

11246



7
Lej



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO S.S.

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO
CON 5-FLUOROURACILO EN
PACIENTES CON INFECCION DEL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA
EN UROLOGIA

P R E S E N T A:

J. LUIS RAMON HERNANDEZ VALENZO

DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:

Dr. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

México, D.F.

Febrero 1999



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

273550



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

México, D.F. a de Febrero de 1999

Por medio de la presente, nos permitimos informar a usted, que habiendo revisado el trabajo de tesis que realizó el C. Dr. J. Luis Ramón Hernández Valenzo, con número de cuenta 8503902-7 con el título "Efectividad del tratamiento con 5-Fluorouracilo en pacientes con infección del Virus del Papiloma Humano"

Consideramos que reúne los méritos necesarios para que pueda continuar el trámite para obtener el título de Médico Especialista en Urología.

Atentamente



SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Jorge A. del Castillo Medina.
Jefe de Enseñanza
Hospital Juárez de México



Dr. Carlos Viveros Contreras
Jefe del Curso Universitario
de Urología.

AGRADECIMIENTOS

En esta nueva etapa de mi vida, con todo respeto e infinito agradecimiento hacia toda la gente que me brindo su amistad y me enseñó lo más importante de nuestra profesión: La humildad y la seguridad de que puedes alcanzar tus objetivos.

DEDICATORIA

A mis padres: Consuelo y José Luis

A mis hermanas: Olga Lidia y Laura Olivia

A mis maestros:

Dr. Carlos Viveros Contreras,

Dr. César Roveló Díaz

Dr. Juan Antonio Lugo García

Dr. Jesús Torres Aguilar.

Dr. Alberto Bázan Soto

Dr. Carlos Espino González

A mi Amigo: Nacho.

Efectividad del tratamiento con 5-Fluorouracilo en pacientes con infección del virus del papiloma humano

INDICE

INTRODUCCION	1
Historia	1
Consideraciones Generales	2
Epidemiología	4
5-fluorouracilo. Definición	5
JUSTIFICACION	6
OBJETIVO	7
DISEÑO DEL ESTUDIO	8
HIPOTESIS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	8
Material	8
Método	9
Criterios de inclusión.	10
Criterios de exclusión.	10
Criterios de eliminación.	11
Población objetivo	11
Características generales.....	11
Proceso de captación de información.....	12

RESULTADOS	13
ANALISIS	29
DISCUSIÓN	31
CONCLUSION	34
APENDICE No. 1	36
APENDICE No. 2	38
BIBLIOGRAFIA	39



INTRODUCCION

HISTORIA.

El condiloma acuminado o las clásicas lesiones genitales han sido conocidas desde tiempos ancestrales (1). Los médicos griegos fueron los primeros en describir el trastorno y usaron el término "condiloma" (tumor redondeado); considerándose de origen venéreo y frecuentemente transmitido por coito anal entre hombres (1). Los médicos romanos discutieron la etiología de los condilomas y la enfermedad también apareció en viejos poetas romanos (1). Durante la edad media el conocimiento acerca de esta patología permaneció en el olvido; después del arribo de la sífilis a Europa a finales del siglo XV (2), no obstante, un renovado interés por las enfermedades venéreas

Sin embargo en este punto de la historia no hubo distinción patogénica y clínica entre sífilis, gonorrea y lesiones genitales, pues todas fueron consideradas como una manifestación de la sífilis (algunas de las lesiones específicas de la sífilis secundaria son aun referidas como "condiloma lata") (3). En 1793 Benjamin Bell, reportó la diferencia entre sífilis y gonorrea (4). En el mismo tiempo, se realizó una descripción de condiloma. A fines del siglo XIX, Gemy discutió la similitud entre lesiones genitales y lesiones cutáneas (5). Las lesiones cutáneas fueron una de las primeras enfermedades donde la etiología viral pudo ser demostrada por inoculación experimental de filtrados de verrugas vulgaris (6). Las partículas virales fueron observadas primero por microscopía electrónica usando extractos de lesiones cutáneas (7).



CONSIDERACIONES GENERALES.

La infección genital con el virus del papiloma humano (VPH), es en nuestros días el responsable de mas del 90% de cáncer cervicouterino (8). La infección genital con VPH esta incrementado considerablemente en los Estados Unidos (9)

Los papilomavirus pertenecen a la familia papovavirus, consisten en virus pequeños (55 nm de diámetro) no encapsulados, con 72 capsomeros en una capsida con simetría icosaédrica, más de 70 diferentes tipos de virus del papiloma humano han sido identificados, de los cuales 34 han sido encontrados en lesiones genitoanales. Los tipos 16, 18, 31,33,35,45 y 56 son encontrados comúnmente en displasias premalignas y carcinomas cervicales y pueden ser factores etiológicos para el cáncer, mientras que los tipos 6,11,42,43 y 44 son los más comunes causantes de condilomas genitales (10).

Los tipos de VPH han sido clasificados como tipo cutáneo o genital, de acuerdo a la localización de la que fueron aislados inicialmente (11). Los tipos cutáneos son subdivididos dentro de tipos causantes de lesiones benignas como "verruca-vulgaris", lesiones planas y lesiones invertidas, y otros han sido encontrados casi exclusivamente en lesiones de pacientes con desordenes cutáneos hereditarios como "epidermodisplasia verruciforme". El condiloma acuminado comprende lesiones exofíticas que ocurren en el epitelio anogenital acompañado de infección por virus del papiloma humano, generalmente tipos 6 y 11. El desarrollo de una terapia efectiva contra esta enfermedad de transmisión sexual puede ser de



particular importancia, sobre todo en los genotipos 16 y 18 asociados con el desarrollo del cáncer cervical.

La terapia ablativa (química o física), es curativa en solo 50% de casos, aun posterior a diversas terapias de repetición. Es comprensible que estas recurrencias son debidas a la expresión subsecuente de VPH DNA latente en el epitelio adyacente "normal" a las lesiones primarias (12).

Los métodos diagnósticos aún en nuestros días son insuficientes, ya que existen estudios simples como son la citología con cepillado uretral, penoscopia, y estudio histológico de la lesión, sin embargo se necesita personal experimentado para identificar el tipo de lesión producido por la infección del virus del papiloma humano; o estudios sofisticados como son las técnicas de hibridación de DNA, hibridación *in situ* y reacción de polimerasa en cadena los cuales requieren tiempo y además recursos económicos suficientes para poder realizarlos.

Los esfuerzos para producir una vacuna contra el virus del papiloma humano se han centrado sobre la capa proteica (L1), el constituyente primario de la superficie del virion maduro (9). La asociación de monomeros L1 dentro de la capa viral durante la infección natural o por expresión recombinante de L1, forma los epitopes que son reconocidos por anticuerpos neutralizantes(13), la inmunización con VPH-II induce anticuerpos neutralizantes que reconocen VPH-II L1 recombinante solo cuando estos son ensamblados dentro de las partículas virales semejantes.



EPIDEMIOLOGÍA

La tasa de incidencia y prevalencia de VPH son difíciles de averiguar por varias razones. Una es que los hallazgos clínicos son usualmente imposibles de estandarizar. Sin embargo, una combinación de grupos sanos y grupos de riesgo al azar puede hacer difícil la comparación de datos epidemiológicos. Otro es que las técnicas para detección de VPH DNA varían en sensibilidad y especificidad.

Las infecciones subclínicas y latentes parecen ser la manifestación de prevalencia de VPH. El número de parejas sexuales es un factor de riesgo independiente para VPH que ha sido consistentemente demostrado.

Las manifestaciones clásicas de infección por VPH genital es el condiloma acuminado, algunas lesiones han sido llamadas planas o papulares y son a veces difíciles de diferenciar con el liquen plano o verruga seborreica. En estos casos una biopsia es usualmente requerida para el diagnóstico diferencial.

Un grupo de manifestaciones causadas por la infección de VPH no es posible detectar a simple vista, por lo que para visualizar estas, es útil la prueba con ácido acético. Son llamadas maculares, planas o microcondilomas y referidas usualmente como subclínicas. Esta terminología esta basada en que las manifestaciones pueden ser sintomáticas y en este sentido ser clínicas. El término subclínico fue aplicado primero a lesiones del cervix por VPH por Reid y col. (1982), pero más tarde fue utilizado para lesiones de genitales externos.



5-FLUOROURACILO. Definición:

Es un antimetabolito pirimidico, que interfiere con la proliferación celular por interrupción de la síntesis de DNA y RNA (14). Administrado sistémicamente, es utilizado para una variedad de cánceres. Aplicado tópicamente, es utilizado para tratamiento cutáneo de keratosis actinica en cara y cuero cabelludo. Basado en este mecanismo de acción, fue propuesto como tratamiento de enfermedades virales incluyendo infecciones por VPH. Hursthouse (15) reportó un ensayo temprano de 5-FU tópico para lesiones corrientes. Una tasa clara de 57% fue reportada sin discusión de una tasa larga de recurrencia.

Drettler y Klei (16) trataron 20 pacientes con instilación intrauretral de 5-FU, 19 tuvieron erradicación completa de las lesiones intrauretrales posterior al tratamiento por 3 a 8 días. Por lo menos, un paciente desarrollo lesiones recurrentes 6 meses posterior al tratamiento. Von Krogh (17) mostró similares tasas elevadas de respuesta en pacientes con lesiones meatales.



JUSTIFICACION.

Debido a la importancia que están cobrando las enfermedades de transmisión sexual a finales de este siglo, surgió la inquietud de conocer cual es el comportamiento de la infección del virus del papiloma humano (VPH), en los pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Urología y con pareja con antecedente de infección del virus del papiloma humano. Así mismo para llegar al diagnóstico de dicha patología existen muchas técnicas de laboratorio como el estudio citológico en busca de coilocitos, técnicas de hibridación de DNA e *in situ*, reacción de polimerasa en cadena y otras de tipo clínico como es la penoscopia con aplicación de ácido acético al 5%, sin embargo es importante protocolizar este tipo de pacientes con la realización de pruebas típicas como son la aplicación de ácido acético y el cepillado uretral, pues aun en nuestros tiempos, las técnicas mas sofisticadas requieren demasiado tiempo, y costos elevados para el paciente.

Otro aspecto importante en estos pacientes con infección del virus del papiloma humano es determinar la efectividad del tratamiento con aplicación de 5-fluorouracilo intrauretral en una cantidad de 5 ml semanales siendo un total de seis aplicaciones. La dosis referida anteriormente ha sido utilizada por varios años en nuestros pacientes de la consulta externa de Urología, y se ha observado menor reacción inflamatoria con dicho esquema semanal, comparado con la terapia diaria según lo refiere la literatura, por lo que en este trabajo será la dosis utilizada.



Por ultimo de acuerdo a los resultados obtenidos, espero que este estudio sirva de base para realizar estudios posteriores con varias cohortes y asociación de variables, para determinar otras posibles alternativas terapéuticas reportadas hasta el momento en la literatura.



OBJETIVO

1. Conocer cual es el porcentaje en el periodo de estudio, de la infección por el virus del papiloma humano en nuestra población en estudio.
2. Determinar si la infección por el virus del papiloma humano es curable.
3. Cual es la sensibilidad de la prueba de aplicación de ácido acético al 5% para diagnostico de infección por el virus del papiloma humano.
4. Determinar la relación que existe entre el número de parejas sexuales con el desarrollo de infección por el virus del papiloma humano.
5. Conocer cuales son las complicaciones mas frecuentes observadas durante el tratamiento con 5-fluorouracilo en nuestra población en estudio.
6. Conocer cual es el grupo de edad mas afectado en nuestra población en estudio.
7. Identificar que porcentaje de pacientes presentaron fracaso a la terapia con 5-fluorouracilo intrauretral.
8. Determinar si el esquema de tratamiento con 5-fluorouracilo utilizado es efectivo y en que porcentaje de población.

TRIPLE
CAP.



DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de una cohorte, longitudinal, prospectivo, observacional y descriptivo.

HIPOTESIS

- H1. La exposición al virus del papiloma humano por contacto sexual con pareja portadora ocasiona infección en el 90% de los sujetos.
- H2. El tratamiento con 5-fluorouracilo intrauretral, es efectivo en los pacientes con infección del virus del papiloma humano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material.

1. Ácido acético al 5%.
2. 5-Fluorouracilo.
3. Cepillo uretral de Silastic.
4. Portaobjetos.
5. CitoSpray.
6. Área física, consultorio 23 y 24 del Servicio de Urología.
7. Equipo de cistoscopia Camisa 17F y Lente 30° Storz.
8. Médico residente de cuarto año del servicio de Urología.
9. Médico citopatólogo del Servicio de Patología.



MÉTODO

El presente estudio esta dividido en dos etapas: de Diagnóstico que abarca de julio de 1997 a diciembre de 1997 y de tratamiento de enero de 1998 a junio de 1998. Durante la primera etapa se realizaran las estrategias de diagnóstico y se limitara nuestra población de estudio. La segunda etapa incluirá el tratamiento de los pacientes con infección de VPH con 5-FU, así como retratamiento en caso de recurrencias.

1. La captación de los pacientes se realiza en la consulta externa del Servicio de Urología.
2. Dichos pacientes serán sometidos a estudio de penoscopia y uretroscopia previa aplicación de ácido acético al 5%, en el que se identificaran lesiones típicas de infección del virus de papiloma intrauretral, en surco balanoprepucial o en glande.
3. Así mismo, dichos pacientes serán sometidos a toma de muestra por cepillado uretral y del surco balanoprepucial para estudio citológico.
4. Aquellos pacientes con lesiones típicas de infección por VPH, y diagnóstico citológico entraran al estudio terapéutico en el que se evaluará la efectividad del 5-fluorouracilo.
5. El cepillado uretral será analizado por médico citopatólogo en el que el reporte de coilocitos será diagnóstico.
6. Posteriormente se iniciara régimen terapéutico con 5-fluorouracilo en dosis de 5 ml, intrauretral y en forma tópica en aquellos pacientes con lesiones en prepucio o glande, en forma semanal con un total de 6 aplicaciones.



7. Se realizara una evaluación penoscopica y uretroscopica al primer, tercero y sexto mes posterior al termino del tratamiento, con aplicación de ácido acético y toma de muestra por cepillado uretral, del surco balanoprepucial y glande
8. Se aplicara un cuestionario de evaluación a los pacientes tratados (apéndice No. 1)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Hombres de cualquier edad con vida sexual activa, con cuadro de uretritis o balanopostitis, o con pareja con antecedente de infección por el virus del papiloma humano.
- Que tengan estudio citológico de cepillado uretral positivo para coilocitos.
- Con prueba de VIH negativa.
- Residentes del área metropolitana.
- Que tengan expediente en el Hospital Juárez de México.
- Que acepten participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- VIH Positivos
- Que no acepten participar en el estudio.
- Que no tengan expediente en el Hospital Juárez de México.
- Que presenten alguna enfermedad crónica no controlada.



- Que no sean residentes del área metropolitana.
- Que tengan antecedentes de tratamiento previo para VPH.
- Que no toleren el tratamiento con 5-FU o sean alérgicos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- ♦ Que cambien de residencia durante el estudio.
- ♦ Cambio de unidad hospitalaria.
- ♦ Que no acepten seguir el tratamiento.
- ♦ Que no se confirme el diagnóstico por uretroscopia y/o penoscopia o citología de infección por VPH.

POBLACIÓN OBJETIVO

- ♦ Pacientes masculinos con vida sexual activa que acudan a consulta externa del Servicio de Urología con cuadro de uretritis o balanopostitis o tengan pareja con antecedente de infección por el Virus del Papiloma Humano.

Características generales

- ♦ Sujetos con vida sexual activa con cuadro de uretritis o balanopostitis sugestivo de infección por VPH que acudan a consulta externa del Servicio de Urología y pacientes con pareja con antecedente de



infección por el Virus del Papiloma Humano, durante el periodo de julio de 1997 a junio de 1998*.

Proceso de captación de Información

- Todos los estudios realizados a los pacientes serán consignados en el expediente clínico, el cual posteriormente será revisado para obtener la información necesaria.
- La captación de la información será realizada mediante la elaboración de un cuestionario el cual será aplicado a cada paciente posterior al tratamiento con 5-FU, y el cual tendrá la capacidad de medir diversas variables.

* Las esposas de los pacientes estudiados presentaron estudio citológico negativo a infección por VPH durante todo el estudio.



RESULTADOS

Durante la primera etapa que comprendió de julio a diciembre de 1997 se evaluaron un total de 55 pacientes, 41 pacientes fueron esposos de parejas con antecedente de infección por el virus del papiloma humano, 8 pacientes presentaron cuadro de balanopostitis y 6 pacientes acudieron con signos sugestivos de uretritis; a los cuales se les realizó estudio citológico y uretroscopia previa aplicación de ácido acético al 5%. De estos pacientes presentaron estudio citológico positivo a coilocitos un total de 25 pacientes (Gráfica No. 5), los cuales fueron incluidos en nuestro estudio para evaluar la efectividad del 5-FU intrauretral en la infección del VPH.

En la segunda etapa estos 25 pacientes fueron sometidos a terapia con 5-FU intrauretral y evaluados al primero, tercero y sexto mes posterior al término del tratamiento obteniéndose los siguientes resultados.

1.- Numero de pacientes estudiados: 55

Positivos a estudios citopatológicos: 25



2.- Edad. El promedio de edad es de: 35.24 años. (Gráfica No. 1)

Grupo de Edad	# de pacientes	Porcentaje
24-29	6	24%
30-34	7	28%
35-39	3	12%
40-44	7	28%
+ 45	2	8%
Total	25	100%

3.- Estado civil.

Estado civil	# de pacientes	Porcentaje
Soltero	3	12
Casado	22	88%
Total	25	100%



4.- Ocupación.

Con respecto a la ocupación los pacientes observados con más frecuencia son los comerciantes, seguidos por la ocupación de taxistas.

(Gráfica No. 2)

Ocupación	# de pacientes	Porcentaje
Taxista	6	24%
Albañil	3	12%
Electricista	4	16%
Ingeniero	2	8%
Comerciante	7	28%
Empleado	3	12%
Total	25	100%



5.- IVSA.

Dentro de los pacientes pertenecientes al grupo de estudio, se observo que la edad de inicio de la vida sexual activa (IVSA), es relativamente joven con un promedio de 16.2 años y un rango de 14 a 16 años de edad. (Gráfica No. 3).

Edad	# de pacientes	Porcentaje
14	6	24%
15	3	12%
16	4	16%
17	6	24%
18	5	20%
19	0	0%
20	1	4%
Total	25	100%



6.- Número de parejas sexuales.

Dentro de los antecedentes de comportamiento sexual, podemos observar que el grupo de predominio fue el de pacientes que tuvieron antecedentes de 6 a 10 parejas sexuales (gráfica No. 4)

Número de parejas	# de pacientes	Porcentaje
1 - 5	6	24%
6 - 10	9	36%
11 - 15	3	12%
16 - 20	4	16%
21 - 25	1	4%
> 25	2	8%
Total	25	100%

Se realizó un cuestionario en donde a los pacientes se les preguntó acerca de ¿Qué es una enfermedad de transmisión sexual?, respondiendo que era una enfermedad por relaciones sexuales, siendo las más frecuentes para su conocimiento: el SIDA y la gonorrea.



7.- Sintomatología o Motivo de consulta. (Gráfica No. 5)

Sintomatología	# de pacientes	Porcentaje
Asintomático	19	76%
Dolor uretral	2	8%
Prurito	1	4%
Polaquiuria	3	12%
Total	25	100%

La gran mayoría de los pacientes no presentaban molestias previas al diagnóstico de infección por el virus del papiloma humano.

8.- **Penoscopia y Uretroscopia.** A todos los pacientes masculinos que acudieron a la consulta externa del servicio de urología ya sea referidos del servicio de Ginecología por antecedentes de infección del virus del Papiloma Humano en su pareja o aquellos que presentaban sintomatología de irritación uretral, balano prepucial, se les realizó uretroscopia y penoscopia con previa aplicación de ácido acético al 5%, siendo los resultados muy poco concluyentes en la mayoría de ellos.

Las lesiones sugestivas más frecuentemente observadas fueron:

- a) Eritema de la mucosa uretral
- b) Lesiones blanquecinas redondeadas
- c) Lesiones eritematosas con centro blanquecino.



Los sitios más frecuentes en los que se observaron estas lesiones fueron: uretra distal (últimos 3 a 4 cm), surco balano prepucial y glande.

9.- Citología Uretral.

La toma de cepillado uretral para estudio citológico, se llevó a cabo con cito brush, considerando únicamente los últimos 3 a 4 cm de uretra peneana y luego se fijo con cito spray sobre un portaobjetos y se envió al servicio de patología para estudio en búsqueda de coilocitos, siendo los resultados los siguientes:

- ♦ Abundantes coilocitos (18 pacientes).
- ♦ Células sugestivas de infección por el virus del papiloma humano (7 pacientes).
- ♦ Negativas a coilocitos

Todos aquellos pacientes con reporte de coilocitos y células sugestivas de infección por el virus del papiloma humano, fueron incluidos en el presente estudio, iniciándose tratamiento con 5-fluorouracilo intrauretral. La dosis administrada consistió en 5 ml por semana con un total de seis aplicaciones.

10.- **Complicaciones:** Se realizó una evaluación durante el tratamiento, siendo los síntomas y signos más frecuentes referidos:

- | | |
|--------------------|---------|
| a) Ardor miccional | 4 |
| b) Sangrado | Ninguno |
| c) Dolor peneano | 2 |
| d) Palaquiuria | 1 |



Los pacientes continuaron el tratamiento, siendo tratados con antiséptico urinario y terminaron el mismo. A todos los pacientes se les recomendó que si tenían relaciones sexuales utilizaran el preservativo.

11.- Uso de preservativo durante el tratamiento. (Gráfica No. 6)

Uso de preservativo	# de pacientes	Porcentaje
No tuvo relaciones sexuales	18	72%
No utilizo preservativo	3	12%
Utilizo preservativo	4	16%
Total	25	100%

A los pacientes que estuvieron en tratamiento con 5-FU intrauretral, se les indico que podrían tener relaciones sexuales con el uso del preservativo, sin embargo la mayoría prefirió abstenerse.

12.- Evaluación Postratamiento.

Se realizaron estudios citológicos posteriores al término del tratamiento 1, 3 y 6 meses, considerándose fracaso de la terapéutica si este era positivo un mes posterior al término del tratamiento. Los resultados de las evaluaciones de pacientes tratados un mes posterior (gráfica No. 7).

Resultado	Pacientes	Porcentaje
• Citología Positiva	9	36%
• Citología Negativa	16	64%



13.- Fracaso de la terapéutica.

Los nueve pacientes que tuvieron fracaso del tratamiento fueron sometidos a un segundo ciclo de tratamiento con 5-fluoracilo intrauretral y se les realizó un estudio citológico y uretroscópico de control un mes posterior al término de la terapia (gráfica No. 7). Los hallazgos encontrados en el estudio endoscópico no fueron concluyentes para infección por VPH

Resultado	Pacientes	Porcentaje
• Citología Positiva	6	66.7%
• Citología Negativa	3	33.3%

14.- Retratamiento.

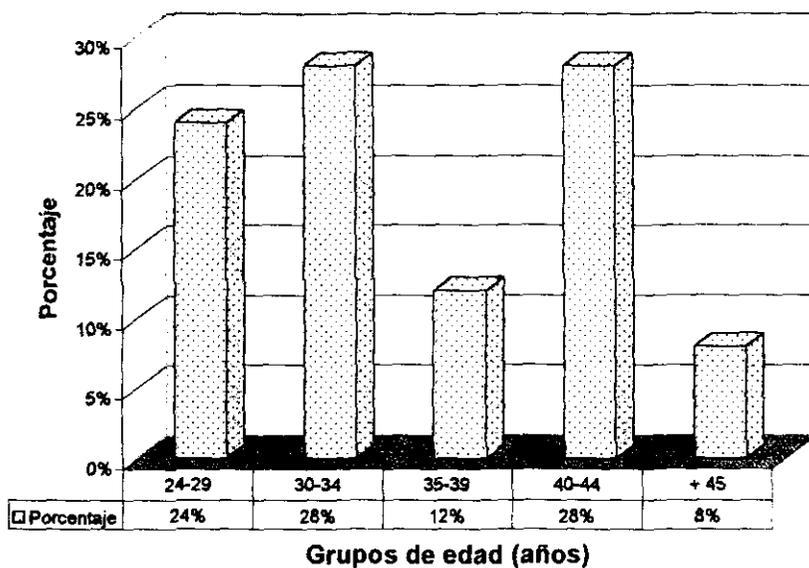
Seis pacientes fueron sometidos a un tercer ciclo de tratamiento con 5-fluorouracilo intrauretral, sin embargo tres de ellos desertaron, y los otros 3 pacientes persistieron con citología positiva a infección por el virus del papiloma humano, se les planteó el tratamiento con interferón alfa, sin embargo por falta de recursos económicos no fueron tratados.

15.- Seguimiento.

Los 19 pacientes que quedaron al final del estudio, fueron evaluados con citologías uretrales 3 y 6 meses posterior al término del tratamiento y permanecieron con estudios negativos y asintomáticos. Cabe mencionar que la mayoría de ellos eran esposos de portadoras del VPH tratadas en el servicio de Ginecología del Hospital de Juárez de México.



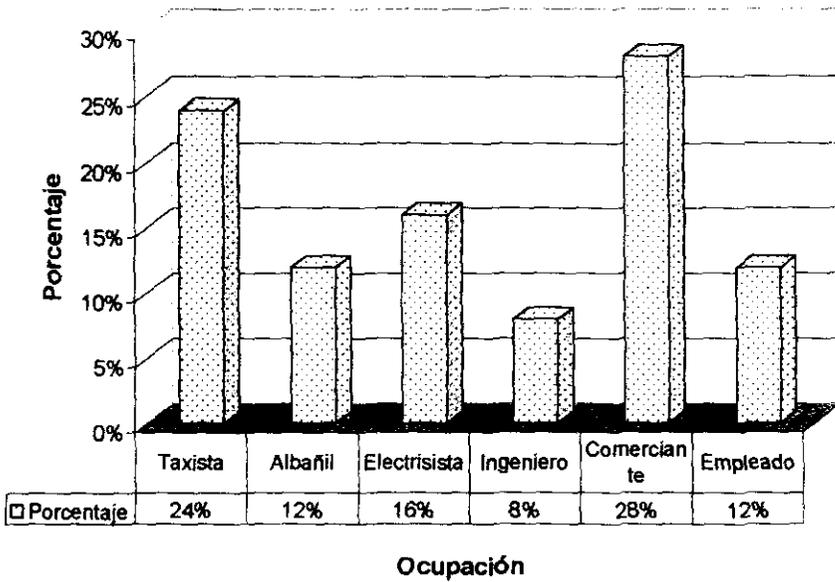
**Distribución de Edad entre pacientes
con Exámen Citopatológico Positivo**



Gráfica No. 1. Distribución de edades de los pacientes que presentaron un resultado positivo en el examen citopatológico.



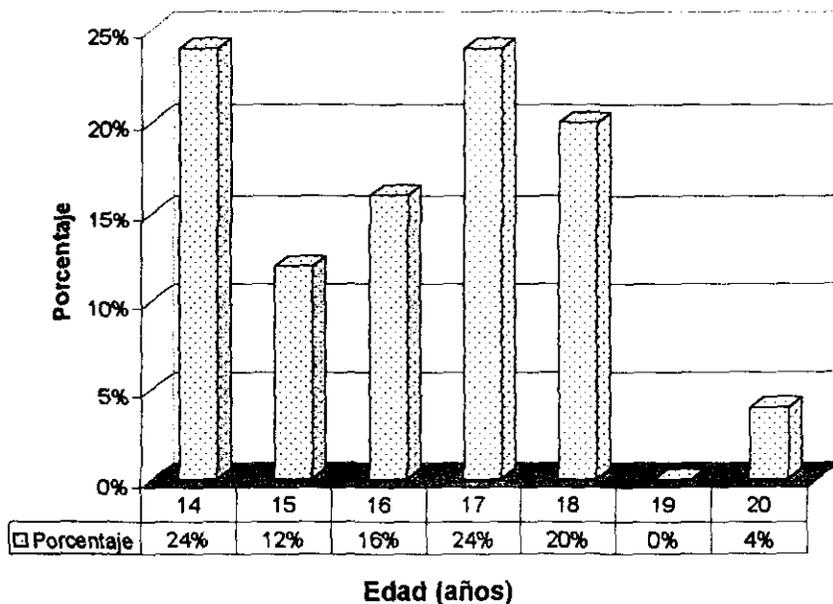
**Distribución por ocupación
de los pacientes de la población de estudio**



Gráfica No. 2. Ocupación de los pacientes de la población de estudio.



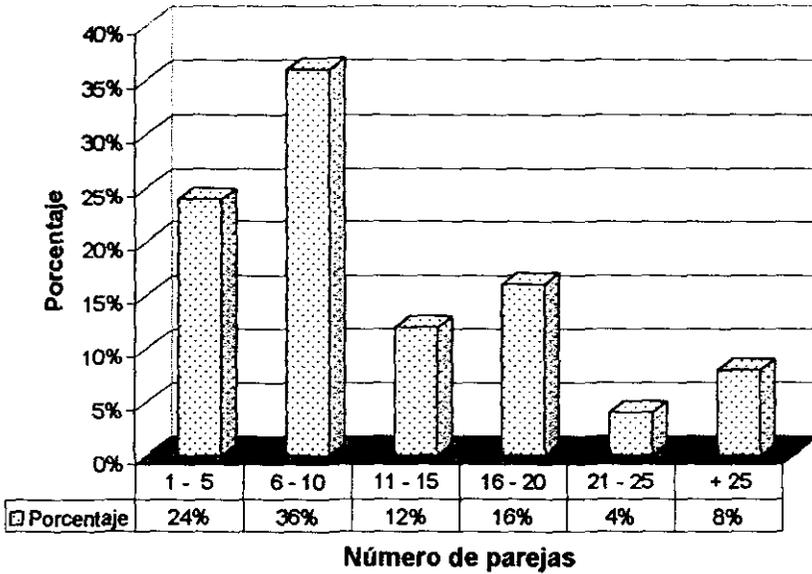
**Edad de Inicio de la Vida Sexual Activa (IVSA)
dentro de la población de estudio**



Gráfica No. 3. Edad de inicio de la vida sexual activa (IVSA).



Número de parejas sexuales dentro de la población de estudio

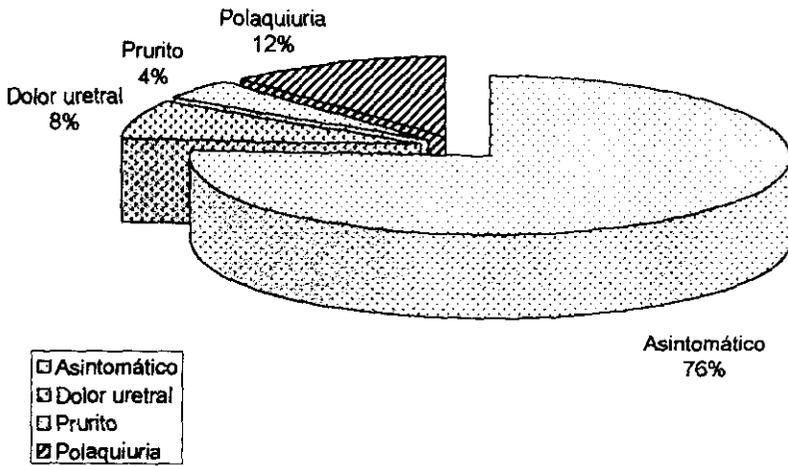


Gráfica No. 4. Relación del número de parejas sexuales de los pacientes de la población de estudio.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**



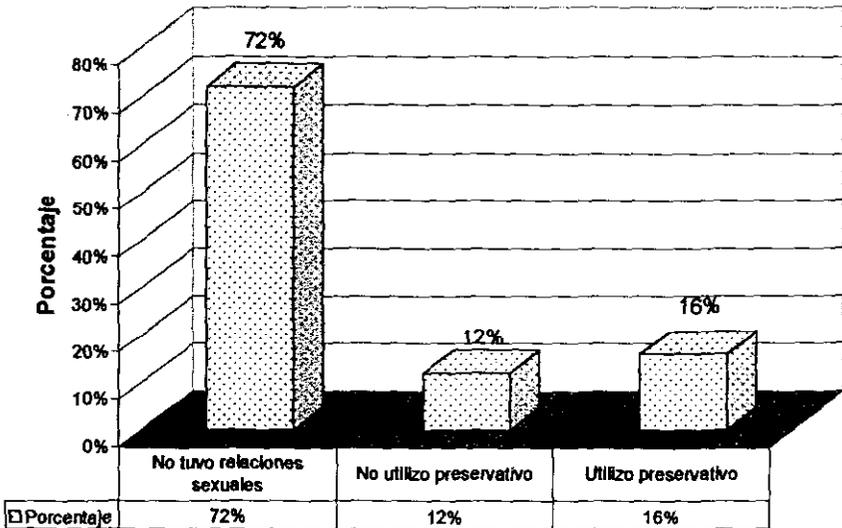
**SINTOMATOLOGIA PRESENTE EN LOS PACIENTES
DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO**



*Gráfica No. 5. Relación de la sintomatología presentada por los
pacientes de la población de estudio.*



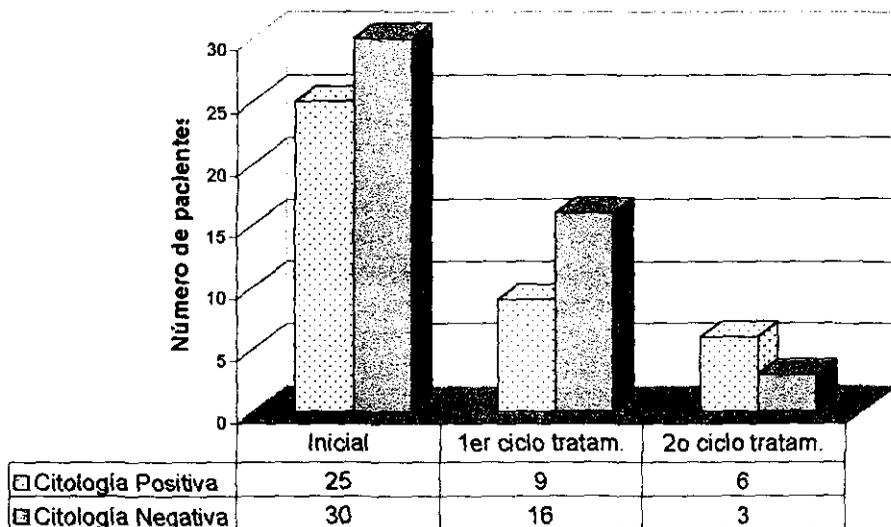
**Uso de Preservativo
dentro de la población de estudio**



Gráfica No. 6. Uso de preservativo por los pacientes de la población de estudio durante el tratamiento con 5-FU.



Distribución de resultados al examen citopatológico frente al tratamiento aplicado



Gráfica No. 7. Relación de los resultados al examen Citopatológico aplicados a los pacientes de la población de estudio.



ANALISIS

Observamos que los pacientes que se presentaron a la consulta externa del servicio de Urología en su mayoría estaban asintomáticos presentando algunos síntomas como prurito, polaquiuria, etc. Así mismo pudimos ver que la penoscopia y uretroscopia previa aplicación de ácido acético al 5% no es muy específica para llegar al diagnóstico de infección por infección del virus del papiloma humano, ya que es una apreciación subjetiva y existen otras enfermedades de tipo inflamatorio como balanitis, y candidiasis que pueden dar falsas positivas por lo que es importante realizar el estudio citológico.

La toma de la muestra para citología es fácil y únicamente se necesita un citobrush de plástico, realizándose el cepillado de la uretra distal y posteriormente un barrido sobre un portaobjeto y se fija con citospray. Los resultados del estudio citológico deben ser considerados por el medico, ya que en algunos de los exámenes se reportaron células sugestivas de infección por VPH, siendo consideradas en este estudio como positivas sobre todo en relación al hallazgo endoscópico y a la sintomatología del paciente.

La edad de inicio de vida sexual activa, se observo con más frecuencia a los 14 y a los 16 años de edad, sin embargo, considero que no existe relación con infección por VPH, no así el número de parejas sexuales, en donde observamos un predominio en el grupo de 6 a 10 parejas sexuales.



Con respecto al estado civil, se observo con mayor frecuencia en los pacientes casados, tal vez por tener pareja con antecedente infección por VPH.

La ocupación de taxista y comerciante fueron los más frecuentemente encontrados portadores de infecciones del papiloma humano, habría que estudiar si este tipo de actividad sea un factor de riesgo por el tipo de relaciones promiscuas y por tanto el desarrollo de enfermedades de transmisión sexual.

La efectividad de la terapia con 5-FU podemos definirla en este estudio como aceptable ya que en poco más del 50% de la población fue efectiva con un solo tratamiento y las complicaciones observadas durante el mismo fueron mínimas.



DISCUSIÓN

En este estudio la mayoría de los pacientes fueron esposos de parejas con antecedentes de infección por el virus del papiloma humano, así mismo otro factor de riesgo que pudimos encontrar fue el número de parejas sexuales, siendo de 6 a 10 parejas en 9 pacientes que representan el 36% del total de la muestra.

La infección por el virus del Papiloma Humano, ha representado a lo largo de su historia un enigma, ya que inicialmente se le relaciono con la sífilis y no fue hasta fines del siglo XIX cuando Gemy describió lesiones genitales y lesiones cutáneas de etiología viral. Los papilomavirus son comunes en diferentes especies a parte del hombre como monos, perros, peces, ovejas y aves (18). El ciclo reproductivo de VPH's depende de las células epiteliales afectadas (19). La mayoría de VPH's solo infectan células epiteliales (keratinocitos) excepto algunos VPH's que son también capaces de infectar fibroblastos dérmicos (20). Las lesiones acumuladas son más frecuentes en áreas expuestas así como en la cavidad prepucial (por ejemplo: glande del pene, surco coronal, frenillo y meato uretral). En contraste con las lesiones acuminadas, las lesiones papulares son protuberantes, con una superficie lisa redondeada encontrándose más frecuentemente sobre áreas de epitelio genital queratinizado o en el cuerpo del pene. El color de las lesiones son usualmente cafés sobre sitios pigmentados, y sobre mucosas más rosados (21).

En este estudio el análisis uretroscopico reporto principalmente eritema de la mucosa uretral, lesiones blanquecinas redondeadas y



lesiones eritematosas con centro blanquecino. Del 10 a 28% de los hombres con condilomas tienen afección de la uretra distal (22), el compromiso vesical es poco frecuente, llegando a reportarse pocos casos en la literatura (23) y los casos reportados son de pacientes inmunodeprimidos.

El 5-FU, un antagonista pirimidico actúa inhibiendo la síntesis del RNA/DNA y puede ser usado tópicamente sobre lesiones genitales (24). Los efectos locales con úlceras dolorosas son comunes. Existe un reporte del uso de 5-FU únicamente en condilomas intrameatales, con un éxito superior al 90% de casos posterior al tratamiento con la crema después de cada micción por dos a tres semanas (25). También el 5-FU ha sido utilizado como profilaxis contra recurrencias después de la ablación de lesiones por otros métodos (26).

La tasa de éxito en nuestro estudio se aproximó al 64% y esto lo pudimos observar según los estudios uretroscópico y citológico realizados un mes después del tratamiento con 5-FU con un fracaso en 9 pacientes (36%) los cuales fueron sometidos a un segundo ciclo con 5-FU uretral por seis semanas y reevaluados con estudio uretroscopico y citológico de los cuales unicamente tres permanecieron positivos a infección por VPH.

Dentro de las complicaciones presentadas por los pacientes en nuestro estudio fueron ardor miccional (4 pacientes), dolor peneano (2 pacientes) y polaquiuria (1 paciente), los cuales remitieron únicamente con tratamiento médico, ningún paciente presentó úlceras cutáneas. Por último se realizó estudio uretroscópico y citológico tres meses después del



termino del tratamiento siendo los estudios citológicos negativos a infección por VPH en 19 pacientes a los tres meses y en 14 pacientes a los 6 meses.

Es importante mencionar que las causas del fracaso de la terapéutica o recurrencia pueden ser la falta de protección con preservativo, el estado inmunológico del paciente o la resistencia del virus al medicamento, por lo que se necesitan más estudios aleatorizados para investigar dicha asociación.



CONCLUSION

En este estudio prospectivo de una cohorte investigamos la eficacia del tratamiento químico con 5-fluorouracilo intrauretral para pacientes masculinos con infección del virus del papiloma humano (VPH).

El 76% de los pacientes presentaron negatividad a infección en los estudios citológicos practicados tres meses posterior al término del tratamiento con 5-FU intrauretral, y 56% permanecieron con estudio citológico negativo a infección por VPH a los seis meses de terminado el tratamiento. Con respecto a la prueba de ácido acético solo fue positiva en siete pacientes de un total de 25 lo cual representa un 28%.

El 64% de los pacientes presentaron remisión de la infección únicamente con un ciclo de tratamiento con 5-FU. Prácticamente todos los pacientes tuvieron desaparición de las lesiones al término del tratamiento y en la evaluación uretroscópica no se observaron lesiones persistentes.

La comparación de los métodos diagnósticos en los casos de pacientes con infección por el VPH evidencia al estudio histopatológico convencional como de más valor diagnóstico, aunado al estudio de penoscopia y uretroscopia. Existen otros métodos como son la técnica de Elisa, hibridación in situ y prueba de PCR para detección de DNA viral, sin embargo en nuestro hospital no contamos con recursos para la realización de los mismos y la literatura no reporta un incremento del valor predictivo para VPH. Es importante mencionar que se requiere de un citopatólogo experimentado en este tipo de infecciones virales y sobretodo en la observación de los cambios citológicos que se presentan en infecciones de



este tipo. las controversias ante la presencia de coilocitos es con procesos inflamatorios, infecciones por candida y balanopostitis principalmente.

Podemos concluir que el estudio citológico continua siendo en nuestro medio en compañía con la sintomatología del paciente el estudio de más especificidad y de más bajo costo, ya que otras técnicas son muy sofisticadas, invasivas y costosas. Así mismo, definimos la importancia de diagnosticar y tratar a los pacientes que presentan infección por el virus del papiloma humano, principalmente por el impacto psicológico y estrés que ocasiona en ellos, y por otra parte como terapia preventiva contra un proceso neoplásico.

Las complicaciones observadas en los pacientes y mencionadas anteriormente no ameritaron la suspensión del tratamiento, lo cual nos habla de la inocuidad del medicamento.

El tratamiento con 5-FU para la infección por VPH representa una terapia química más accesible, por lo que únicamente necesitamos en un futuro estudios comparativos y aleatorizados y con mayor seguimiento para poder definir los factores que condicionan la recurrencia de dicha infección viral.

Por último, a los pacientes que presentan recurrencia o fracaso del tratamiento podemos ofrecerles hasta un tercer ciclo de terapia y si persiste la infección, plantear otras opciones como interferon o podofilotoxina.



APENDICE No. 1

HOJA DE EVALUACION DE ACTIVIDAD SEXUAL

Favor de contestar en forma breve las siguientes preguntas, La información es confidencial por lo que trate de ser lo más sincero posible.

**Hoja de Evaluación y Conocimiento de Infección
por Virus del Papiloma Humano
Servicio de Urología del Hospital Juárez de México.**

Nombre: _____

Edad: _____ Estado civil: _____

Escolaridad _____ Ocupación: _____

Inicio de la vida sexual activa: _____

Cuántas parejas sexuales ha tenido: _____

Ha tenido Ud. relaciones con prostitutas: Si No

Ha tenido Ud. relaciones con Homosexuales: Si No

Qué es una enfermedad de transmisión sexual: _____

Mencione dos enfermedades de transmisión sexual: _____

Que sabe Ud. acerca de la Infección por Virus del Papiloma Humano: _____

Hoja 1 de 2



Hoja de Evaluación y Conocimiento de Infección

Sabe Ud. como se transmite la Infección por Virus del Papiloma Humano:

Durante su tratamiento cuáles fueron sus molestias:

Dolor _____

Ardor _____

Deseos de orinar _____

Otros _____

Posterior a la aplicación del medicamento, presentó alguna de las siguientes molestias:

Dolor al orinar _____

Orinó con pellejos _____

Irritación del pene _____

Molestias a la eyaculación _____

Molestias a la erección _____

Sangre al orinar o eyacular _____

Durante su tratamiento utilizó el preservativo para sus relaciones sexuales:

Si No

Hoja 2 de 2



APENDICE No. 2

El costo del tratamiento de VPH es un factor central en la elección del tratamiento apropiado (27). El costo actual de lesiones tratadas es una función compleja de los costos de medicamentos y servicios médicos y la efectividad de la terapia con la evaluación de tasas de curación y recurrencia. La estimación de costos es difícil de realizar debido a la variabilidad de precios entre médicos, farmacias, hospitales, etc. Basados en este análisis, los métodos de resección simple como crioterapia o excisión quirúrgica son estrategias relativas costo-beneficio efectivas para el tratamiento. El 5-FU y podofilotoxina son limitadas por la baja eficiencia de tratamiento, mientras el láser e interferon parecen sustancialmente más caros que otros con similares tasas de curación.

Costo por tratamiento de infección por Virus del Papiloma Humano †

Terapéutica	Costo de los medicamentos	Honorarios Médicos	Costo total	Efectividad
Podofilotoxina	40	150	190	20%
5-FU	30	120	150	0 a 50%
Láser	0	2500	2500	75%
Interferon	85	★65	670	45%
Crioterapia	0	†100	300	65%

- † El costo esta estimado en dólares y esta basado en infecciones clínicas por el virus del papiloma humano
- ★ Se consideran 3 sesiones médicas
- † Se consideran 4 sesiones médicas.



BIBLIOGRAFIA

1. Baefverstedt B. Condyloma acuminata-past and present. *Acta Dermatol Venereol* 1967; 47:376-381.
2. Waugh M. Dermato venereology: An historical perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994; 3: 551-554.
3. Oriel J.D. Pathogenesis. in GPUl Genitoanal Papillomavirus Infection A survey for the clinican (eds: Von Krogh G; Rylander E). Conpharm AB/ KABI / Pharmacia AB, Karlstad, Sweden 1989; ii: 9-17.
4. Bell B. Treatise on gonorrhoea virulenta and ives venerea. Edinburgh 1793; I: 421-441.
5. Gemy Quoted Frey E (1924). *Schweiz Med Wochenschr* 1993; 5_215-219.
6. Ciuffo G. Innesto positivo con tiltrato de verrucae volare. *Giorn Ital Mal venereol* 1907, 48: 12-17.
7. Strauss MJ. Shaw EW. Bunting H. Melnick J.L. "Crystalline" virus -like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1949;72:46-50.
8. Zur Hausen. Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer *virology* 1991, 184:9-13.
9. Galloway D.A. Human Papillomavirus vaccines: a warty problem, *Infect Agents Dis* 1994; 3:187-93.



10. De Villiers E.M. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J. virol* 1989; 63:4898-903.
11. De Villiers E.M. Human pathogenic papillomavirus types: An update. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994; 186:1-2.
12. Ferenczy A., Mitao M, Nagai N, Silverstein SJ, Crum C. Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med* 1985; 313: 784-8.
13. Hagensee ME, Olson NH, Baker TS, Galloway DA. Three-dimensional structure of vaccinia virus produced human papillomavirus type I capsids. *J Virol* 1994; 6: 4503-5
14. Miller E. The metabolism and pharmacology of 5-fluorouracil. *J Surg Oncol* 1971; 3:309-315.
15. Hursthouse M. A controlled trial on the use of topical 5-fluorouracil on viral warts. *Dr J Dermatol* 1975; 92:93-96.
16. Dretler S, Klein L. The eradication of intraurethral condyloma acuminata with 5 percent 5-Fluorouracil cream. *J Urol* 1975; 113: 195 - 198.
17. Von Krogh G. 5-Fluorouracil cream in the successful treatment of therapeutically retractoy condyloma acuminata of the urinary meatus. *Acta Derm Venereal (Stockh)* 1976; 56:297.
18. Sundberg JP. Papillomavirus infections in animals. In *Papillomaviruses and human disease*. Eds: Syrjanen K, Grissmann L, Koss LG. Springer Verlag, Berlin 1987: 40-103



19. Bedell MA, Hudson JB, Glolub TR, Turyk ME, Hosken M, Wilbanks GD, Laimins LA. Amplification of human papillomavirus genomes in vitro is dependent on epithelial differentiation. *J Virol* 1991; 65:254-2260.
20. Shahk, Howley P. Papillomaviruses. In "Virology" 2nd edition. Eds BN Fields, Knipe DM. Raven Press 1990; 1651-1676.
21. Cardamakias E, Kotoulas I, Metalinos K. Treatment of urethral condylomata acuminata or flat condylomata with interferon $\alpha 2^a$. *Journal of Urology* 1994; 152:2011-2013.
22. Oriol JD. Natural History of genital warts. *Dr J Vener Dis* 1971; 47:1-3.
23. Del mistro A, Koss LG, Braunstein J, Bennet B, Saccomano G. Condylomata acuminata of the urinary bladder. *Ameri J Surg Pathol* 1988; 12:205-215.
24. Von Krogh Topical treatment of HPV lesions of the externa genitalia. *The cervix* 1992; 10:125-131.
25. Krebs HB, Schneider A. Human papillomavirus associated lesions of the penis, colposcopy cytology and histology *obstet gynecol* 1987; 70:299-304.
26. Bergman A, Nalick R. Genital Human papillomavirus infection in men: Diagnosis and treatment with laser and 5-fluorouracil. *J Reprod Med* 1991; 36:363-366.
27. Mark R. Ling MD therapy of genital human papillomavirus infecions. Part III: Methods of treatment *Inter J Dermatol*, 1992; 31(11): 769-780.