



11217
Universidad Nacional Autónoma
de México

29
2EJ
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA
"LUIS CASTELAZO AYALA"

**MANEJO CONSERVADOR DEL VIRUS PAPILOMA
HUMANO (VPH); CRIOTERAPIA VS 5
FLUOROURACIL.**

Manuel Jose Castellon

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Especialista en Ginecología y Obstetricia
P R E S E N T A
DR. MANUEL JOSE CASTRELLON CASTILLERO



IMSS

Asesor: DR. JOSE LUIS GONZALEZ SANCHEZ

Manuel Jose Castellon

MEXICO, D.F.

1995



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA
" LUIS CASTELAZO AYALA "

TESIS

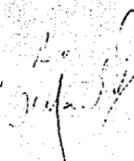
MANEJO CONSERVADOR DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH);
CRIOTERAPIA VS 5 FLUOROURACIL.

Que para obtener el título de especialista en Ginecología y Obstetricia
presenta:

DR. MANUEL JOSE CASTRELLON CASTILLERO.

ASESOR:

DR. JOSE LUIS GONZALEZ SANCHEZ.



Enero de 1995

DEDICATORIA

A mi esposa: Sonia, gracias por tu comprensión y apoyo

**A mi hijo: Carlos Manuel, eres la fuente de mi inspiración; que Dios
conservé siempre tu sonrisa**

A mis padres: Mi agradecimiento eterno

INDICE

| | |
|---------------------------|----------|
| Resumen | 2 |
| Introducción | 3 |
| Material y Métodos | 5 |
| Resultados | 6 |
| Conclusiones | 7 |
| Bibliografía | 8 |
| Gráficas | 9 |

MANEJO CONSERVADOR DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH): CRIOTERAPIA VS 5 FLUOROURACIL.

CASTRELLON C. MANUEL J.
CLINICA DE COLPOSCOPIA DEL HOSPITAL "LUIS CASTELAZO AYALA" IMSS.

RESUMEN.

122 pacientes con diagnóstico de VPH cervical y vaginal fueron analizadas y divididas en dos grupos de 61 pacientes cada uno, con el propósito de evaluar la respuesta con el manejo de 5 fluorouracil y crioterapia.

GRUPO I. se aplicó 5 fluorouracil crema vaginal al 5% semanalmente por 10 semanas, según esquema de Stokes; a cada paciente se le instruyó acerca de las posibles reacciones secundarias del medicamento.

GRUPO II. se aplicó crioterapia, con la técnica de doble congelación 3', 5', 3', la respuesta al tratamiento fue valorada posteriormente, por citología cervico vaginal a los cuatro meses y sucesivamente cada cuatro meses con un mínimo de 3 controles.

Cuando el resultado fue no satisfactorio se realizó nuevo estudio coposcópico; descartándose posibilidad de Ca intraepitelial, e instaurándose tratamiento con otras opciones terapéuticas analizándose cada caso en particular.

Para el grupo I a los cuatro meses la respuesta fue satisfactoria en 83.6% de los casos y no satisfactoria en el 16%.

El 91% de las mujeres desarrolló una respuesta satisfactoria a los 8 meses y no satisfactoria 8.19%

A los 12 meses de seguimiento, la respuesta fue satisfactoria en 86.8% de los casos y no satisfactoria en 13%.

Para el grupo II (crioterapia) a los 4 meses el 78% de las mujeres presentó una respuesta satisfactoria y el 21% no satisfactoria.

A los 8 meses 85% satisfactoria y 19% no satisfactoria; y a los 12 meses fue satisfactoria en 81% de las mujeres y no satisfactoria en 18%.

Los resultados fueron analizados, según el método estadístico de la Chi cuadrada, encontrándose que la diferencia no tuvo significancia estadística.

En el grupo I, solo 6 pacientes desarrollaron reacción secundaria; 4 irritación local una paciente presentó quemaduras vulvales y un caso de disuria.

Se concluyó que tanto la crioterapia como el 5 FU son bien toleradas y tienen alta efectividad en el tratamiento del virus papiloma humano.

INTRODUCCION.

En los últimos años el conocimiento de las enfermedades infecciosas por Papiloma Virus Humano (VPH); se ha incrementado debido a un progreso fortuito y la participación de varias ramas de las Ciencias Naturales y la Medicina; que incluyen la Bioquímica, Biología Molecular, Virología, Epidemiología y Medicina Clínica (1, 2, 3).

La Neoplasia Intraepitelial Cervical por Virus del Papiloma Humano (VPH) 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 México han convertido a esta enfermedad en un problema de salud pública (1,4).

Ultimamente se ha involucrado al virus del papiloma humano cada día más en la etiología de la Neoplasia Intraepitelial Cervical.

Por lo que sin duda cada día se conocen más acerca del VPH, de los más de 50 tipos diferentes de VPH identificados a la fecha, al menos trece infectan la región genital (2,5).

Se cuenta con gran variedad de métodos terapéuticos, lo que indica que no hay un tratamiento ideal, y si el propósito es eliminar el virus, tal vez ineficaces. El clínico debe reconocer estas limitaciones y aprender a elegir el tratamiento correcto para cada paciente en particular; la estrategias de tratamiento de las infecciones por VPH deberán vaciarse en un conocimiento profundo de los métodos de tratamiento y la historia natural de la enfermedad (6, 7 y 8).

El propósito de nuestro estudio fue analizar dos opciones terapéuticas y compararlas entre sí ; Crioterapia y 5 fluorouracil; ambos, muestran tasas amplias de curación y sobretodo, estan a nuestro alcance.

ANTECEDENTES.

La Criocirugía, también llamada crioterapia, es un método de destrucción tisular que en ginecología se emplea para el tratamiento de diversas lesiones del cuello uterino (1, 3).

Considerado como un procedimiento de consultorio, muy sencillo y de fácil ejecución. La crioterapia es inocua y se puede realizar perfectamente durante la gestación, sin el temor de provocar alteraciones a la madre y al feto (9).

Bergman y cols. sugieren que debe realizarse de preferencia en los 2 últimos trimestres del embarazo y a diferencia de otras modalidades terapéuticas; como el laser por ejemplo no requiere de anestesia general, ni provoca sangrados severos, infecciones y evita las necrosis disulares difusas (9, 10 11).

La Crioterapia se ha utilizado en la curación de lesiones tales como ectropión, ulceraciones cervicales persistentes; pero desde luego su uso más difundido es el tratamiento conservador de las displasias del Cervix, VPH, y el Carcinoma "in situ" (1,3, 4).

Las tasas de curación están entre un 89 y 96%, como lo señala la literatura mundial y son similares a lo encontrado por González Sánchez y cols. (4) en un estudio realizado en la clínica de Colposcopia de nuestro Hospital probablemente los resultados no satisfactorios en los tratamientos sean a consecuencia de sus tipos de VPH más agresivos como son el 16 y 18 (3, 4).

5 Fluorouracil.

Es un análogo de pirimidina fluorado, que compite por la timidilato sintetasa e impide así la síntesis de ADN y la división celular.

También puede impedir la síntesis de ARN, ya que compite con enzimas de uracilo activas y evita la incorporación de uracilo al ácido. Cuando se une el 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 inmunitaria a las proteínas de pared celular (7,13).

La aplicación tópica de 5 FU crema al 5%, es una terapia efectiva contra el virus del papiloma humano (VPH), asociado a lesiones de vagina incluyendo neoplasia intraepitelial vaginal y cervical, así como el condiloma acuminado (10,12).

Se habla mucho, acerca de las reacciones adversas del medicamento; sin embargo como nos dice Krebs y cols; probablemente este hecho se relacione al esquema que se utilice; ya que en la dosis usual de 1.5 gr al 5% de 5FU de crema, contiene solo 75 mg de 5 fluorouracil, que es menos del 10% de la dosis sistémica usual por lo que se sugiere utilizar el esquema de Stokes que consiste en una aplicación semanal por espacio de 10 semanas (7, 10, 15).

Las tasas de éxitos como lo reporta Krebs y cols (7, 12), esta alrededor de 80 90% en condilomas vaginales y displasias cervicales. Desde luego que también se encuentran fallas con el uso solo de 5 FU y esto se debe a la dificultad de lograr una necrosis vaginal completa y del epitelio cervical de la membrana basal. Así como la presencia de sus tipos virales más agresivos como los mencionamos anteriormente en la crioterapia (7, 12, 14).

Ultimamente se ha visto con bastante frecuencia la asociación entre 5 FU y láser para el tratamiento de lesiones profundas por VPH en vagina y cervix con resultados alentadores (10, 12).

MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un estudio experimental mixto, comparativo y retrospectivo; que se realizó en el Servicio de Colposcopia del Hospital "Luis Castelazo Ayala" de enero de 1993 a noviembre de 1994.

Estudiandose 2 grupos de 61 pacientes cada uno, con diagnóstico de Condiloma Cervical; que fue corroborado bajo los lineamientos del Servicio de Colposcopia es decir Papanicolau, Colposcopia y Biopsia Cervical.

Al grupo 1 se aplico 5 Fu al 5% crema (Efudix-Roche); aproximadamente 1.5 g insertado en un aplicador (Kotex, Security) dentro de la vagina, semanalmente durante 10 sesiones.

Grupo 2 se aplicó crioterapia utilizando oxido nitroso a 80° C; utilizando la técnica de 3', 5', 3', con puntas adecuadas y agente lubricante como transmisor. Procurando obtener como mínimo 5 mm de margen de la lesión y profundidad entre 5-7mm.

A todas las pacientes se les instruí acerca de los molestias post criocirugia y las posibles reacciones secundarias post 5Fu que fueron registradas segun esquema de Stokes (15).

Posteriormente se tomo Citologia cervicovaginal de control a los 4 meses con un mínimo de 3 controles.

El resultado se considero satisfactotio en los casos que no presentaron VPH; en las citologías de control; y no satisfactorio cuando presentaba recidiva luego de 8 meses posterior al tratamiento, en cuyos casos utilizamos otras opciones terapéuticas.

Los resultados fueron analizados, según el método estadístico de la X2.

RESULTADOS.

Las edades de estas pacientes variaron entre los 17 y 65 años; con un promedio de 35.3 años, más de la mitad se encontraron entre los 21 y 40 años gráfica 1.

La análisis obstétrica mostró el mayor porcentaje en las pacientes que tuvieron de 3 a 4 embarazos 25 casos (40.98%) Grupo I y 26 casos (42.6%) Grupo II; seguidas por el grupo de pacientes que tuvieron entre 1 y 2 embarazos 13 casos (21.3%) Grupo I y entre 5-6 embarazos 14 casos (22%) Grupo II, como podemos observar en la Gráfica 2.

El número de parejas sexuales; reporto su mayor porcentaje en el grupo de 1-2 con 40 pacientes (65.5%), Grupo I y 41 (67.2%) Grupo II.

17 pacientes tuvieron 2-3 conyuges (27.8%) Grupo I y 16 (26.2%) Grupo II más de 6 conyuges 3 (4.9%) pacientes Grupo I y 2 casos (3.2%) para el Grupo II ver gráfica 3.

En cuanto al inicio de vida sexual el mayor porcentaje correspondió a pacientes de 14 a 20 años, con un total de 38 casos (62.2%) Grupo I y de 33 (54.09%) Grupo II.

Tabaquismo positivo 19 (31%) y tabaquismo negativo 42 (68.8%) en el Grupo I, para el Grupo II tabaquismo positivo 24 (39.3%) y negativo 37 (60.6%); como se observa en la gráfica 5.

En lo que respecta al empleo de anovulatorios 23 (37.7%) lo utilizaron y 38 (62.2%) no lo utilizaron para el grupo I; grupo II si utilizaron 21 (34.4%) y no emplearon 40 (65.5%) mujeres, gráfica 6.

Los resultados se reportaron como satisfactorio y no satisfactorio en base a citologías cervico vaginales de control a los 4, 8 y 12 meses respectivamente, como lo apreciamos en la tabla I, encontrándose que la diferencia no tuvo significancia estadística, con un valor de $P < 0.1324$.

En el grupo I, los casos reportados como no satisfactorios fueron 8 que se trataron así, 3 con interferon, 2 casos con ácido tricloroacético, (ATA), 2 pacientes con crioterapia y una paciente bajo vigilancia, gráfica 10.

Grupo II, casos no satisfactorios 11, que fueron manejados 5 con interferon, y 3 con crioterapia, 2 casos con ácido tricloroacético (ATA) una paciente no aceptó manejo conservador; por lo que se realizó HTA gráfica 11.

Presentaron reacciones secundarias grupo I (5 FU); un total de 6 pacientes; de las cuales 4 presentaron irritación local, un caso quemaduras vulvares, por lo que suspendió el tratamiento y se continuo con ácido tricloroacético; y una paciente disuria, como se puede observar en la gráfica 9.

DISCUSION

Categoricamente podemos afirmar que tanto la crioterapia como el 5 FU son excelentes métodos conservadores para el tratamiento del VPH, como lo muestra nuestro estudio.

En ambos métodos encontramos un número importante de fallas, como nos dice Guijón y cols. (17), en un estudio realizado en 446 pacientes; fijaron cofactores asociados a la falla en la terapéutica, tales como microorganismos infecciosos (virus Herpes simple) o toxinas (fumadores) y desde luego el factor inmunitario. Todos estos pueden constituir el estímulo necesario para interacciones patogénicas locales célula-virus.

Otro aspecto importante que nos explicaría el porcentaje de fracasos sería la técnica de aplicación o bien probables extensiones de lesiones no cubiertas, como en el caso particular de la crioterapia, que podrían ser fondo de saco vaginal o epitelio vaginal (1, 3, 4).

Muchas de las fallas en el tratamiento ocurren en los primeros 2 años, aunque un pequeño porcentaje de pacientes continúan presentando una respuesta no satisfactoria después de este tiempo (5, 17).

Nosotros que creemos que para lograr un resultado satisfactorio, debemos iniciar con una cuidadosa selección de la paciente; y una adecuada técnica de aplicación, es decir lograr una extensión del halo de congelamiento 3-5 mm más allá de la periferia de la lesión, como nos dice Benedet (3).

En cuanto al 5 FU, los resultados encontrados son similares, si los comparamos con otros métodos, para el tratamiento del Condiloma vaginal.

Aunque a veces estas comparaciones son difíciles ya que el condiloma vaginal comunmente se encuentran asociados con lesiones en otras áreas, vulva, ano, entre otras (12), por lo anterior vemos con frecuencia la asociación 5 FU más laser, logrando con este último, tasas de curación de un 90% en caso de persistencia y residiva; sin embargo su alto costo, la necesidad de anestesia general lo hacen prohibitivo para la mayoría de nuestras pacientes (12).

Para Krebs (7) el máximo valor de 5 FU, es para el tratamiento del NIVA y Condilomas vaginales con cifras de curación entre 85 a 90%, lo que coinciden con lo

reportado por Ferenczy's (16), quien utilizando otro esquema de tratamiento distinto al de Stokes; encuentra resultados no satisfactorios en el 15% de las pacientes; solo que se observaron más reacciones secundarias.

Aunque nuestro estudio no tuvo significancia estadística; se demostró el beneficio obtenido con el 5 FU y la crioterapia, para el tratamiento del virus papiloma humano.

BIBLIOGRAFÍA

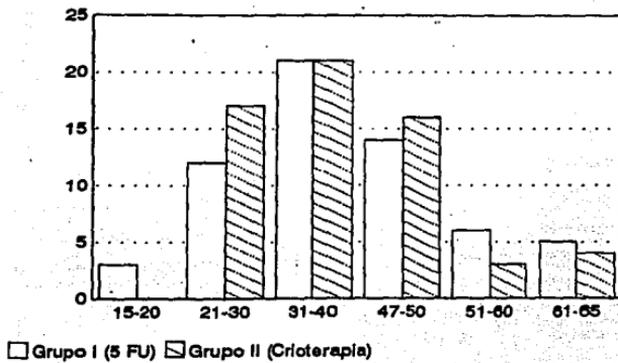
1. Alvarez BA: Criocirugía del Cuello Uterino. *Ginec Obstet Mex*, 1991; 59: 105-11.
2. Carpiello LV, Schoenberg Mallory TR: Long term follow up clinical human papillomavirus infections treated with the carbon dioxide laser and intraurethral 5 FU: A treatment protocol. *J Urology*. 1990; 143: 726-28.
3. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG, Anderson GH: The result of cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five and ten years. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 157 (2): 268-73.
4. González Sánchez JL, Celis GC, Rodríguez SJD, Peña SG, Menendez VJ: Treatment of human papilloma virus (VPH) with Cryosurgery. *Ginecol Obstet Mex*, 1991; 59: 164-68.
5. Kreb HB, Helmkamp BF: Treatment failure of genital condyloma acuminata in women: Role of the male sex partner. *Am. J. Obstet Gynecol*, 1991; 165: 337-40.
6. Krebs H.B. Helmkamp BF: Does the Treatment of genital condylomata in men decrease the treatment failure rate or cervical dysplasia in the female sexual partner. *Obstet Gynecol*. 1990; 76: 60-62.
7. Krebs HB: Treatment of vaginal condylomata acuminata by week topical application of 5 Fluorouracil. *Obstet Gynecol*, 1987 68 (1): 68-70.
8. Reid R, Greenberg M, Fizzuti D: Surgical debulking is enhance adjuvant systemic interferon. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 1 : 815-22.
9. Bergman A, Matsunaga J, Narender B: Cervical cryotherapy for Condylomata acuminata during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1987; 69 (1): 47-50.

10. Brodman M, Dottino P, Friedman F. Human Papillomavirus associated lesions of the vagina and cervix. Treatment with a laser End 5 FU. *J Rep Med.* 1992; 5: 453-56.
11. Reid R, Greenberg M, Lörincz A. Superficial laser vulvectomy. Extended laser vaporization and adjunctive 5-FU therapy of human Papillomavirus associated vulvar disease. *Obstet Gynecol.* 1991; 76 (3): 439-48
12. Krebs HB: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with and topical 5-Fluorouracil. *Obstet Gynecol.* 1989; 73 (2): 65
13. Goodman A, Zukerberg RL, Nikrui N, Scully ER: Adenosis and clear cell carcinoma after 5 Fluorouracil Treatment for condylomas. *Cancer,* 1991; 68 (7): 1628-1632.
14. Krebs H.B: Prophylactic topical 5 -Fluorouracil following treatment of human Papillomavirus-associated lesions of the vulva and vag *Obstet Gynecol.* 1986; 68 (2): 837-41.
15. Krebs HB, Helmkamp BF: Chronic ulcerations following topical therapy with 5-Fluorouracil for vaginal human Papilomavirus-associated lesions. *Obstet Gynecol.* 1991; 76 (2): 205-9
16. Ferency A: Comparison of 5 Fluorouracil and CO laser for the treatment of vaginal condylomata. *Obstet Gynecol.* 1991; 64 (6): 773-7.
17. Guijon F, Paraskevas M, Mc Nicol P: Human papillomavirus infection and the size and grade of cervical intraepithelial neoplastic lesions associated with failure of therapy. *Int J Gynaecol-Obstet.* 1993; 42(2): 137-42.

Tabla Nº 1. Resultados

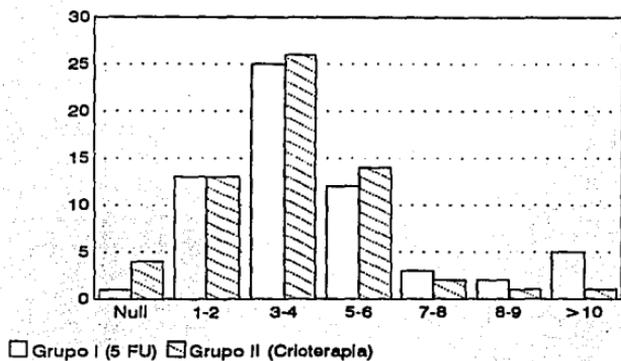
| Respuesta | Grupo I | Grupo II | Grupo I | Grupo II | Valor de p |
|-----------|-------------------------|-------------------------|------------------|----------------------------|------------|
| | Satisfactoria Nº / % | Satisfactoria Nº / % | No satisfactoria | No satisfactoria Nº / % | |
| 4 meses | 51 / 83.6 | 48 / 78.6 | 10 / 16.39 | 13 / 21.31 | |
| 8 meses | 56 / 91.8 | 52 / 85.2 | 5 / 8.19 | 9 / 19.75 | |
| 12 meses | 53 / 86.88 | 50 / 81.96 | 8 / 13.11 | 11 / 18.03 | |

Rangos de Edad en cada Grupo



Gráfica 1

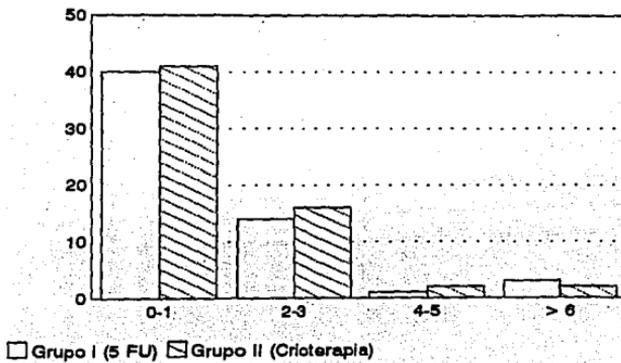
Paridad en cada Grupo



□ Grupo I (5 FU) ▨ Grupo II (Crioterapia)

Gráfica 2

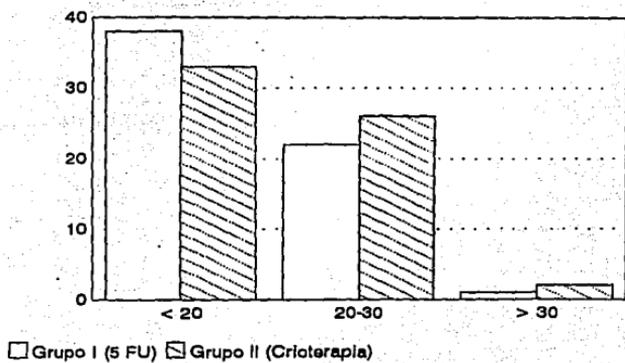
Número de Conyuges en cada Grupo



□ Grupo I (5 FU) ▨ Grupo II (Criterapia)

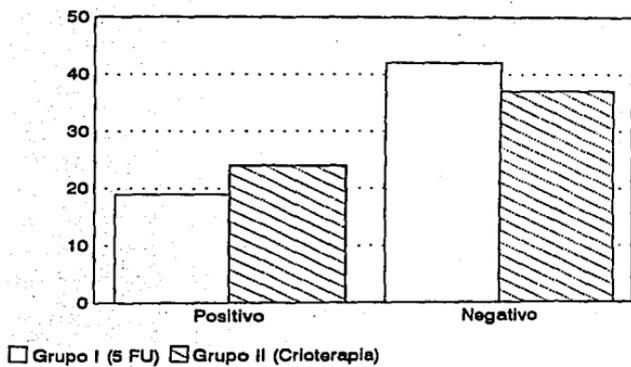
Gráfica 3

Inicio de V S A en cada Grupo



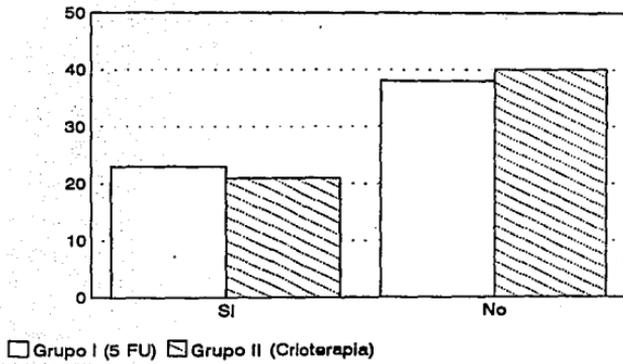
Gráfica 4

Tabaquismo en cada Grupo



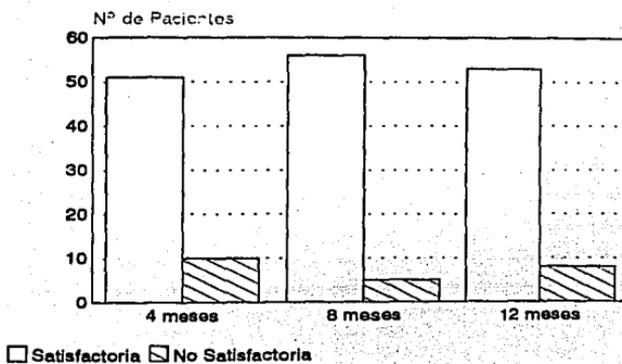
Gráfica 5

Uso de Anovulatorios en cada Grupo



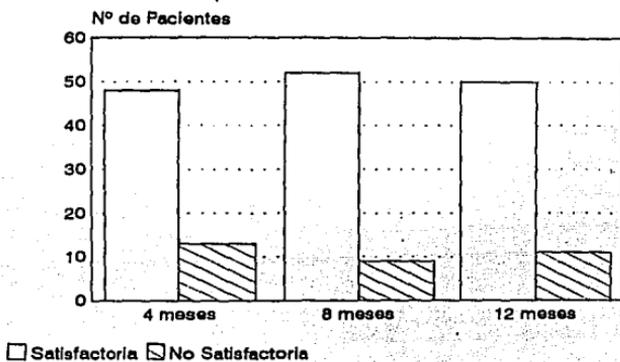
Gráfica 6

Respuesta al Tratamiento en el Grupo I



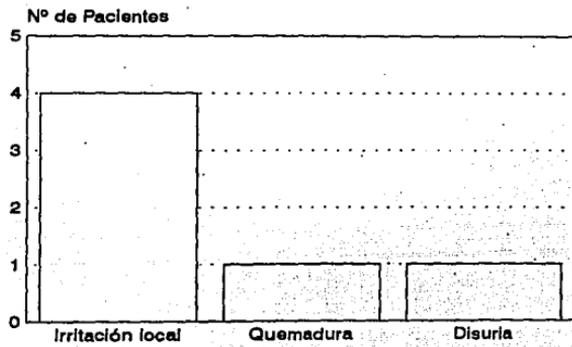
Gráfica 7

Respuesta al Tratamiento en el Grupo II



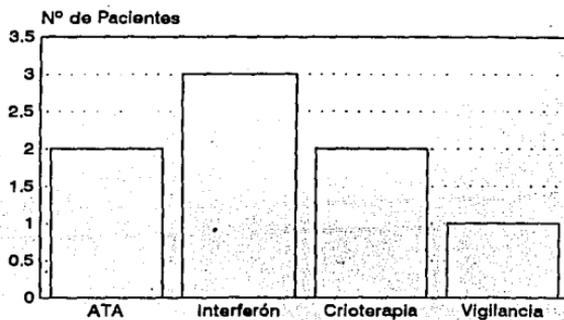
Gráfica 8

Reacciones secundarias en el Grupo I



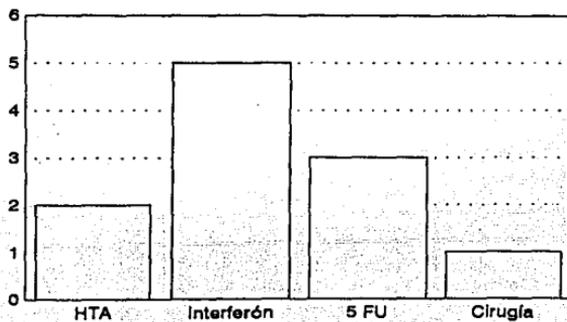
Gráfica 9

**Tratamiento en 8 casos que fue
No Satisfactoria a 8 meses, Grupo I**



Gráfica 10

**Tratamiento en los 11 casos con recidiva
a los 8 meses, en el Grupo II**



Gráfica 11