLOGIC ONCOLOGY 1981;12:5111-5112
32. SANA T, SALEH A. ANDERSON ET AL: THE BETHESDA CLASSIFICATION FOR SQUAMOUS INTRAEPITELIAL LESIONS: HISTOLOGIC, CITOLOGIC AND VIRAL CORRELATES. GYNECOL 1992;79:338-46
33. ELKE-INGRID ET AL: DETECTION OF HUMAN PAPILOMAVIRUS-GIN PRIMARY CARCINOMA OF THE URETRA IN MEN. CANCER 1987;60:1832-1835
34. HANS-B KREBS M.D. ET AL: CHRONIC ULCERATIONS FOLLOWING TOPICAL THERAPY WITH 5-FLUOROURACIL FOR VAGINAL HUMAN PAPILOMAVIRUS-ASSOCIATED LESIONS. OBSTET GYNECOL. 1991;78:205-208
35. ATILA T. LORINEZ ET AL: TEMPORAL ASSOCIATIONS OF HUMAN PAPILOMAVIRUS INFECTION WITH CERVICAL EXTOLGIC ABNORMALITIES. AM J. OBSTET GYNECOL 1990;162:645-651
36. VICTOR L. CARPINIELLO ET AL: LONG-TERM. FOLLOWUP OF SUBCLINICAL HUMAN PAPILOMAVIRUS INFECTION TREATED WITH THE CARBON DIOXIDE LASER AND INTRAURETRAL 5-FLUOROURACIL; A TREATMENT PROTOCOL. J. UROL 1990;143:726-728.

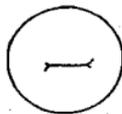
37. RICHARD REID, AND ET AL: GENITAL WARTS AND CERVICAL
CANCER. IV. A COLPOSCOPIC INDEX FOR DIFFERENTIATING
SUBCLINICAL PAPILOMAVIRAL INFECTION FROM CERVICAL
INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. AM J. OBSTET GYNECOL
1984;149:815-823

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PROTOCOLO

TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACIL TOPICO EN LA PAREJA PORTADORA DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)

| | | | | | |
|---|--|--|--|-----------------------------------|--|
| NOMBRE: _____ | | EDAD: _____ | | SEXO: _____ | |
| OCUPACION: _____ | | N° AFILIACION: _____ | | EDO. CIVIL: _____ | |
| EMBARAZO: _____ | | PARTO: _____ | | I.V.S.A: _____ | |
| N° DE COMPAREJOS SEXUALES EN LOS ULTIMOS 5 AÑOS: _____ | | MÉTODO(S) ANTICONCEPTIVOS UTILIZADOS: _____ | | | |
| FECHA DE ÚLTIMA REVISTA: _____ | | DÍ: _____ | | P: _____ A: _____ C: _____ | |
| DOC: (PERIODICIDAD) _____ | | FECHA DE ÚLTIMO DOC: _____ | | | |
| RESULTADO: _____ | | | | | |
| | | | | | |
| A CURSADO CON INFECCION VENEREA: SI NO ESPECIFIQUE: _____ | | | | | |
| A CURSADO CON INFECCION GENITAL: SI NO ESPECIFIQUE: _____ | | | | | |
| SINTOMAS ACTUALES: | | | | | |
| DOLOR <input type="radio"/> | | SANGRADO <input type="radio"/> | | DISPAREUNIA <input type="radio"/> | |
| LEUCORREA <input type="radio"/> | | INFECCION GENITAL RECURRENTE <input type="radio"/> | | OTROS (ESPECIFIQUE): _____ | |
| LESION CERVICAL PREVIA AL TRATAMIENTO: | | | | | |
| SITIO: _____ | | | | | |
| CARACTERISTICAS: _____ | | | | | |
| COLPOSCOPIA: <input type="radio"/> | | VISION DIRECTA: <input type="radio"/> | | | |
| | | | | | |
| REPORTE DE EXUDADO VAGINAL PREVIO AL TRATAMIENTO: | | | | | |
| | | | | | |
| CIRCULATORIO: _____ | | | | | |
| | | | | | |
| TARAJISMO: SI <input type="radio"/> | | NO <input type="radio"/> | | | |
| DURACION: _____ | | CONSUMO/DIA: _____ | | | |



TRATAMIENTO:

SEMANAS:

1 2 3 4 5

6 7 8 9 10

REACCIONES ADVERSAS:

DESAPARICION DE LOS SINTOMAS: (Y/O DE LAS LESIONES)

SI NO

°° SESION N° _____

SEGUIMIENTO:

1° PAP: _____

2° PAP: _____

3° PAP: _____

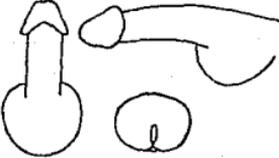
COMENTARIOS:

ELABORO: _____

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

P R O T O C O L O

TRATAMIENTO CON 5-FLUORACILO TOPICO EN LA PAREJA PORTADORA DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO (HPV)

| | | | | | |
|--|--|--|--|--------------------------------|--|
| NOMBRE: _____ | | EDAD: _____ | | SEXO: _____ | |
| OCUPACION: _____ | | N° AFILIACION: _____ | | EDO. CIVIL: _____ | |
| TABAQUISMO: SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> | | DURACION: _____ | | CONSUMO/DIA: _____ | |
| CIRCUNCIDADO: SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> | | | | | |
| A CURSADO CON INFECCION GENITAL: SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> ESPECIFIQUE: _____ | | | | | |
| N° DE COMPAÑERAS SEXUALES EN LOS ULTIMOS 5 AÑOS: _____ | | | | | |
| USA PRESERVATIVO: NUNCA <input type="radio"/> SIEMPRE <input type="radio"/> EN OCAIONES <input type="radio"/> | | | | | |
| TIENE CONOCIMIENTO ACERCA DE LA EXISTENCIA DE CÁNCER CERVICAL, ALTERACIONES EN EL PAPANICOLAU O DE INFECCION GENITAL EN SU PAREJA: SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> | | | | | |
| ESPECIFIQUE: _____ | | | | | |
| SINTOMAS ACTUALES: SECRECION <input type="radio"/> | | | | | |
| ARDOR <input type="radio"/> | | PRURITO <input type="radio"/> | | SANGRADO <input type="radio"/> | |
| | | | | OTROS <input type="radio"/> | |
| ESPECIFIQUE: _____ | | | | | |
| RECIBIO ALGUN TRATAMIENTO PREVIO: _____ | | | | | |
| LESION GENITAL, PREVIO AL TRATAMIENTO: | | | | | |
| SITIO: _____ | |  | | | |
| CARACTERISTICAS: _____ | | | | | |
| _____ | | | | | |
| ESPEJA DE CITOLOGIA: _____ | | | | | |
| RESULTADO: _____ | | | | | |
| PROGNOSTICO: _____ | | | | | |

TRATAMIENTO:

DEMAS:

1 2 3 4 5

6 7 8 9 10

REACCIONES ADVERSAS:

DESAPARICION DE LOS SINTOMAS: (Y/O DE LAS LESIONES)

SI NO

EN SESION N° _____

SEGUIMIENTO:

1° PAP: _____

2° PAP: _____

3° PAP: _____

COMENTARIOS:

ELABORO: _____