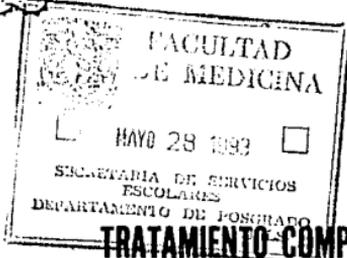


11217  
83  
2e)



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA  
"DR. LUIS CASTELAZO AYALA"**



**TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DEL CONDILOMA  
CERVICAL CON CRIOTERAPIA Y 5 FLUOROURACILO**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

P R E S E N T A :

**DR. CHARLES LOUBEAU RIBOUL**

Asesor de Tesis: Dr. José Luis González Sánchez

MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



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 DE CONTENIDO

INTRODUCCION	4
ANTECEDENTES	4
EPIDEMIOLOGIA	5
CARACTERISTICAS VIROLOGICAS DEL VPH	8
DIAGNOSTICO CLINICO	13
DIAGNOSTICO CITOLOGICO E HISTOLOGICO	14
DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO	15
DIAGNOSTICO POR METODOS DE HIBRIDACION	17
ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO	20
JUSTIFICACION	25
OBJETIVOS	26
HIPOTESIS	27
MATERIAL Y METODO	27
RESULTADOS	28
DISCUSION	30
RESUMEN	30
BIBLIOGRAFIA	32

## INTRODUCCION

La neoplasia intraepitelial cervical por virus del Papiloma humano (HPV) y la misma condilomatosis ha estado tomando proporciones alarmantes durante estas últimas décadas. Las cifras tan elevadas de casos que se han encontrado en Estados Unidos y en México han convertido esta enfermedad en un problema de salud pública

Ultimamente se ha involucrado al virus del Papiloma humano cada día mas en la etiología de la neoplasia intraepitelial cervical.

En los últimos doce años el conocimiento de las infecciones por Papilomavirus humano se ha incrementado extraordinariamente debido al progreso de varias ramas de las Ciencias Naturales y de la Medicina que incluyen: Bioquímica, Biología molecular, Virología, Inmunología, Patología, Epidemiología y Medicina Clínica (11,17).

## ANTECEDENTES

Se han reportado investigaciones que estudian la efectividad de cada tratamiento, crioterapia y 5 FU por separado, pero no se encontró ninguno que haya utilizado el tratamiento combinado.

Se han reportado en la literatura en general recurrencias de aproximadamente 10 % en pacientes sometidas a crioterapia y un índice mas alto en pacientes tratadas exclusivamente en 5 Fluorouracilo.

En un estudio realizado en el Hospital Español de México se ha visto que la crioterapia en el tratamiento del NIC da una eficiencia de un 89 % de los casos. El porcentaje de fracaso se atribuye a probables fallas en la técnica de aplicación, o de probables extensiones de lesiones no cubiertas por la crioterapia que podrían ser fondos de saco vaginal o epitelio vaginal (1).

Estudios similares se efectuaron en otros con seguimiento hasta de diez años con resultados de 89-90 % de efectividad independientemente de los grados del NIC. Se menciona que el criterio mas importante para lograr la efectividad del tratamiento con crioterapia depende sobre todo de la extensión del halo de congelamiento con 3-5 mm mas alla de la periferia de la lesión y el tiempo de exposición (3).

El 5 FU ha sido utilizado para tratar enfermedades ginecológicas durante los últimos 20 años. Se señala la resolución de neoplasia intraepitelial vulvar con 5 FU a finales del decenio de 1960 y el tratamiento logrado de neoplasia intraepitelial vaginal a mitad de la década de 1970. La experiencia demuestra que 5 FU da mejores resultados y es bien tolerado de NIVA y condilomas vaginales con cifras señaladas de remisión de mas del 30 % (12).

Igualmente se ha demostrado que las aplicaciones de 5 FU por semana, durante 8 a 10 semanas es tan efectiva como los regimenes continuos y son mejor toleradas. Quizá el máximo valor de 5 FU reside en su aplicación periódica para prevenir las recurrencias de condilomas estirpados quirúrgicamente.

Otros artículos hacen incapie en el valor profiláctico del 5 FU con fin de evitar recurrencias.

También se menciona el uso combinado de 5 FU con otros métodos como el Láser y el interferón con resultados alentadores.

En el caso del presente estudio, se intentará la combinación del 5 FU con crioterapia por ser el interferón y el Láser, métodos fuera de nuestro alcance, y por la necesidad de encontrar métodos eficaces al mismo tiempo que estén disponibles. De esta forma, se valorará en esta investigación un nuevo enfoque terapéutico.

Ya tenemos en el Hospital un estudio retrospectivo del uso de crioterapia en el papiloma humano del cervix, realizado en el Servicio de Colposcopia en 1991, con resultados alentadores (6).

## EPIDEMIOLOGIA

Las infecciones de vías genitales por papiloma virus humanos HPV, son unas de las infecciones virales mas frecuentemente transmitidas por vía sexual. Las verrugas genitales, una de las manifestaciones genitales de HPV se han reconocido como enfermedad venérea desde tiempos remotos.

A pesar de los siglos de saberse que las lesiones relacionadas con HPV eran infecciones sexualmente, pocos datos publicados definen el grado del problema de las verrugas genitales. Los informes clínicos de enfermedades transmitidas sexualmente en muchos países reflejan que las verrugas genitales se diagnostican con mucha frecuencia.

A diferencia de otras enfermedades de transmisión sexual, los estudios de ésta se ven limitados por la dificultad para cultivar el virus y por falta de pruebas serológicas. La infección latente se puede detectar en epitelio de aspecto normal, desde el punto de vista macroscópico, histológico, citológico y colposcópico.

Por lo menos 13 de los 50 subtipos diferentes identificados hasta ahora infectan la región genital. Los más frecuentes son los tipos 6 y 11. Los subtipos 16, 18, 31, 35 están relacionados con infección cervical subclínica y cánceres: Cervical, vulvar, vaginal y peniano (13).

Todavía no se han estudiado a fondo los factores de riesgo de infecciones por HPV genitales. Aparecen verrugas genitales con mayor frecuencia en personas sexualmente activas. Son más frecuentes en personas de raza blanca que en la negra. Se han visto relacionados con promiscuidad sexual, uso de anticonceptivos orales y el hábito de fumar. Las verrugas genitales no suelen relacionarse con las verrugas cutáneas u otras enfermedades sexualmente transmisibles.

Estudios limitados sugieren que la infección cervical subclínica se relaciona con edad temprana, promiscuidad sexual, embarazo y antecedentes de verrugas genitales.

Así pues, resumiendo, se puede decir que los factores predisponentes más importantes serían los siguientes (11):

PROMISCUIDAD SEXUAL

USO DE ANTICONCEPTIVOS ORALES

TABAQUISMO

EMBARZO

ANTECEDENTES DE VERRUGAS GENITALES

CASOS INMUNODEPRIMIDOS

## TRANSMISION

La transmisión sexual de las verrugas genitales fue motivo de controversia hasta los años 60. La mayoría de los estudios demostraron que 60 - 66 % de los compañeros sexuales de personas con verrugas genitales las desarrollaban después de un período de incubación de aproximadamente tres meses. Sin embargo, la literatu-

ra reporta un traumatismo epitelial, una cierta solución de continuidad suficiente para inducir infección por papiloma virus. Los sitios más frecuentes para el desarrollo de verrugas en humanos son los de zonas sujetas a abrasión durante el coito, como la parte posterior del introito en mujeres, el prepucio y el frenillo en varones.

También se ha informado de transmisión al parecer no sexuales, la papilomatosis faríngea en lactantes, transmisión de HPV de tipos 6 y 11 a la conjuntiva y la mucosa nasal. A semejanza de la papilomatosis laríngea del adulto, la forma juvenil se relaciona con el HPV tipo 11 o, menos frecuentemente el tipo 6 (12).

La historia natural de las infecciones genitales por HPV todavía no está bien estudiada. No todas las personas con verrugas genitales e infección subclínica presentaron displasia o cáncer genital.

Sin tratamiento, las verrugas genitales pueden persistir sin cambios, crecer o inclusive involucionar espontáneamente.

Las verrugas vulvares que aparecen o aumentan de volumen durante el embarazo, suelen desaparecer durante el puerperio.

Se ha demostrado que hasta 90 % de los carcinomas cervicales tienen ADN de HPV.

En el Servicio de Colposcopia del Hospital "Luis Castelazo Ayala", se ha visto que un 33 % de pacientes con condilomatosis cervical evolucionan a NIC, otro 33 % involucionan y otro 33 % persisten sin cambio (6).

En estados Unidos, a diferencia de gonorrea y sífilis, no es forzoso notificar a las autoridades sanitarias los casos de verrugas genitales y por ello, no hay datos precisos de la misma incidencia.

En México, podemos decir que el mismo fenómeno se produce al referirse a las verrugas genitales. Sin embargo en Estados Unidos, varias fuentes limitadas para calcular la incidencia de verrugas genitales indican que son la enfermedad sexual de transmisión viral que se diagnostica con mayor frecuencia.

En estados Unidos, un promedio de 4% de las consultas son por verrugas genitales 3 % por Herpes genital (2).

**INFECCION SUBLINICA:** En realidad se sabe muy poco de la prevalencia de la infección subclínica. Todavía no hay prueba diagnóstica específica de HPV. La prevalencia de la infección subclínica varía considerablemente, según la definición utilizada, las características de los pacientes estudiados y la frecuencia y tipos de pruebas diagnósticas empleadas. Ninguna prueba puede diagnosticar por sí sola todas las infecciones por HPV.

De las pruebas mas utilizadas, tenemos las siguientes:

Prueba de hibridación de Ácidos nucleicos.  
Tinción de inmunoperoxidasa del antígeno de la cápside  
Citología  
Colposcopia  
Biopsia cervical

En nuestro medio, las mas utilizadas y con las cuales tenemos experiencia son las tres últimas.

Muchos investigadores y especialistas, han establecido que el número de personas infectadas por HPV ha aumentado de manera espectacular. En un estudio realizado en Seattle, 12 % de las mujeres tenían collocitos, hasta un 20 % de ellas presentaron positividad por HPV con las técnicas de hibridación de ácidos nucleicos, citología o tinción de inmunoperoxidasa de las células cervicales exfoliadas.

En Estados Unidos, la incidencia anual calculada de verrugas genitales se encuentra entre 500,000 y 1 millón de casos (11).

#### CARACTERISTICAS VIROLOGICAS DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO

Los virus del papiloma son miembros de la familia papovirus que incluye al virus del polioma del ratón, al virus 40 de simio y a los virus humanos BK y JC que se incluyen en un grupo porque tienen todos genoma de DNA de doble cadena circular rodeados por una cápside poliédrica de 20 caras: icosaédrica.

La partícula viral del papiloma tiene un diámetro de 55 nanómetros y una estructura icosaédrica formada por 72 unidades básicas llamadas capsómeros. No hay membrana de envoltura de lípidos. Las partículas virales contienen una proteína principal de la cápside con peso molecular de casi 54,000 daltones y también se ha identificado una mas pequeña.

La inmunización con partículas virales integras produce un anticuerpo de reacción cruzada con todos los virus del papiloma humano y de animales. Se supone que este llamado anticuerpo específico de grupo reconoce un sitio antigénico normalmente oculto dentro de la estructura viral por rotura de ésta. El cromosoma viral consta de una molécula de DNA circulante doble cadena, cerrada de manera covalente con aproximadamente 7,900 pares de bases (11).

Se han identificado aproximadamente 52 subtipos de HPV

En el cuadro siguiente, se podrá apreciar la enfermedad relacionada y el potencial oncogénico de los diferentes subtipos. El tipo de virus de papiloma humano más relacionado con NIC es el 16 seguido del 18. Los HPV 31, 33, 35 son menos frecuentes pero también se pueden relacionar con diversos grados de displasias y cánceres invasivos.

Los cromosomas de papilomavirus obtenidos de viriones, tienen forma circular cerrada covalente. Son moléculas de ADN de doble cadena con 7,900 pares de bases aproximadamente.

Los genomas de papilomavirus al igual que otro DNA contiene al azar series de nucleótidos, los cuales son reconocidos por endonucleasas bacterianas específicas de restricción, con lo que el ADN se segmenta a una molécula lineal de longitud completa o varios fragmentos subgenómicos característicos para cada tipo viral. Estos fragmentos que reconocen solo un lugar dentro del ADN del papilomavirus, son útiles para clonar el ADN viral en vectores. El ADN del papilomavirus es útil para el ADN viral en vectores. El ADN del papilomavirus persiste en queratinocitos productivos. En lesiones de grado elevado las formas monómeras normales, se convierten en polímeros lo que dificulta la replicación del ADN huésped en las etapas más avanzadas. Gracias a la replicación de varios cromosomas de HPV, ha sido posible analizar directamente el genoma viral. A través de esto y conociendo la secuencia completa del ADN de HPV, se buscaron las regiones con capacidad para codificar las proteínas.

A estas regiones se les denomina zonas abiertas para la lectura.

La formación de ARN, conlleva a veces la segmentación conjunta de series de ARN que codifica diferentes (ORF) por esto, la proteína sintetizada a través de ARNm puede codificar diferentes porciones de (ORF) (11).

El ADN del virus del papiloma bovino I BPV puede transformar células de ratón en cultivos y su cromosoma puede replicarse en los mismos; por esto es que se tomó este virus para estudios del genoma viral.

Se toma un fragmento del genoma BPV I, el cual contiene 69 % del total y conserva la capacidad de transformar células y replicarse como molécula libre e intacta; de este fragmento se han designado dos regiones: la región temprana o región E, encargada de la transformación celular y la replicación del DNA y otra región tardía o región L, la cual contiene dos ORF grandes y se cree que codifica proteínas de la cápsula viral.

**Región reguladora ascendente:** Esta se encuentra en todos los genomas de papilomavirus, contiene entre 600 y 900 pares de bases y no codifican proteínas. Esta región se encuentra entre el término de la región L y el inicio de la región E, además contiene señales importantes para la regulación del DNA y la expresión de genes virales.

**Región temprana:** Los estudios hechos con el virus del papiloma bovina, han demostrado que la armazón abierta para la lectu-

ra (ORF) E 1, es importante para la replicación del DNA viral.

**Región tardía:** Se sabe muy poco de la proteína L2, la L1 es la principal de la cápside, es reconocida por el anticuerpo específico de grupo, producido contra partículas rotas (12).

#### LESIONES DEL CUELLO UTERINO RELACIONADAS CON PAPILOMAVIRUS HUMANO

Se considera generalmente que un informe anormal del frotis de Papanicolau facilita la distinción entre proliferación verrugosa de bajo grado, neoplasias intraepiteliales de todo el grosor y cancer invasor. Por lo tanto, es indispensable un conocimiento claro de la Biología, expresión morfológica e historia natural de la infección del papilomavirus cervical para el control racional de la neoplasia cervical (2).

#### INOCULACION:

Durante el coito con un compañero infectado, ocurre inoculación en sitios de traumatismo microscópico. Los viriones de HPV penetran la capa basal y cruzan la membrana celular. Después el genoma viral se transporta al núcleo de la célula, donde se traduce y transcribe, produciendo así varias proteínas específicas del virus. Las proteínas transformadoras inducen ciertas funciones de la célula huésped, en tanto que las reguladoras controlan la expresión de genes virales.

#### FASE DE INCUBACION:

Inicialmente el virus existe como un plásmide extracromosómico autoreplicante denominado episoma. Las proteínas específicas por los genes virales tempranos producen un brote inicial de replicación episómica en el que aparecen otros genomas virales que pasan gradualmente a células vecinas. Cada uno de estos plásmides virales episómicos se replica en cada división celular y evita

asi la dilución de las copias virales con el tiempo. Por tanto, durante el periodo de incubación que varia de seis semanas a ocho meses, se colonizan grandes zonas del epitelio anogenital con una infección de HPV latente estable.

#### FASE DE EXPRESION ACTIVA:

Un gran porcentaje de los individuos expuestos se mantienen con infección latente durante un periodo prolongado. En huéspedes susceptibles, la colonización va seguida de la expresión viral activa que produce alteración pronunciada del crecimiento celular, aparición de efectos citopáticos virales en las células en maduración y aumento notorio de la velocidad de replicación viral.

Morfologicamente, la expresión activa se caracteriza por proliferación epitelial y capilar que puede durar de tres a seis meses. La proliferación epitelial produce acantosis, hiperplasia y aumento de la actividad mitótica. Con el sobrecrecimiento vascular extenso, se observan proyecciones del estroma a simple vista en forma de papilomas exofíticos. Por el contrario, si el crecimiento vascular es insuficiente para producir un papiloma, la lesión continúa siendo subclínica.

Desde el punto de vista colposcópico, las infecciones subclínicas por papilomavirus contienen cambios de blanqueo por ácido acético y patrones vasculares similares a los que se encuentran en los condilomas exofíticos.

Las infecciones exofíticas y subclínicas por HPV difieren solo a nivel macroscópico. Histologicamente parecen iguales y hay datos de que ambas variantes pueden ser parte de un proceso que lleva al NIC.

#### FASE DE CONTENCIÓN AL HUESPED:

Casi tres meses después de la aparición de cualquier lesión clínica o subclínica, ocurre respuesta inmunitaria del huésped. Los individuos con función alterada de linfocitos T tienen esta etapa de contención, lo que sugiere que la inmunidad celular tiene una participación importante en la defensa contra infecciones por HPV. Sin embargo, la respuesta de anticuerpos observada en ocasiones en pacientes con regresión de verrugas, indica que los linfocitos B también pueden influir.

## NECESIDAD DE COFACTORES PARA EL DESARROLLO DE CANCER:

A pesar de tener una participación en la formación de tumores se sabe que la infección viral en sí no es suficiente para inducir cáncer cervical. La transformación maligna de una célula depende de factores adicionales, esto se basa en el hecho que el desarrollo de un cáncer cervical a partir de una célula infectada por HPV es raro y lento, esto puede durar varios decenios.

Estudios epidemiológicos han demostrado la presencia de infecciones genitales por HPV relacionadas con cáncer cervical en un 10 a 30 % y el riesgo de una mujer desarrollar cáncer cervical en los países occidentales es de 1 % (13).

Por otro lado, se ha demostrado que los tumores malignos son monoclonales (surgen de una célula), por esto solo una célula del grupo muy numeroso que es positivo a HPV del epitelio cervical infectado, escapará del control del crecimiento celular normal.

La naturaleza de los cofactores no está bien definida aún, es probable que desarrollen cáncer cervical, mujeres que fuman en las que puede detectarse una sustancia mutágena en sus vaginas, estas sustancias también pueden ser producidas por microorganismos de la vagina en mujeres sexualmente activas.

Existe cierta creencia de que hay mayor prevalencia de verrugas genitales en mujeres embarazadas. El frotis de mujeres embarazadas es positivo a HPV en casi el triple de lo que se observa en las no embarazadas.

La multiparidad y el uso prolongado de anticonceptivos orales, son factores de riesgo para desarrollar cáncer cervical. En los genomas de los tipos 16 y 18, se han observado diversas homologías con las secuencias de DNA que se sabe responde a los glucocorticoides. Se vio que una de estas secuencias se activó después del tratamiento hormonal.

Además de las hormonas, la inmunosupresión temporal que se observa en el embarazo, podría representar un factor importante que permitirían que una célula positiva a HPV escape del control inmunitario regular (13).

## EXPRESION MORFOLOGICA DE ESPECIFICIDAD DE TIPO:

Hay una diferencia entre el potencial oncogénico y la conducta pronóstica, cuando se comparan las lesiones producidas por los tipos 6 y 11, con los tipos 16 y 18 del HPV. Dado que las téc-

nicas moleculares son muy costosas y requieren de mucho tiempo, se ha propuesto la observación de cambios morfológicos específicos en cortes histológicos, con tal fin, y se ha sugerido la presencia de imágenes mitóticas atípicas como indicador inicial de la presencia de HPV; sin embargo estudios posteriores no han podido demostrar los tipos de HPV con base en las características histopatológicas. Por esto si una infección subclínica se relaciona con un grado severo de NIC, puede suponerse que el tipo sea el 16 o el 18 pero no puede afirmarse con base en estas observaciones.

#### DIAGNOSTICO CLINICO:

##### CONDILOMA ACUMINADO:

Este, durante muchos años representó la única infección genital por HPV reconocida.

Al microscopio electrónico se observa un tallo de tejido conectivo que sostiene a un epitelio proliferante, con las características diagnósticas de: Acantosis, papilomatosis o hiperquerato-

sis, en ocasiones puede crecer tanto y manifestarse como el denominado condiloma gigante de Buschkerlowestein, en el varón como en la mujer (14).

##### INFECCION SUBCLINICA:

Antes del reconocimiento del HPV, se consideraba al condiloma plano como una variante de displasia y había recibido diferentes nombres, Neocarcinoma, Atipia coliocítica y disqueratosis verrucosa. Por el hecho de que los coliocitos del condiloma exofítico se observan en la variante plana de esta enfermedad, se supuso que se trataba de una infección subclínica por HPV, ésta se caracteriza por ser un solo epitelio apenas engrosado, con coliocitos permanentes en las capas superiores, los núcleos son hiper cromáticos e irregulares, se observa un mayor número de mitosis en la capa basal y parabasal; su relación con el NIC es frecuente, en este caso además de coliocitosis se observan células atípicas del NIC.

Hasta la fecha está demostrado que la infección por HPV solo se presenta en epitelio plano, no se ha confirmado si el epitelio glandular endocervical también pueda infectarse, como se ha sugerido recientemente (2,11).

## DIAGNOSTICO CITOLOGICO E HISTOLOGICO DE HPV

Las características microscópicas del condiloma acuminado exofítico clásico, se conoce desde principios de siglo; la forma plana del condiloma como infección subclínica, descubierta recientemente, es la que se ha hecho de esta enfermedad la lesión mas frecuente del aparato genital.

Al comparar la precisión diagnóstica de los métodos citológicos e histológicos con los resultados de las técnicas de detección biológica molecular, se observó que el diagnóstico microscópico de infección por HPV es altamente específico, aunque no muy sensible.

**FROTIS CITOLOGICO:** Es el mas conveniente para el diagnóstico, si se tiene en cuenta la multifocalidad de la infección por HPV, porque permite el estudio de grandes áreas de una misma muestra. El citopatólogo debe reportar si encontró: colilocitos, disqueratocitos u otros cambios: no es adecuado el diagnóstico de condiloma acuminado, debe señalarse solo infección por HPV (11).

**COILOCITOS:** Es una célula en globo, con halo, es patognomónica de infección por HPV, es una célula plana, de tipo intermedio, con una gran cavidad que circunda a un núcleo atípico, con frecuencia se encuentran dos o mas núcleos, la cromatina nuclear es poco definida o granular y como regla hay hiperchromasia. El citoplasma está condensado en un anillo periférico de aspecto vidriado.

**DISQUERATOCITOSIS:** Es la segunda característica patognomónica de HPV, son células superficiales pequeñas, que forman acúmulos tridimensionales, los cuales corresponden a la queratinización prematura.

Por microscopia electrónica se han demostrado partículas de HPV en estas células y por reacción de inmunoperoxidasa se ha demostrado antígeno de HPV.

**DIAGNOSTICO POR BIOPSIA:** Se ha dicho que las infecciones por HPV se deben tratar de la misma manera que la neoplasia intraepitelial cervical hasta aclarar su pronóstico, por lo que el diagnóstico citológico de infección debe ser confirmado por biopsia dirigida bajo colposcopia, antes de iniciar tratamiento alguno.

La infección con toda probabilidad se inicia en las capas basales, al madurar la célula plana el daño celular se hace mas notorio, nuevamente la colilocitosis es el signo principal, observan-

dose en forma similar que en el frotis, solo se observan colilocitos en las capas superiores del epitelio.

La paraqueratosis es el equivalente histológico de la disqueratosis observada en el frotis. Las capas mas altas del epitelio muestran células superficiales pequeñas con núcleos pignóticos crecidos y estos se encuentran en las papilas del tejido conectivo que se extiende hasta la superficie epitelial.

Desde el punto de vista histológico, las infecciones pueden designarse como verrugas venéreas exofíticas (condiloma acumulado) o como infección subclínica (11).

### DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO DE HPV

#### IMPORTANCIA DE LA TRANSICION

Los tercios superior y medio del conducto cervical, estan revestidos de epitelio cilindrico, que se extiende proximalmente hasta el endometrio, la porción periférica del exocervix está cubierta por epitelio plano.

Como se ha demostrado que el mesodermo vaginal es de origen Mülleriano, tradicionalmente se creyó que el epitelio vaginal tenia el mismo origen, sin embargo estudios de fetos recién nacidos y prepúberes femeninos indican que el epitelio plano de la vagina y porción cervical se originan de la cloaca a partir de la porción

endodérmica del seno urogenital, una lengüeta del endodermo de la cloaca, canaliza posteriormente el mesodermo vaginal, durante la embriogénesis y crea una unión lineal bien definida entre el epitelio plano y el cilindrico.

En la mayoría de las mujeres esta unión original plano-cilindrica, se localiza en la porción cervical. Si el epitelio cilindrico, queda expuesto al medio ácido de la vagina, se produce metaplasia escamosa, en una zona conocida como de transición. Durante la respuesta de separación, el epitelio cilindrico de las vellosidades, es reemplazado gradualmente por epitelio plano estratificado, la infección por HPV y otros factores, pueden alterar este proceso fisiológico a patológico.

El borde proximal de la zona de transición es aquel punto en el que las células metaplásicas inmaduras se unen a un anillo concéntrico de epitelio cilindrico inalterado, esto fue lo que llamaron Coppleson, Pixley y Reid como unión plano-cilindrica nueva.

Esta línea, colposcópicamente describe la unión entre el epitelio plano metaplásico cornificado maduro y las zonas no cornificadas menos maduras, de proliferación celular severa.

#### CLASIFICACION POR GRADOS DE INFECCION HPV

1.- ESQUEMA DE COPPLESON: éste las clasifica en dos grados.

Grado I. Epitelio blanco con ácido acético, semitransparente, con borde indistintos y vasos de forma regular y de calibre fino.

Grado II. (Sospechoso) se observa un epitelio plano, blanqueado por ácido acético, opaco y bordes definidos, capilares dilatados e irregulares y además la distancia intercapilar está aumentada. El inconveniente de este esquema es que la intensidad del color blanco por ácido acético, no predice la intensidad histológica.

2. ESQUEMA DE STAFI: Este propuso una clasificación en base a cuatro factores:

- 1.- Patrón superficial
- 2.- Color
- 3.- "distancia intercapilar"
- 4.- Bordes de la lesión

Sus desventajas son que el esquema se ideó para explorar un epitelio impregnado en solución salina a través de un filtro verde, lo cual ya no se usa.

3. ESQUEMA DE REID: Es el menos eficaz para la diferenciación colposcópica de atipias, ésta se hace en base a cinco signos colposcópicos (grosor, color, contorno, atipia vascular y tinción con yodo) se divide en tres categorías (11):

CATEGORIA I Representa el aspecto típico de una lesión benigna o una displasia de grado menor (cero puntos)

CATEGORIA II Aspecto intermedio, reflejo de displasia leve a moderada (un punto).

CATEGORIA III Epitelio aneuploide con núcleos densos (dos puntos)

## DIAGNOSTICO POR METODOS DE HIBRIDACION

El papilomavirus humano no es fácil de diagnosticar por las técnicas comunes empleadas para la mayoría de virus. La técnica de hibridación permite identificar el, DNA o RNA del HPV, basándose en la formación doble de DNA de una sola cadena o moléculas de RNA derivadas de la sonda de HPV de replicación y el ácido nucleico viral que se encuentra en la célula, ambas moléculas son complementarias entre sí.

El proceso de disociación de ácidos nucleicos con moléculas de una sola cadena, se conoce como desnaturalización o fusión. Según el ácido utilizado como sonda blanco, pueden resultar hibridaciones DNA-DNA o DNA-RNA o RNA-RNA.

Varios tipos de HPV son similares en la organización del genoma, y además ciertas zonas de estos son homólogas, por lo que se pueden formar parejas entre ácidos nucleicos de diferentes tipos. De lo anterior, existen varias pruebas de hibridación con diferente sensibilidad, especificidad y costo, que a continuación mencionaremos:

**HIBRIDACION EN MANCHA SOUTHERN:** Por esta técnica existen dos métodos (12):

1. **MARCACION DEL DNA VIRAL,** Es el mas usado para identificar el DNA de HPV en preparados celulares o tisulares: El DNA celular se extrae de biopsias congeladas con Fenol/cloroformo, previa digestión enzimática con proteínas y DNA. Con una endonucleasa de restricción se fragmentan 10 mgrs. aproximadamente de DNA y se separan con gel de agarosa. El DNA del gel se desnaturaliza, se separa en cadenas únicas y se transfiere a una membrana de transferencia de hibridación o filtro, luego el DNA o el RNA de HPV marcado y replicado, se hibridiza con el DNA de una sola cadena, se une al material de filtro y posteriormente se lava al cabo de 12 a 24 hrs, es el método mas eficaz para identificar subtipos o nuevos tipos de HPV, es el único método capaz de detectar como se integra el genoma viral al DNA cromosómico.

2. **MARCACION DEL DNA CELULAR (HIBRIDACION INVERSA):** Se utiliza principalmente cuando se quiere estudiar la prevalencia de un gran número de DNA de HPV en un experimento con muestras clínicas.

Se marcan alrededor de 0.1 - 1 mcgr. de DNA celular y se hibridizan con diferentes DNA de HPV. Con esta técnica se requiere solo una pequeña cantidad de DNA de muestra, con lo que se pueden detectar alrededor de 10 equivalentes del genoma de HPV por célula, las señales emitidas débiles o fuertes, distinguen entre los diferentes tipos de HPV relacionados.

**HIBRIDACION DE MANCHA DE NORTHERN:** Con ésta fué posible identificar el RNA de HPV de cáncer cervical.

**HIBRIDACION DE MANCHA PUNTIFORME:** (o hendidura), se usa principalmente en la detección de HPV en muestras muy grandes, con ésta se omite la digestión del DNA celular y la electroforesis en gel.

Se desnaturaliza el DNA con tratamiento alcalino y con calor y se pasa directamente a una membrana a través de un dispositivo de hendidura de filtración múltiple, esta membrana se hibridiza al igual que con la técnica de mancha de Southern, cada tipo de HPV envía una señal específica en la muestra. Tiene menor especificidad cuando se aplica a sondas con menos de 10 moléculas de HPV por células, se pueden identificar subtipos o distinguir entre virus relacionados.

**HIBRIDACION HPV-DNA:** Este método permite detectar mínimas cantidades de DNA. Se sintetizan químicamente series de oligonucleótidos (cartillas) con ellos se amplifica selectivamente una parte del genoma de HPV

**HIBRIDACION IN SITU:** Es la única técnica con la que se puede ver la distribución topográfica de la secuencia de DNA o RNA viral.

**PRUEBA DE LA REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA:** Consiste en nuevos métodos que utilizan amplificación de genes enzimáticos in vitro que permiten detectar cantidades mínimas de DNA. En la reacción en cadena de polimerasa (PRC) se sintetizan químicamente series de oligonucleótidos y se utilizan para amplificación selectiva de una parte específica del genoma. Mediante ciclos de desnaturalización, fortalecimiento con cartillas de oligonucleótidos y extensión de la cartilla con ADN polimerasa, se amplifica el ADN blanco de manera exponencial con el número de ciclos. Después de la amplificación, se coloca el ADN viral en un filtro con la técnica de Mancha de Southern o de Mancha Puntiforme. Con esta técnica puede aumentar más de 100 veces la sensibilidad de detección VPH (12).

#### **ELECCION DEL METODO DE HIBRIDACION ADECUADO:**

Para elegir el método de hibridación adecuado, debe tenerse en cuenta los siguientes puntos:

1. Material clínico de estudio (biopsia, citología, etc.)
2. Estado de la muestra
3. Tamaño

4. Número esperado de células que contienen HPV-DNA y número esperado de copias de moléculas de HPV por células (sensibilidad)
5. El tipo de HPV
6. Consideraciones económicas

Para el análisis de frotis o muestras citológicas, todos los métodos podrían utilizarse, excepto la hibridación in situ con filtro (11,12).

**ESTADO DE LA MUESTRA:** Si la muestra es en fresco o congelada, todos los métodos son útiles, para muestras fijadas, la hibridación in situ es la ideal.

**TAMANO:** Si hay mas de 10 mcgrs de DNA celular, es útil cualquier método.

**NUMERO ESPERADO DE CELULAS:** La cantidad de moléculas de HPV detectadas por muestra nos da una idea de la sensibilidad del método.

**TIPO DE HPV A ESTUDIAR:** El método de Mancha de Southern es el único útil para identificar nuevos tipos de HPV y también es válido para tipos relacionados.

#### RELACION DEL HPV CON EL CANCER

desde el siglo pasado se ha sugerido que el desarrollo de cancer cervical está en relación con un virus , y se consideró el HPV como agente precursor por las siguientes razones:

1. Se han observado tumores en animales, producidos por la familia de papilomavirus
2. Las infecciones de papilomavirus son muy frecuentes en el aparato genital.
3. Algunas lesiones producidas por el papilomavirus, tienden a malignizarse, sobre todo bajo la influencia de carcinógenos físicos o químicos.

Los virus de HPV producen papilomas típicos, (verrugas vulgares, plantares, papilomas laringeos, condilomas acuminados) pero además producen lesiones planas atípicas en piel y mucosas, como NIC, Papulosis Bowenolde e hiperplasia epitelial focal. Estas a-severaciones se basan en los siguientes hechos.

1. La inoculación a voluntarios, de extractos celulares obtenidos de papilomas, produjo estas lesiones en el sitio de la lesión
2. En estudios epidemiológicos se ha demostrado la infección por HPV
3. El tejido epitelial humano infectado in vitro con partículas virales de HPV 11 e injertado a ratones desnudos, ha desarrollado las mismas lesiones que se encuentran in vivo (coilocitosis y crecimiento papilar), además se han aislado partículas virales de las lesiones.
4. Normalmente los queratinocitos de la piel de la región frontal humana, solo sobreviven a unos cuantos ciclos en cultivos, pero después de la infección con DNA de HPV 16, la vida se prolonga (11,12).

#### ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Aunque todavía no hay un tratamiento específico, el ginecologo tiene varias opciones para erradicar las lesiones relacionadas con HPV genitales. Las estrategias de tratamiento de las infecciones por HPV deberan basarse en un conocimiento profundo de los métodos de tratamiento, la historia natural de la enfermedad y tambien el deseo de reproducción de la mujer.

Habran tratamientos radicales, como conservadores.

Se han postulado seis principios de tratamiento:

1. establecer el diagnostico
2. Precisar la extensión de la enfermedad
3. Tratamiento y eliminación de los problemas relacionados
4. Explorar y tratar al compañero
5. Evitar daño
6. Elegir el tratamiento adecuado

Hay dos indicaciones principales para el tratamiento de enfermedades relacionadas con HPV (11):

1. Aliviar la sintomatología (irritación, molestia, dolor)

2. Evitar neoplasias
3. Control de la epidemia

**METODOS DE TRATAMIENTO:**

En el transcurso de la historia ha habido remedios incontables, algunos magicos, convencionales y otros no tanto, considerados curativos de las verrugas.

Actualmente, se mencionan múltiples agentes curativos:

**QUIMICOS:**

- Podofilina
- Acidobicloroacético, tricloroacético
- 5 Fluorouracilo
- Bleomicina
- Colquicina
- Cantaridina
- Azul de metileno

**QUIRURGICOS:**

- Electrocauterio
- Crioterapia
- Laser
- Extirpación local
- Vulvectomia

**INMUNOLOGICOS:**

- Levamisol
- Dinitroclorobenzeno (DNCB)
- Interferón

**QUIMICO-QUIRURGICOS:** Quimio-cirugia

**PSICOTERAPIA:** Sugestión e hipnosis

**RADIOTERAPIA:** Tratamiento con rayos X

**PODOFILINA:**

Fué en 1942, que se comprobó la eficacia de la podofilina en el tratamiento del condiloma acuminado. Es una resina extraída de una planta berberidacea (Podophyllum peltatum). El ingrediente activo Podofilotoxina tiene un efecto similar al de la Colquicina de detención de la mitosis en metafase por inhibición del aparato

de huso celular. La Podofilina puede producir vasoespasmo local que pudiera contribuir al efecto terapéutico por necrosis de las verrugas. Debe aplicarse en cantidades pequeñas y de acuerdo a las autoridades en la materia, lavarse después de cada cuatro a seis horas. Es tóxico al miocardio, neuronas y riñones. No debe usarse en superficies mucosas, sino en piel. Suelen requerirse varias aplicaciones de Podofilina cada tres a siete días. Es una substancia sumamente teratogena y contraindicada en el embarazo (11).

#### ACIDOS DI Y TRICLOROACETICO:

Se trata de una cauterización química. La aplicación tópica produce una irritación cutánea intensa que dura tres a cinco minutos. Si el ácido se aplica cuidadosamente con un pequeño aplicador sobre las lesiones, no hay necesidad de proteger la piel circundante. Pueden ser usados durante el embarazo. Son tan eficaces como la Podofilina y mejor toleradas (11).

#### 5 FLUOROURACILO:

El 5 FU es un análogo de Pirimidina fluorado, que compete por la timidilato sintetasa e impide así la síntesis de ADN y la división celular. También puede impedir la síntesis de ARN ya que compete con enzimas de uracilo activas y evita la incorporación de uracilo al ácido. Cuando se incorpora al ARN, el 5 FU causa la producción de proteínas falsas, que originan pérdida de la función celular y tal vez una mayor detección y respuesta inmunitarias a las proteínas extrañas de pared celular. La reacción de hipersensibilidad tardía resultante puede aumentar los efectos tóxicos de 5 FU.

Se ha visto que el 5 FU absorbe fácilmente de la superficie lisa en la mucosa la cantidad (7.5 a 25 mg) presente en la dosis tópica usual de 1.5 a 5 g de la crema al 5 %, que es muy baja en comparación de dosis normales de 500-1,000 mg de 5 FU intravenosos de los regímenes terapéuticos antineoplásicos. Por lo tanto los parámetros hematológicos no se alteran con la aplicación tópica.

La aplicación diaria de crema de 5 FU al 5% produce eritema y edema del epitelio queratinizado después de dos a catorce días. La continuación de su aplicación produce vesiculación y erosiones dolorosas en la epidermis por dermatitis química. Las super-

ficies mucosas (vestíbulo, vagina, uretra, conducto nasal) pueden reaccionar mucho más rápido y no raras veces se observan alteraciones epiteliales notorias después de una o dos aplicaciones.

El 5 FU es eficaz para el tratamiento de displasias cervicales y condiloma acuminado de la porción distal del aparato genital, uretra y ano. Las lesiones de la mucosa vaginal y conducto anal se tratan mejor con aplicaciones una vez por semana. Por lo cual, eso fué también la manera como procedimos. Suelen ser suficientes diez semanas de tratamiento para lograr la involución de las lesiones.

cabe mencionar que está contraindicado en el embarazo.

Se ha visto, una tasa de éxitos hasta de un 80 % en condilomas vaginales y displasias cervicales. Las lesiones vulvares y anales respondieron hasta un 70 % con éxito. Los efectos secundarios a este esquema de tratamiento han sido mínimos.

Se han visto muchos esquemas de tratamiento con el 5 FU.

1. Una aplicación semanal durante diez semanas (esquema de Stokes)
2. Una aplicación diaria durante cinco días consecutivos (esquema de Ferenczi)

Para citar los más utilizados, sin embargo el primero es mucho más común y con menor índice de reacciones secundarias. De hecho es el que utilizamos.

También algunos autores señalan un tratamiento profiláctico que consiste en una aplicación cada quince días durante seis meses posterior a los tratamientos ya mencionados.

Dentro de las recomendaciones que podríamos dar a las pacientes se deberían citar:

1. Limpiar y secar las zonas de aplicación
2. Baños de asiento y soluciones anti-irritativas si es necesario
3. Evitar relaciones sexuales durante el tratamiento y posteriormente con preservativo hasta efectuar el primer Papanicolau de control. De hecho así también procedimos en nuestro estudio.

Con estos esquemas, se ha registrado una tasa de efectividad hasta de un 80 % de condilomas vaginales.

El 5 FU se ha utilizado de manera muy frecuente en combinación con el Laser, generalmente con resultados muy alentadores. En estos casos, se iniciaba un tratamiento de primera instancia con 5

FU y posteriormente las lesiones rebeldes se erradicaban con Laser.

Se ha considerado el 5 FU como todos los análogos de la pirimidina como una droga con capacidad de obstaculizar la biosíntesis de nucleótidos de pirimidina o de imitar a estos metabolitos naturales en grado tal que interfieren en actividades celulares vitales como la síntesis y el funcionamiento de los ácidos nucléicos.

#### BLEOMICINA:

Es una droga eficaz contra las verrugas cutáneas y el condiloma anal. No se cuenta con mucha experiencia con esta droga. Tampoco se tiene mucha experiencia con la Colquicina, Cantaradina, y Azul de metileno en el tratamiento de displasia cervicales y condilomas en nuestro medio y en la literatura mundial no son medicamentos de primera elección.

#### ELECTROCAUTERIO:

Generalmente utilizado en tejidos queratinizados. No se recomienda en superficies mucosas. Ha dado buenos resultados en condilomas perineales y grandes verrugas anales y cutáneas. El gran inconveniente es el control de la profundidad y la necrosis tisular extensa.

#### CRIOTERAPIA:

La destrucción térmica con nitrógeno líquido, CO<sub>2</sub> sólido o instrumentos metálicos enfriados con óxido nítrico, se realiza de manera conveniente en el consultorio. No suele requerir anestesia local o general. Se trata de un método relativamente moderno y de ejecución sencilla en el consultorio. Se ha utilizado en la curación de lesiones tales como ectropión, ulceraciones cervicales persistentes. Sin embargo, su uso mas extenso ha sido en el tratamiento de las displasias del cervix y del carcinoma in situ como tratamientos conservadores.

La técnica que se utilizó en este estudio, fué la del doble congelamiento como ya se mencionó. La literatura mundial reporta tasas de éxito de 80 a 93 %. En un estudio realizado en el Hospital Español de México, se reportaron tasas de éxito de hasta 89 % en pacientes tratadas con criocirugía.

Como en la electrocauterización hay poco control de la profundidad de tejido congelado. Sin embargo, en el mismo estudio realizado en el Hospital Español de México, se precisa que hay una correlación confiable entre la anchura del halo formado alrededor del aplicador y la profundidad de la necrosis producida. De tal manera que un halo de 5 mm de ancho generalmente corresponderá a una profundidad de la misma dimensión.

Las complicaciones post crioterapia como infecciones, hemorragias o estenosis del cuello cervical son afortunadamente muy escasas. Inclusive no se han reportado consecuencias adversas en mujeres embarazadas tratadas con crioterapia siempre y cuando se efectúen en los dos últimos trimestres del embarazo (10).

#### LASER:

El laser de CO2 sigue siendo un método muy eficaz para el tratamiento de cualquier lesión por papilomavirus humanos. Es un tratamiento muy costoso y se deberá reservar para pacientes con enfermedad extensa o con lesiones resistentes a las formas terapéuticas convencionales. Sin embargo, la literatura no reporta grandes diferencias en tasas de éxito entre el laser y la crioterapia. Su gran ventaja podría ser el control relativamente preciso de la profundidad y la ablación tisular exacta y también los buenos resultados estéticos (4).

#### INTERFERON:

Los interferones son un grupo de glucoproteínas con actividad biológica y propiedades antivirales, antiproliferativas inmunomoduladoras. Se clasifican generalmente en A, B, Gamma. El interferon aplicado tópicamente en un ungüento exento de efectos secundarios sistémicos. Los efectos secundarios suelen ser mínimos y constan de síntomas transitorios como un resfrío o fiebre. Se menciona que la inyección del interferón en la base del condiloma es más eficaz que el tratamiento tópico.

Como otras pautas de tratamiento, se mencionan la vulvectomía, el uso del levamisol, la radioterapia, todos de uso muy escaso y con resultados no muy alentadores.

Claro, la aplicación de una vacuna podría ser lo ideal, sin embargo, todavía está en fase de experimentación. Se habla de una vacuna autógena preparada con partículas de la verruga que se homogeneiza y sujeta a varios ciclos de congelación y descongelación. Todavía queda mucha controversia a sus resultados (4).

### JUSTIFICACION

La neoplasia intracervical y condilomatosis ha estado tomando proporciones alarmantes durante estas últimas décadas. Las cifras tan elevadas de casos que se han encontrado en Estados Unidos y en México han convertido esta enfermedad en un problema de salud pública. Este padecimiento se encuentra dentro de las enfermedades virales de transmisión sexual más frecuentes.

Ultimamente se ha estado involucrando al virus del Papiloma humano cada día mas en la etiología del condiloma cervical. Gracias a la detección temprana de dicha patología, sobre todo clínicamente y por la citología exfoliativa o Prueba de Papanicolau, se ha podido detener en gran parte el avance hacia formas mas malignas ya sea con tratamiento conservador como quirúrgico. Particularmente los tipos 16, 18 y 31 son las formas mas cancerígenas.

Como ya se mencionó, la detección de NIC por virus del Papiloma humano se ha incrementado de manera considerable, por lo cual en el Servicio de Colposcopia del Hospital "Luis Castelazo Ayala" encontramos una incidencia alta de dicha patología.

Gracias a las campañas de Papanicolau, se han podido detectar muchos casos de Condiloma cervical. Estas pacientes generalmente son canalizadas por su médico familiar a un servicio del tercer nivel para manejo posterior. Al acudir estas pacientes, se les realiza nuevo Papanicolau y se procede a un estudio colposcópico y biopsias cervicales, confirmando el diagnóstico por estos estudios, se procede a un tratamiento conservador a base de crioterapia y 5 Fluorouracilo. Este doble tratamiento está basado en el hecho de que un porcentaje de pacientes a las cuales se aplicó únicamente crioterapia presentan recidivas. Por lo cual suponemos que el virus probablemente puede encontrarse en forma subclínica en fondos de saco vaginal y paredes vaginales. Al aplicar el 5 FU se podrían abarcar estas regiones.

Por todas estas razones, es relevante hacer un estudio comparativo entre pacientes que han sido sometidas únicamente a crioterapia y las que tuvieron el tratamiento complementario para advertir las posibles diferencias entre estos dos grupos. Se valoraría así si hay índices de mejoría, resultados similares o empeoramiento.

Actualmente en muchos países y sobre todo en Estado Unidos se usan tratamientos combinados con crioterapia, interferón y 5 FU, con buenas perspectivas. Sin embargo por no contar con interferón en nuestro arsenal, lo haremos con el doble esquema ya mencionado.

En la literatura actual en México, no hay estudios del uso de este doble esquema de tratamiento para dicha entidad; de ahí la importancia de valorar esta terapia, cuya ventaja es de ser muy accesible con una tecnología de la cual ya se dispone.

## **OBJETIVOS**

**PRINCIPAL:** Se tratará de demostrar la eficacia del tratamiento complementario del 5 Fluorouracilo y de la crioterapia en el tratamiento del condiloma cervical.

**SECUNDARIO:** En caso de que los resultados fueran satisfactorios, se propondría el uso generalizado de este tipo de tratamiento.

#### **HIPOTESIS**

**ALTERNA:** Será más efectivo el tratamiento complementario (crioterapia y 5 FU) en el condiloma cervical que la terapéutica única con crioterapia.

**NULA:** No hay diferencia entre el uso del tratamiento doble con crioterapia y 5 FU en el condiloma cervical, que con terapia única con crioterapia.

#### **MATERIAL Y METODO**

Se trata de un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, que se realizó en el Servicio de Colposcopia del Hospital "Luis Castelazo Ayala" de febrero de 1992 a febrero de 1993.

Se estudiaron a dos grupos de 50 pacientes cada uno, con diagnóstico de Condiloma Cervical, corroborado como está estipulado en el Servicio de Colposcopia, es decir con Papanicolau, colposcopia y biopsia cervical.

Se aplicó al grupo estudiado crioterapia con técnica de doble congelamiento y un mes después sesiones de 5 Fluorouracilo semanalmente durante diez semanas. Posteriormente se tomó PAP de control en dos meses y posteriormente cada 4 meses.

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Correlación citológica, colposcópica e histopatológica de Condiloma
2. Colposcopia satisfactoria
3. Legrado endocervical negativo
4. Ausencia de patología ginecológica agregada

#### **CRITERIOS DE NO INCLUSION**

1. Incongruencia en el diagnóstico

2. Embarazo
3. Patología ginecológica agregada
4. Colposcopia no satisfactoria
5. Presencia de NIC

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Incumplimiento de los controles
2. Embarazo durante el tratamiento

#### METODOLOGIA

Crioterapia con técnica de doble congelamiento 3-5-3 utilizando oxido nitroso a -80°C

5 Fluorouracilo con aplicación tópica vaginal durante 10 semanas, posterior a la crioterapia, se citaba a los pacientes cada semana para apreciar los cambios producidos en el cervix uterino.

A todas las pacientes, se les dieron instrucciones sobre las posibles reacciones secundarias y molestias post criocirugía.

Al mes de tratamiento postcrio, se iniciaba el tratamiento con 5 Fluorouracilo durante diez semanas y se registraban las reacciones secundarias a este fármaco, según esquema de Stokes.

En el grupo control nada más se procedió de la primera forma.

#### RESULTADOS

Como ya se mencionó anteriormente, tomamos en cuenta dos grupos:

El primer Grupo de Estudio de 50 pacientes al cual se aplicaron crioterapia y posteriormente 5 Fluorouracilo.

El Grupo Control, al cual se aplicó únicamente crioterapia

En el primer control citológico por Papanicolaou apreciamos 14 persistencias en el grupo de estudio y 16 persistencias en el grupo control (gráfica 1).

# ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Los diferentes grupos de edad fueron los siguientes: En el Grupo de estudio de 20 a 30 años 15 pacientes, de 31 a 40; 21 pacientes, de 41 a 50; 10 y de 50 en adelante 4 (Tabla 1).

Antecedentes de enfermedades transmisibles sexualmente fueron positivos en 5 pacientes en el Grupo de estudio y 8 en el Grupo control (gráfica 2)

Antecedente de dos o mas compañeros sexuales se encontró en 14 pacientes del Grupo de Estudio y 10 de los del Grupo Control (gráfica 3)

Antecedente de Tabaquismo fué positivo en 10 pacientes de el Grupo de Estudio y en el Grupo Control 14 (Tabla 2):

## Reacciones secundarias al 5 Fluorouracilo (Tabla 3)

Grupo de Estudio unicamente

1. Dolor (ardor)	4	pacientes	8%
2. Fiebre	0	"	
3. Ataque al estado general	0	"	
4. Ulceración	3	"	6%
5. Leucorrea	15	"	30%
6. Eritema	5	"	10%

El análisis estadístico de la diferencia de las persistencias se hizo con chi cuadrada.

La edad promedio de nuestras pacientes fué de 34 años. (Tabla 1).

La incidencia mas alta de frecuencia de papilomavirus fué durante la cuarta década de la vida.

Los antecedentes de enfermedades sexuales transmisibles, se presentaron unicamente en 13 pacientes, 5 en Grupo de Estudio y 8 en el Grupo Control que representó el 10 y 13% respectivamente.

la mayoría de las pacientes eran trigestas y multigestas en ambos grupos.

El tabaquismo se presentó en un 10 % del grupo de estudio y un 14 % del grupo control (Tabla 2).

## DISCUSION

En lo que se refiere a las reacciones al 5 Fluorouracilo, la mayoría de las pacientes presentaron una tolerancia relativamente favorable como se reporta en la mayoría de los grupos citados en la literatura con el esquema de Stokes (10,11,12).

30% de las pacientes presentaron leucorrea, lo que también es compatible con los datos de la bibliografía como uno de los signos más frecuentes post 5 FU (11).

El eritema se presentó en un 10 % de las pacientes y fue la molestia más frecuente después de la leucorrea, lo que no corresponde con lo publicado en la literatura que lo reporta con porcentajes mayores (5,10,12).

El 6 % de las pacientes presentaron ulceraciones que afortunadamente cicatrizaron espontáneamente (13), dato que no está de acuerdo con lo reportado por Krebs, quien lo reportó en un porcentaje mayor y más difícil de tratar, 8% refirieron dolor de tipo ardoroso en la vagina. Ninguna paciente presentó fiebre o ataque al estado general (Tabla 3).

14 pacientes del grupo de estudio presentaron Papanicolau positivo y 16 del grupo control. Esta diferencia se analizó con la prueba de la Chi cuadrada encontrándose que no tenía significancia estadística con una  $p < 0.45$ .

Así pues se tiene que concluir que el tratamiento complementario de crioterapia y 5 FU es más eficaz que el uso único de crioterapia en el condiloma cervical.

Se aceptará pues la hipótesis nula y se rechaza la hipótesis alternativa. Sin embargo, tomando en cuenta nuestra casuística relativamente pequeña y el tiempo reducido de seguimiento de los Papanicolau de control a los dos meses, se podría sugerir ampliar la muestra a tener un seguimiento más largo.

## RESUMEN

El condiloma cervical, como se puede apreciar sigue siendo un problema de salud pública en diversos países.

Múltiples enfoques de tratamiento se han ensayado. La crioterapia todavía constituye una buena alternativa en un 85-92% de los casos. Sin embargo hasta un 15 % de las pacientes presentan persistencias o recidivas, por lo cual, se han ensayado diversos

tratamientos complementarios.

Desafortunadamente no se han visto diferencias tan notables utilizando el Laser, el Asa diatérmica o con la simple crioterapia.

La Hipótesis de este trabajo fué suponer que probablemente, una de las causas por las cuales recidivan o persisten los casos de condiloma cervical, era por su presencia subclínica en fondos de saco vaginal o mucosa vaginal, por lo cual utilizamos el 5 Fluorouracilo que abarca estas regiones que la crioterapia no cubre, sin embargo en nuestra casuística tuvimos resultados relativamente semejantes, Catorce recidivas en el grupo de estudio y diez y seis recidivas en el grupo control, por lo cual tuvimos un resultado que no mostró diferencia estadísticamente significativa, aceptándose la Hipótesis nula y rechazándose la hipótesis alternativa.

Así pues, no se ha apreciado diferencia alguna en el uso de la crioterapia sola y la crioterapia con 5 Fluorouracilo en este trabajo. Los que nos hace pensar que probablemente las pacientes que presentaban persistencia podrían ser las que cursan con serotipos mas resistentes como 16 y 18, o bien apoyar la idea del uso de una vacuna probablemente, que tal vez resultaría el método mas eficaz en la erradicación de esta entidad.

Tomando en cuenta que el tiempo de realización de nuestro estudio y el breve seguimiento: sugerimos una casuística mas amplia y un seguimiento hasta los dos años como mínimo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alvarez-Bravo A, Cordova FG: Crioterapia en Ginecología. *Gin Obstet Mex*, 1976;39:323-7.
2. Alvarez-Bravo A: Criocirugía del cuello uterino. *Gin Obstet Mex*, 1991;59:105-11.
3. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG, Anderson GH: The results of cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five and ten years. *Am J Obstet Gynecol*, 1987;157(2):268.
4. Brokdmán M: Human papillomavirus associated lesion of vaginal and cervical treatment with laser and topical 5 FU. *J Repr Med*, 1992;37(5):453-6.
5. Ferenczy A: Comparison of 5 Fluorouracil and CO2 laser for the treatment of vaginal condylomata. *Obstet Gynecol*, 1991;64(6):773
6. González-Sánchez JL, Celis C; et al: Tratamiento del virus del papiloma humano del cervix con criocirugía. *Gin Obstet Mex*, 1991;59:37-41.
7. Gray LA, Christopher WM: The treatment of cervical dysplasias. *Gynecol Oncol*, 1975;3:149-53.
8. Hellberg D, Nilsson S: 20 years experience of follow up after the abnormal smear with colposcopy and histology and treatment by conization or cryosurgery. *Gynecol Oncol*, 1990;38:166-69.
9. Hemmingson E, Stendhal U, Stenson S: Cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia with follow up of five to eight years. *Am J Obstet Gynecol*, 1981;139(2):144-7.
10. Krebs H: Prophylactic topical 5 Fluorouracil following treatment human papillomavirus associated lesions of the vulva and vagina. *Obstet and Gynecol*, 1986;68(6):191-3.
11. Krebs HB: The use of topical 5 Fluorouracil in the treatment of genital condylomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1989;14(2):463.
12. Krebs HB: Treatment of vaginal condylomata acuminata by weekly topical application of 5 Fluorouracil. *Obstet Gynecol*, 1987;70(1):463-73.
13. Krebs HB: Chronic ulceration following topical therapy with 5 fluorouracil for vaginal human papillomavirus associated lesions. *Obstet Gynecol*, 1991;78(2):205-8.
14. Meisels A, Fortin R, Roy M: Condylomatous lesions of cervix cytologic, colposcopic and histopathologic study.

Acta Cytol, 1977;21(3):379-83.

15. Ostergard DR, Townsend DE, Hirose FM: Comparison of electrocauterization and cryosurgery for the treatment of benign disease of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*, 1969;33(1):58-63.
16. Pride GL: Treatment of large lower genital tract condylomata acuminata with topical 5 Fluorouracil. *J Reprod Med*, 1990;35(4):384-7.
17. Vasconcelos M: Búsqueda, detección y control del virus del papiloma humano. *Gin Obstet Mex*, 1991;78(2):205-8.

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

CASO No. \_\_\_\_\_

COLPOSCOPIA \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_ AFILIACION \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ MENARCA \_\_\_\_\_ IVSA \_\_\_\_\_ G \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_

DOC \_\_\_\_\_ PF \_\_\_\_\_ ENF. TRANS. SEXUAL \_\_\_\_\_

TABAQUISMO \_\_\_\_\_ N° DE PAREJAS SEXUALES \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO \_\_\_\_\_

FECHA DEL DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_

BIOPSIA \_\_\_\_\_ FE \_\_\_\_\_

L.E.C. \_\_\_\_\_ FE \_\_\_\_\_

FECHA DE CRIOTERAPIA \_\_\_\_\_

5 F. U. \_\_\_\_\_

DOLOR (D) 1. \_\_\_\_\_

FIEBRE (F) 2. \_\_\_\_\_

ATAQUE AL ESTADO GRAL (A) 3. \_\_\_\_\_

ULCERACION (U) 4. \_\_\_\_\_

LEUCORREA (L) 6. \_\_\_\_\_

ERITEMA (E) 7. \_\_\_\_\_

8. \_\_\_\_\_

9. \_\_\_\_\_

10. \_\_\_\_\_

CONTROL P. A. P. 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES \_\_\_\_\_

**TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO  
DEL CONDILOMA CERVICAL  
GRUPOS DE EDADES**

<b>EDADES</b>	<b>GPO ESTUDIO Nº PACIENTES</b>	<b>GPO CONTROL Nº PACIENTES</b>
<b>20-30 AÑOS</b>	<b>15</b>	<b>14</b>
<b>31-40 AÑOS</b>	<b>21</b>	<b>22</b>
<b>41-50 AÑOS</b>	<b>10</b>	<b>9</b>
<b>51 o MAS</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>50</b>

**Tabla 1**

**TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO  
DEL CONDILOMA CERVICAL  
ANTECEDENTE DE TABAQUISMO**

---

	GPO ESTUDIO Nº PACIENTES	GPO CONTROL Nº PACIENTES
TABAQUISMO	10	14

Tabla 2

**TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO  
DEL CONDILOMA CERVICAL  
REACCIONES SECUNDARIAS EN EL GRUPO ESTUDIADO**

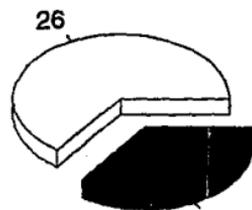
---

	GPO ESTUDIO	
	N	%
DOLOR	4	8
FIEBRE	0	-
ATAQUE AL ESTADO GENERAL	0	-
ULCERACION	3	6
LEUCORREA	15	30
ERITEMA	5	10
TOTAL	27	54

**Tabla 3**

# TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DEL CONDILOMA CERVICAL PERSISTENCIAS

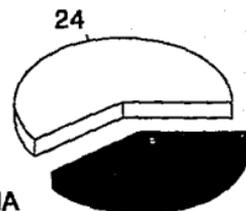
---



CON PERSISTENCIA

14

Grupo de estudio  
gráfica 1



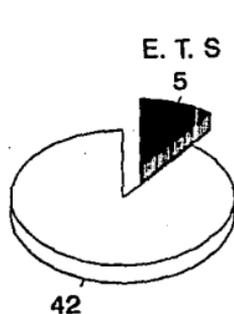
CON PERSISTENCIA

16

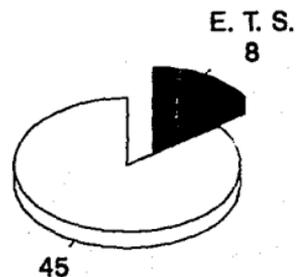
Grupo Control

**TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO  
DEL CONDILOMA CERVICAL  
ENFERMEDADES TRANSMISIBLES SEXUALMENTE**

---



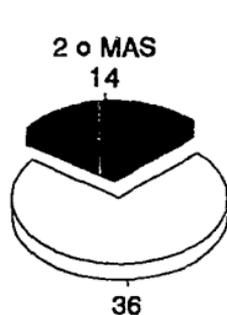
**Grupo de estudio  
gráfica 2**



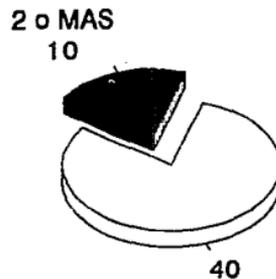
**Grupo Control**

# TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DEL CONDILOMA CERVICAL DOS O MAS COMPAÑEROS SEXUALES

---



Grupo de estudio  
gráfica 3



Grupo Control