

11246

SECRETARIA DE SALUD.

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.

SERVICIO DE UROLOGIA.

TESIS:

4

**MANEJO DE LA INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON
IMIQUIMOD**

DR. JORGE ALFONSO BAYLON REBELIN.

ASESOR :

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

México, D. F.

Febrero 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

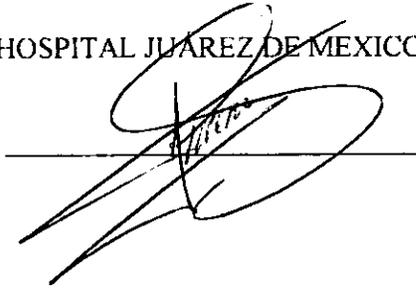
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UROLOGIA

HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO.

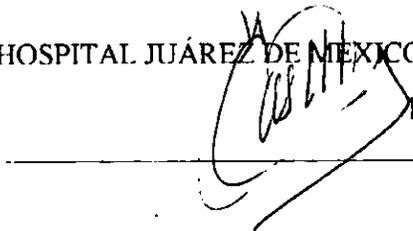


A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned above a horizontal line.

DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA.

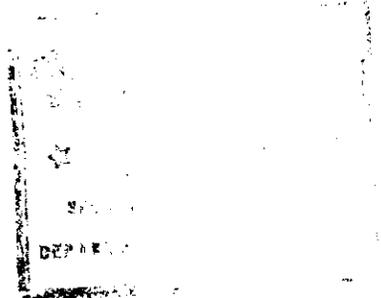
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO.



A handwritten signature in black ink, appearing as a stylized name with a large initial, positioned above a horizontal line.



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA



AGRADECIMIENTOS.

A DIOS :

Por haberme permitido vida y salud y la oportunidad de haber concluido mi carrera como médico general así como la oportunidad de haber iniciado y concluido una especialidad.

A MIS PADRES:

Quienes me han brindado su apoyo incondicional así como su amor y quienes me han guiado para ser una mejor persona.

A MIS HERMANOS:

Por su apoyo y oraciones durante mi desempeño académico.

A MIS MAESTROS:

Por su paciencia y sus conocimientos que aportaron en mí.

A LOS PACIENTES:

Por la confianza depositada en mí.

A MIS AMIGOS RODRIGO Y FERNANDO:

Por su amistad durante 5 años de especialidad y con cuyo apoyo se que contaré siempre

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
HISTORIA.....	1
CONSIDERACIONES GENERALES.....	2
METODOS PARA LA IDENTIFICACION	
DEL VPH.....	7
CARACTERISTICAS DE LAS LESIONES	
PENEANAS POR VPH.....	8
TRATAMIENTO.....	11
DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO.	
(IMIQUIMOD).....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACION.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	19
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	20
HIPOTESIS DE TRABAJO.....	21

MATERIAL Y METODOS	22
ANEXO 1	26
RESULTADOS	28
GRAFICAS.....	31
DISCUSION.....	40
TABLAS.....	44
CONCLUSIONES.....	46
REFERENCIAS	48

INTRODUCCION

HISTORIA:

Los condilomas acuminados (Kondy= Excrecencia carnosa,tumor) de los genitales externos. eran conocidos desde los tiempos antiguos . ya descritos con precisión por griegos y romanos (1) En textos del siglo XV. eran considerados signos de sífilis. En 1973, Benjamin Bell. reporto la diferencia entre sífilis y gonorrea. realizándose en ese mismo tiempo una diferenciación con el condiloma (2). En el siglo XIX, el condiloma se relaciono con la falta de higiene personal y de las secreciones vaginales. Hacia finales del mismo siglo. se describió la similitud histológica entre verrugas cutaneas y condilomas gigantes. Durante muchos años se sostuvo que las verrugas cutáneas y los condilomas genitales, eran una sola afección con diferentes expresiones clinicas, debidas a su diferente localización anatómica.

En 1907, la etiología viral de las verrugas cutáneas fue puesta en evidencia por Ciuffo. estableciéndose esta etiología de manera definitiva hacia fines de la década de 1940, con la demostración de particulas virales mediante el uso del microscopio electrónico.

La transmisión sexual de los condilomas genitales fué demostrada por Barret y colaboradores en 1954 y posteriormente confirmada por Dunn y Oglivie y por Oriel y Almeida (3).

A mediados de la década de 1970 (Della Torre), con el advenimiento de la biología molecular, se permitió superar la imposibilidad de cultivar virus y condujo al conocimiento de la heterogeneidad de este género viral (26)

Hoy en día se cuenta con abundante literatura, que implica a los Virus del Papiloma Humano (HPV), en la génesis del carcinoma del tracto genital inferior femenino, así como del pene y ano. (10,16,24,25,27,28,40)

CONSIDERACIONES GENERALES:

El virus del papiloma humano, pertenece a la familia de los Papovavirus o Papovaviridae. Los géneros del papiloma virus, no pueden cultivarse y no inducen infecciones en otras especies, ya que son específicos del huésped y de los tejidos. Los virus del papiloma se caracterizan por su pequeño diámetro (50 micras) y por su genoma, el cual alcanza 8,000 pares de bases, con un peso molecular de 5.2×10^6 Daltons. La cápsula viral está compuesta por 72 subunidades (capsómeros), organizadas en una estructura icosaédrica (5).

Los virus del papiloma humano difieren entre sí en la secuencia de nucleótidos de DNA. Hasta el momento se han identificado 70 tipos de HPV, sobre la base de hibridación cruzada molecular.

El genoma del VPH, puede dividirse en dos regiones codificadoras, separadas por un segmento no codificador. La región codificadora E, que representa cerca del 45% del

genoma, contiene los genes E1-E8, necesarios para la replicación viral y para la transformación celular. Los genes E6-E7, se han implicado como genes de la transformación oncogénica del HPV 16 y 18. La región codificadora L que representa alrededor del 40% del genoma viral, contiene los genes L1-L2, que codifican las proteínas estructurales de la cápside viral. La región no codificadora, que se encuentra localizada en el término de la región L y al inicio de la región E, y que comprende el 15% del genoma viral interviene en el control de la expresión de los genes virales (región denominada LCR o URR) (6)

Los tipos 16,18,31,33,35,45 y 56, son más comunes en displasias premalignas y Ca Cervical. Los tipos 6,11,42 y 44, son más comunes en condilomas genitales (benignos)(7)

La especificidad para los tejidos del HPV, es aparentemente exclusiva para el epitelio pavimentoso de la piel (virus cutaneotrópicos), y de las mucosas (virus mucotrópicos).

La infección por VPH, del aparato genital inferior, se divide en: Clínica, subclínica y latente. La infección clínica se evidencia mediante la observación a simple vista, localizándose en regiones húmedas, en especial a aquellas expuestas durante el roce mediante el coito, siendo las más frecuentes en la mujer, labios menores y vestibulo, en el hombre, compromete al glande, prepucio, y surco balanoprepucial, y en ambos sexos, la zona anal y perianal. Con menos frecuencia, resulta implicado el capuchón del clitoris, clitoris y labios mayores de la mujer, y en el hombre el cuerpo del pene. La infección subclínica, cuya forma se evidencia con el uso del colposcopio o por penoscopia en el hombre, después de la aplicación prolongada de ácido acético al 5%, diferenciándose de la

forma clínica, únicamente a nivel macroscópico. Desde el punto de vista histológico, los dos tipos de lesiones, definidas como infección clínica y subclínica, se caracterizan por alteraciones epiteliales, que se superponen por completo, estas lesiones pueden resumirse en hiperplasia del estrato basal, acantosis, y alteraciones histopatológicas características tales como, presencia de halo coloitico, picnosis, o aumento y homogenización de la cromatina nuclear, núcleo doble, o múltiples, discrepancia de la maduración nucleocitoplasmática, conformación de pequeñas células de citoplasma maduro queratinizada y núcleo picnótico, definida como disquerocitos.

La infección por VPH, del aparato genital inferior, puede asociarse con neoplasias intraepiteliales. La infección latente, es la forma que solo se evidencia por técnicas de hibridación del DNA, en individuos con tejidos clínica e histológicamente normales. Después del contagio, el virus puede desaparecer vencido por las defensas del organismo o permanecer latente aún por periodos prolongados de tiempo. La latencia del virus es responsable de la renuencia después del tratamiento, y esta latencia hace imposible el diagnóstico entre persistencia y reinserción. Se considera que el contagio es provocado por la forma latente.

PREVALENCIA: Se sabe actualmente que a la infección por VPH, es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente. La mayoría de los reportes en cuanto a prevalencia, son basados en infecciones clínicas y en algunos en infecciones subclínica. En Estados Unidos, la infección genital por VPH, está alcanzando proporciones epidémicas. Entre el 5% y 20% de las personas de 15 y 49 años están infectadas con VPH. De acuerdo al informe anual de

1994 de la división de prevision de ETS: VIH, del Center for Disease Control (CDC), en los Estados Unidos la incidencia de verrugas genitales es de 75.000 nuevos casos por año (8) Se ha observado en algunos países, que el aumento de la promiscuidad sexual, la reducción de la edad de la primera relación sexual y la abolición del preservativo a favor de la anticoncepción hormonal, ha incrementado la frecuencia de la infección por VPH, principalmente en los casos de enfermedad subclínica. Se ha observado que esta enfermedad se presenta cada vez con mayor frecuencia en la población de adultos jóvenes y en la población adolescente, así como una disminución en la frecuencia de su presentación en la población por arriba de los 40 años. Se ha observado así mismo que la población que practica la abstinencia sexual (estudios realizados principalmente en mujeres vírgenes), las infecciones por VPH, se presentan excepcionalmente (en relación a fomites), reportando en algunos artículos una frecuencia del 0%, mientras que en otros estudios, se han reportado frecuencias de 15% de infección por HPV, en mujeres vírgenes, y en quienes se atribuye que la causa de la transmisión del virus fue mediante manipulación genital por sus novios (9,10,11,12,13,14,15) En cuanto a la presencia de VPH, neonatal y en niños se ha observado que en pacientes neonatos, la transmisión puede ser de forma vertical, mediante contacto con líquido amniótico contaminado o por contaminación del canal del parto, encontrándose en algunos pacientes infección de la mucosa faríngea en el 50% de los casos. Otra vía de transmisión en niños que se ha encontrado por transmisión secundaria a abuso sexual (16,17).

PATOGENIA: La vía sexual, es la modalidad de contagio más común y la infección clínica (condiloma acuminado) que tiene una elevada carga viral es más contagiosa que la

infección subclínica, sin embargo, la vía sexual no es la única forma de transmisión sexual, y se han aceptado otras vías como las establecidas a través de fómites (17,18,19,20) y la vía materno-fetal (intraparto o periparto). El contagio de la infección por VPH, se produce por pequeños fragmentos de tejido infectado que penetran a través de microabrasiones producidas como consecuencias del traumatismo durante el coito. La topografía de las lesiones es por tanto, típica de los sitios más expuestos al traumatismo. El VPH, penetra inicialmente en las células del estrato basal expuesta a una serie de microtraumatismos, los viriones pierden su involucro proteico y el genoma viral llega al núcleo de la célula, donde se establece en forma episómica.

Incubación: No se conoce el mecanismo exacto, pero se cree que el virus se replica en los núcleos de las células del estrato basal, pudiendo ser colonizadas otras áreas del epitelio por el virus. El periodo de incubación varía entre 4-6 semanas (21), hasta 8 meses con una media de 3 meses (22).

Fase activa: La colonización puede mantenerse en estado de infección latente en las células del estrato basal, o dar lugar en las células permisivas (células maduras), y en presencia de factores predisponentes relacionados con el huésped y/o con el tipo de VPH a su fase activa de expresión del virus. Esta fase se manifiesta con una proliferación epitelial y un crecimiento estromal con capas vasculares. De la infección latente se pasa pues a una infección subclínica y posteriormente a una infección clínica.

Respuesta del huésped: La inmunidad celular desempeña un papel fundamental en la infección por VPH. El primer encuentro entre el virus y el sistema inmunitario, se realiza en el epitelio. La primera línea de defensa del huésped, son las células de Langerhans,

quienes desempeñan un papel en la activación de linfocitos T. La infección declarada por virus del papiloma humano, se caracteriza por disminución de las células de Langerhans(23), con una depleción de linfocitos T y predominio de los linfocitos B.

MÉTODOS PARA LA IDENTIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

Los métodos actuales para descubrir la infección por VPH son aparte de la colposcopia o penoscopia(en mujeres y hombres respectivamente), son los siguientes:

Citología: la cual tiene 3 aspectos citológicos característicos: **halo colilocítico**, presencia de **disquerocitos** y **binucleación**, considerándose a los colilocitos, como el aspecto más clásico y patognomónico de la infección por VPH (24,25).

Microscopía Electrónica: Se basa en la visualización de partículas virales intracelulares, mismas que se encuentran en los núcleos de las células colilocíticas en el 50% de los casos, tanto en la infección clínica como subclínica (26)

Inmunohistoquímica: Que se basa en poner de manifiesto la presencia de un antígeno interno de la cápside (AgPV) común en las lesiones maduras, que permiten la producción de proteínas estructurales capsídicas del virus (39).

Tipificación del DNA: Las pruebas de hibridación de los ácidos nucleicos, son los únicos métodos capaces de determinar la presencia del HPV en las infecciones productivas y no productivas. Con alta sensibilidad y especificidad. Las pruebas de hibridación molecular son de dos tipos:

ANÁLISIS MEDIANTE INMUNOHIBRIDACIÓN, (Southern Blot, Do Blot, Fish), en los cuales el objetivo es el ácido nucleico del HPV extraído de las células rotas.

HIBRIDACIÓN IN SITU, donde el objetivo es el ácido nucleico viral contenido en los núcleos de las células infectadas, representados en un corte histológico común incluido en parafina (39)

La prueba de *reacción en cadena de la polimerasa (PCR)*, es una técnica de síntesis y amplificación enzimática in vitro de secuencias específicas de DNA. Esta prueba permite revelar cantidades mínimas de genomas virales y genes representados en una copia única, aún en los casos en que el DNA objetivo es de calidad y cantidad insuficiente para ser analizado con éxito con los métodos estándares. Además permite ser utilizada en lisados celulares o cortes de tejido fijado e incluso en parafina, lo que permite análisis y estudios retrospectivos (39).

CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES PENEANAS POR VPH

La infección en el hombre en forma de condilomas acuminados puede interesar al glande, corona, prepucio, surco balanoprepucial, meato uretral, cuerpo del pene, escroto, región

anorrectal y perianal e ingle, así mismo se han encontrado lesiones en uretra distal y en vejiga (siendo raros en esta última localización) La confirmación diagnóstica de la infección por VPH, en el hombre, se realiza en 3 tiempos sucesivos **observación directa** de genitales externos, **observación con penoscopia o lentes de aumento**, observación con penoscopia o lentes de aumento posterior a la **aplicación prolongada de ácido acético al 5%** (siendo este método el único para valorar lesiones subclínicas) (27,28,29,30)

Los aspectos de la infección por VPH en el hombre pueden clasificarse en 5 tipos

PAPULA: Lesión ligeramente elevada, pequeña, de superficie lisa convexa, localizada en la superficie externa del prepucio y sobre el cuerpo del pene. Es característica la interrupción de los vasos cutáneos normales y la lesión aparece provista de su propia vascularización intrínseca. Con frecuencia es única con acetorreactividad o si ella (39).

MACULA: Área acetoblanca, transparente, plana o apenas sobreelevada, sobre el plano de la mucosa circundante, redondeada, pequeña con bordes regulares y bien definidos. La superficie es plana o umbilicada. Esta lesión siempre es múltiple y aparece después de la -- exposición al ácido acético al 5%, con un color blancuzco de nieve o blanco hielo. Aparece en el glande y cara interna del prepucio (39).

MICROPAPULA: Consiste en múltiples y diversas pápulas inmunorreactivas.

ASPECTO FLORIDO: Proliferación de superficie irregular, única o múltiple, hiperqueratósica, de localización preferente en el cuerpo del pene (condiloma acuminado)

LESION PAPILOMATOSA EN COLIFLOR: Situada en el glande, prepucio y orificio uretral, el color es el de la piel o mucosa que la rodea. Después de someterse al contacto con ácido acético al 5% aparece de color blanco nieve (39)

Aproximadamente entre el 4 y 30% de los pacientes presentan condiloma acuminado y aproximadamente el 36% presentan lesiones subclínicas, siendo la más frecuente la mácula, y con localización más frecuente en cara interna del prepucio (39).

La frecuencia de infección por VPH, es inferior a la que podría esperarse(en relación a ser parejas de pacientes femeninas con infecciones por VPH, neoplasia intravesical, o neoplasia intravaginal), motivo por el cual la uretra, vesículas seminales y la próstata podrían considerarse como reservorio de la HPV. Esta baja incidencia puede deberse a factores tales como diferentes estados inmunológicos en relación con las mujeres, la adquisición de la infección por parte de la mujer de una pareja sexual no habitual, el diverso grado de contagiosidad de las diferentes lesiones por VPH, y la posible coexistencia en una lesión de otros VPH con diferentes grados de contagiosidad.

Los tipos de virus del papiloma humano que con mayor frecuencia infectan al hombre, han sido VPH 16 y VPH 18, mismos que tienen una relación alta con la aparición de cáncer de pene. Sin embargo en un reporte de la literatura, se ha encontrado asociación de cáncer peniano con VPH 11, mismo que tradicionalmente se ha considerado como no carcinógeno

TRATAMIENTO.

Los tratamientos utilizados para la infección por VPH, se pueden clasificar en invasivos y no invasivos. De los métodos no invasivos y que se han utilizado en forma local en el hombre tenemos. **podofilina y podofilotoxina, 5-fluorouracilo, ácido tricloroacético, e interferón 2 alfa**; algunos otros medicamentos han sido tiotepa, colchicina, bleomicina y metrotexate, considerándose estos últimos como tratamientos obsoletos. En nuestro medio el más utilizado ha sido el 5-Fluorouracilo, sin embargo las tasas de curación que se han reportado han sido del 40% al 50%, así como tasas de recurrencias del 53%. Con este medicamento, se han reportado como principales efectos indeseables: polaquiuria, disuria (moderada-severa), meatitis, ardor en el sitio de aplicación y ulceraciones escrotales superficiales.

DESCRIPCION DEL MEDICAMENTO.

IMIQUIMOD (ALDARA)

El imiquimod es un modificador de la respuesta inmune. Químicamente el imiquimod es 1-(2 metilpropilo)-1-H imidazo (4-5c) quinolina-4-amino. Tiene una fórmula molecular de $C_{14}H_{16}N_4$ y un peso molecular de 240.3. El imiquimod viene en crema al 5% conteniendo cada gramo 50 mgs de imiquimod en una base de crema evanescente blanquecina, compuesta de ácido isoesteárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, vaselina blanca, polisorbato 60, monoestearato de sorbitano, glicerina, goma de xantano, agua purificada, alcohol bencilico, metilparabeno y propilparabeno. (34).

FARMACOLOGIA PRECLINICA : INMUNOLOGIA.

Resultados de estudios in vitro e in vivo, revelan que el imiquimod, es un inductor de citoquinas (principalmente IFN-alfa), tanto en animales y humanos. También induce otro tipo de citoquinas incluyendo TNF, IL-1, IL-6, e IL-8 (35,36). En Estudios cinéticos, las citoquinas fueron detectadas muy rápidamente en 1 ó 2 horas después de la aplicación del imiquimod, presentando la mayor producción de citoquina en las primeras 8 horas(37,38). Los monocitos son las principales células responsables de estas citoquinas(38).

IMIQUIMOD: MECANISMO DE ACCION.

Se desconoce cual es el mecanismo de acción del imiquimod en el tratamiento de verrugas externas genitales y perianales. La hipótesis en curso en humanos se encuentra a favor de un efecto inmunológico. Se piensa que el imiquimod, se une a los receptores de la superficie de las células del sistema inmune, tales como monocitos y macrófagos, estimulándose factores de transcripción activados IFN y NF-KB, que actúan sobre el ADN celular para inducir la síntesis del ARNm que codifica para IFN y otras citoquinas (TNF, IL-1, IL-6, IL-8) (36). Ninguna de las citoquinas son inducidas como evento de cascada. La inducción de citoquinas por parte del imiquimod es un evento primario, induciéndose la producción de ARNm en forma directa e independiente (36). Se ha demostrado que el imiquimod regula la actividad de las células asesinas naturales (NK) tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*.

El imiquimod es un inductor de citoquinas en los monocitos y macrófagos. Algunas de estas células producen una retroalimentación y siguen activando a estas células. Se ha observado a su vez que el imiquimod aumenta la producción de óxido nítrico, mismo que posee actividades antibacterianas y antitumorales. El imiquimod no activa directamente los neutrófilos, sin embargo dado que induce la producción de IL8 (mismo que es un potente quimiotáctico y activador de los neutrófilos), se podría esperar que los neutrófilos migraran al sitio de tratamiento y actuaran localmente para rodear y destruir las células tumorales o infectadas por el virus, así como inducir una respuesta inflamatoria local. Todos estos hallazgos indican que el imiquimod tiene diferentes efectos en distintas células inmunológicas, que comprenden tanto la activación directa, como la activación por vía de las citoquinas.

EFICACIA CLINICA:

La eficacia clinica del imiquimod crema al 5% ha sido evaluada en ensayos clínicos multicentricos, en doble ciego paralelo, al azar, en pacientes del sexo masculino y femenino con diagnostico de condiloma externo genital y/o perianal(34) Las tasas de efectividad para erradicación total de verrugas en hombres se ha reportado del 33 al 40% , y en mujeres del 72 al 77%, siendo las tasas de erradicación parcial del 70 al 74% en hombres y del 85 al 91% (todas las lesiones fueron cutáneas) Las tasas de recurrencia reportadas han sido del 13%(34) El intervalo de tiempo para la erradicación total de lesiones externas ha sido de 4 a 16 semanas (media de 10 semanas). Como se observa las tasas de erradicación de las verrugas fueron considerablemente diferentes en los dos sexos. Este efecto puede estar relacionado con el nivel de queratinización de los sitios de las verrugas en los pacientes varones y mujeres (34), así como el hecho de que las mujeres consultan al médico antes que los hombres

EFEKTOS COLATERALES.

Se han informado lesiones cutaneas locales, siendo las más frecuentes: eritema, erosión, excoiacion y formacion de escamas, mismas que se han reportado como reacciones leves a moderadas (34). Se han reportado reacciones severas en 6% de los pacientes tratados con imiquimod (34).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección del Virus del Papiloma Humano (VPH) es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes. La mayoría de los datos acerca de la enfermedad están correlacionados con la infección clínica, sin duda alguna el aumento de la promiscuidad sexual, la reducción de la edad de la primera relación sexual y la abolición del preservativo a favor de la anticoncepción hormonal han aumentado la frecuencia de la infección subclínica por Virus del Papiloma Humano.

El control de la infección por Virus del Papiloma Humano se basa en tres puntos:

- a).- educación de la población,
- b).- educación del personal sanitario,
- c) - tratamiento.

En este último rubro se han utilizado diferentes medios para el tratamiento de la infección genital por VPH, que pueden dividirse en invasivos y medios no invasivos. Los tratamientos no invasivos han sido la administración local de agentes como Bleomicina, Metrotexato y Tiotepa, Podofilina, Podofilotoxina, 5-Fluorouracilo, Acido Tricloroacético e Interferón y Retinoides. De los métodos invasivos se cuenta con la cauterización, criocirugía, Láser de CO₂ y la excisión quirúrgica de las lesiones.

Actualmente se está utilizando un nuevo medicamento inmunomodulador (Imiquimod) el cual solo ha sido aplicado en lesiones de genitales externos tanto en varones como en mujeres

JUSTIFICACION

La infección por Virus del Papiloma Humano (VPH), es una de las enfermedades de transmisión sexual que ha ido en aumento en la actualidad. Los métodos diagnósticos utilizados en la actualidad para la detección del VPH incluyen técnicas que van desde métodos clínicos, como la uretroscopia (penoscopia) con previa aplicación de ácido acético al 5% en genitales externos y transuretral; Estudios citológicos para búsqueda de coilocitos, disquerocitos o células binucleadas, hasta estudios más sofisticados entre los cuales se incluyen microscopia electrónica, inmunohistoquímica, tipificación del DNA y PCR, requiriendo estas últimas técnicas de mayor tiempo para su realización y siendo más costosas para los pacientes. Así mismo los tratamientos utilizados para este tipo de enfermedad también han variado, teniendo desde tratamientos que inducen citotoxicidad química o bien, destrucción física de los tejidos. Estos tratamientos, que se han dirigido principalmente a extraer las verrugas, pueden ser dolorosos además de costosos, y se asocian con altos grados de recurrencia. Ninguno de los tratamientos utilizados con anterioridad han eliminado en forma efectiva la infección genital por VPH y su replicación, así como tampoco previenen su malignización. Los tratamientos anteriormente utilizados son ablativos y han sido diseñados para inhibir la proliferación celular que se asocia con la infección por VPH, sin embargo cabe mencionar que las áreas circundantes a las verrugas se encuentran con frecuencia infectadas subclínicamente por lo que actualmente se han investigado formas de tratamiento que estén dirigidos al virus como tal en lugar de estar dirigidos a la verruga. En nuestro servicio se ha utilizado anteriormente el antimetabolito 5-fluorouracilo (Efudix) intrauretral para el tratamiento del VPH. En un estudio presentado

en febrero de 1999, mismo que fue realizado en nuestro servicio, se observó un 64% de éxito un mes posterior al tratamiento con 5-fluorouracilo (según los estudios cistoscópicos y citológicos realizados al mes de tratamiento) durante 6 semanas (1 ciclo), con un 36% de fracaso a 1 ciclo de tratamiento. 76% de los pacientes presentaron negatividad a la infección por VPH en estudios citológicos practicados 3 meses posteriores al término del tratamiento, y 56% permanecieron con estudio citológico negativo para infección por VPH a los 6 meses posteriores al tratamiento. Las complicaciones observadas con el medicamento fueron ardor miccional, dolor peniano y polaquiuria, mismas que se presentaron en un bajo porcentaje de los pacientes.

Actualmente hemos observado en nuestro servicio, que el fármaco 5-fluorouracilo, ha sido de difícil acceso para los pacientes, dado que al parecer se había discontinuado su venta en las farmacias, por lo tanto buscamos una nueva alternativa de tratamiento. Actualmente se inició en México el uso del inmunomodulador Imiquimod (Aldara) para el tratamiento por infección por Virus del Papiloma Humano, mismo que ha reportado ser eficaz en el tratamiento de lesiones externas producidas por dicho virus. No se han realizado al parecer estudios sobre la eficacia del imiquimod utilizado por vía transuretral. Este inmunomodulador se ha utilizado en aplicaciones de 3 veces por semana (cada tercer día), observándose que ha sido la dosis necesaria para el tratamiento de verrugas externas, esto en base al nivel de queratinización de la piel. Dado que las superficies mucosas no contienen queratina y tienen mejor absorción de los fármacos utilizados localmente, en este estudio, se pretende aplicar el medicamento dos veces por semana durante cuatro semanas,

valorando al paciente al mes, 3 meses y 6 meses posterior al tratamiento para observar tanto la eficacia, como las complicaciones que puedan presentarse por el uso del medicamento, y valorar si este nuevo fármaco en Mexico, puede ser una nueva alternativa en el tratamiento de la infección por VPH. Actualmente el costo del medicamento es de \$800 00, lo cual hace necesario valorar el costo-beneficio para el paciente, dado el tipo de población que manejamos en nuestro hospital.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad del tratamiento de la Infección del Virus del Papiloma Humano con el inmunomodulador Imiquimod, aplicándose a razón de dos veces por semana durante cuatro semanas.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Determinar el porcentaje de curabilidad de la infección por VPH en varones.
- 2.- Determinar la dosis requerida para la negativización de las lesiones por VPH
- 3 - Determinar las complicaciones más frecuentes con el uso del Imiquimod transuretral.
- 4.- Conocer el porcentaje de recidiva en los pacientes tratados con Imiquimod, aplicándose el mismo dos veces por semana durante cuatro semanas.
- 5 - Determinar el costo- beneficio del tratamiento inmunomodulador.

HIPOTESIS DE TRABAJO

El tratamiento con el inmunomodulador es superior en efectividad al reportado con los diferentes esquemas no invasivos establecidos para la infección por VPH.

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

El presente estudio se conformara de todos los pacientes masculinos captados en la consulta externa de Urologia del Hospital Juarez de México cuyas parejas sexuales tengan detección positiva para infección por VPH, y que acepten integrarse al estudio y así lo manifiesten por escrito.

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1 - Pacientes masculinos de cualquier edad con vida sexual activa y con infección por VPH
- 2 - Pareja sexual con antecedentes de infección por VPH.
- 3 - Pacientes con enfermedad clínica.
- 4.- Pacientes con enfermedad subclínica determinada por prueba de ácido acético al 5%, penoscopia y cepillado uretral positivo para coilocitos, células bi-multinucleadas, disqueratosis, asas capilares intraepiteliales, hiperplasia del estrato basal y acantosis
- 5 - Pacientes que acepten participar en el estudio y tengan expediente del Hospital Juárez de México

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1 - Pacientes que no acepten participar en el estudio,
- 2 - Pacientes sin expediente del Hospital Juárez de México
- 3 - Enfermedad cronica no controlada (Enfermedad crónica-degenerativa)
- 4 - Con antecedentes de tratamiento previo con alguna modalidad no invasiva
- 5.- Antecedentes o enfermedad activa de transmisión sexual distinta a la infección por
VPH.

CRITERISO DE EXCLUSION.

- 1 - Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- 2.- Pacientes tratados previamente con Imiquimod.
- 3.- Pacientes cuyas parejas no reciban tratamiento (sea cual quiera).

UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

La población del estudio se integro por pacientes evaluados en la consulta externa del servicio de Urologia del Hospital Juárez de Mexico con Dx de infección por VPH clínico y/o subclínico durante los meses de Julio de 1999 a Enero del 2000.

DISEÑO ESTADÍSTICO DEL MUESTREO

Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos en presente estudio, quedando calendarizada la muestra y aplicando a los datos recolectados tratamiento estadístico no paramétrico

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION

EDAD.- establecida en años desde el momento de su nacimiento y para efectos del estudio establecida en periodos de cada 5 años a partir del inicio de la vida sexual activa

NUMERO DE PAREJAS SEXUALES.- es el número de mujeres u hombres con quien ha tenido penetración vaginal, rectal u oral.

DOSIS EMPLEADA HASTA LA NEGATIVIZACION DE LESIONES POR VPH.- definida como la cantidad en mg del inmunomodulador empleado por vía transuretral a razon de 2 veces por semana durante cuatro semanas

FALTA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.- definida como la persistencia de la infección por VPH posterior al mes de tratamiento.

COMPLICACIONES.- Es la sintomatología adversa que no presentaba el paciente previa a la terapéutica con el inmunomodulador y que se presenta durante y/o despues del tratamiento.

RECIDIVA.- La aparición objetiva de lesiones secundarias a infección por VPH en pacientes que habían respondido satisfactoriamente al tratamiento con el inmunomodulador

COSTO-BENEFICIO.- Es la evaluación del tratamiento en relación al monto económico y el porcentaje de curación de los pacientes sometidos a terapéutica con un ciclo de Imiquimod

MODELO DE INVESTIGACION

El presente estudio se diseñó en forma prospectiva, longitudinal y experimental, de una sola cohorte.

ANEXO I

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

PROTOCOLO DE ESTUDIO

“ TRATAMIENTO DE LA INFECCION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON
IMIQUIMOD “.

Nombre: _____ No. Expediente _____

Edad: _____ Estado civil: _____ Escolaridad: _____

Ocupación: _____

Inicio de vida sexual activa _____

No. De parejas sexuales: _____ Relaciones: homosexuales _____ Heterosexuales _____

Relación sexual: Oral _____ Anal: _____ Vaginal _____

Dosis de Imiquimod empleada _____

Frecuencia de aplicación de Imiquimod: _____ Curacion: _____

Molestias durante la aplicación del tratamiento:

Dolor _____

Ardor _____

Deseos de orinar _____

Disminución del calibre del chorro urinario

Molestias presentadas posterior a la aplicación del medicamento

Dolor _____

Ardor _____

Expulsión de restos de tejido al orinar _____

Edema o eritema en glande _____

Molestias durante la erección _____

Molestias durante el coito _____

Molestias a la eyaculación _____

Otros síntomas _____

Utilización del preservativo en sus relaciones sexuales durante el tiempo de tratamiento

Si _____ No _____

Costo del ciclo de tratamiento con Imiquimod _____

Recidiva de la infección: _____

RESULTADOS.

Se recibieron 38 pacientes en la consulta externa de urología todos con expediente del Hospital Juárez de México. Los pacientes fueron enviados con diagnóstico de infección por virus de Papiloma Humano de sus parejas sexuales, dichos pacientes fueron enviados por referencia del servicio de Ginecología del hospital. Los 38 pacientes enviados y evaluados por nuestro servicio, se estudiaron con citología uretral mediante técnica de cepillado uretral con citobrush y tinción de Papanicolaou, estudio que fue realizado por el servicio de patología, así como uretroscopia, con previa aplicación de ácido acético al 5% durante un período de 5 minutos por vía tranuretral y aplicación del mismo sobre región penéana, procedimiento que fue realizado en la consulta externa de nuestro servicio. Ninguno de los pacientes estudiados presentaba sintomatología urinaria al momento de su valoración. El periodo de estudio comprendió desde julio de 1999 a enero del 2000.

De los 38 pacientes estudiados, solamente en 15 pacientes se encontraron lesiones histopatológicas compatibles con infección por virus del papiloma humano, caracterizadas por coilocitos en: 8 pacientes, 3 con disquerocitos y 4 con células disquerocíticas y binucleadas. A la exploración física solamente en 4 pacientes se observaron lesiones sugestivas de infección por VPH caracterizadas por mácula blanquecina, levemente elevada, de bordes regulares y bien definidos, con acetorreactividad. En los 4 pacientes las lesiones en mácula se presentaron en la cara ventral del pene (en corona del glande), y a los lados del frenillo, y en 2 de ellos se encontraron conjuntamente lesiones intrauretrales, aproximadamente a 0.5 cms del meato uretral de las mismas características a las ya mencionadas.

La distribución por grupos de edad fue de 24 a 29 años en 7 pacientes (46%), de 30 a 34 años en 6 pacientes (40%), de 35 a 39 años en 1 paciente (7%) y de 40 a 44 años en 1 paciente (7%) (gráfica 1). El nivel académico de los pacientes fue Secundaria en 4 pacientes (7%), bachillerato en 10 (66%) y licenciatura en 1 paciente (7%) (gráfica 2). La edad de inicio de su vida sexual activa fue a los 16 años en 3 pacientes (20%), a los 17 años en 4 pacientes (26.6%), a los 18 años en 7 pacientes (46%), y a los 19 años en 1 paciente (6.66%) (gráfica 3). Se registro el número de parejas sexuales en los siguientes rangos: de 5 a 10 parejas, 11 pacientes (73.3%), de 11 a 15 parejas en 3 pacientes (20%), y más de 15 parejas en 1 pacientes (6.66%). Como podemos observar en la gráfica 4, nueve pacientes tenían relaciones vaginales con su pareja (60%) y la combinación oral-vaginal en 6 pacientes (40%), ninguno de los pacientes refirió tener relaciones anales o con homosexuales.

Como se mencionó anteriormente ninguno de los pacientes presentaba sintomatología urinaria al momento de su valoración. Se inició el tratamiento con Imiquimod al 5% en los 15 pacientes en que se corroboró el diagnóstico con citología uretral. El medicamento se aplicó por vía transuretral dos veces por semana (días lunes y viernes) durante 4 semanas, completando 8 aplicaciones (250 mgs por aplicación 2000 mgs del medicamento en total). Once de los pacientes (73.3%) durante el tratamiento refirieron ardor en la aplicación del medicamento, y en 2 de ellos se agregó dificultad para la micción. En ningún paciente se presentó dolor y/o sintomatología obstructiva urinaria baja. De nuestra muestra

4 pacientes no manifestaron alteración por la aplicación de Imiquimod (26.6%), gráfica 5

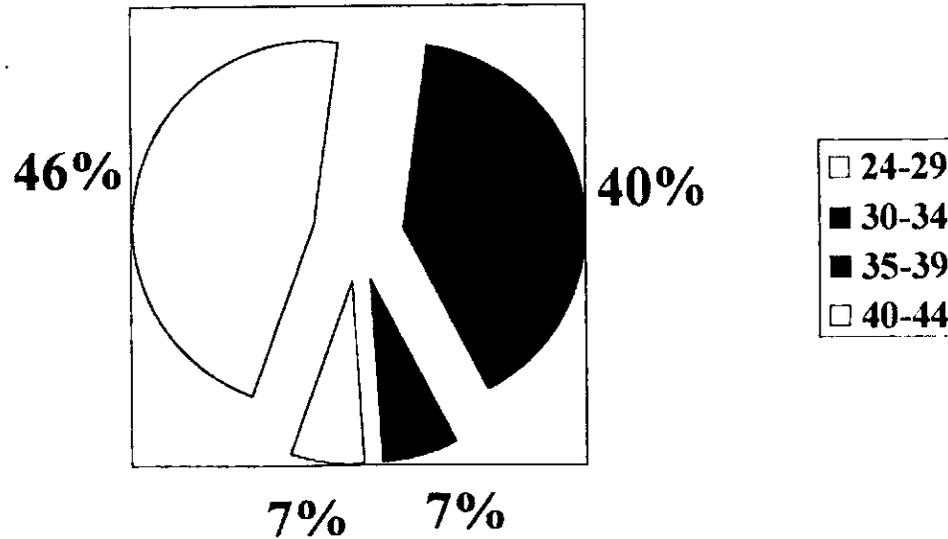
Un paciente (6.6%) refirió dolor posterior a la aplicación del fármaco. 6 (40%) presentaron ardor transmiccional y 1 paciente refirió disuria leve (6.6%) En estos pacientes se dio tratamiento con fenazopiridina e ibuprofeno, refiriendo los pacientes resolución completa de la sintomatología presentada posterior a la aplicación del medicamento En 1 paciente (6.6%), se presentó eritema en glande (gráfica 6) En este último paciente se dio tratamiento con pasta lassar durante 7 días cediendo el cuadro.

Los pacientes fueron valorados al mes, a los 3 meses y a los 6 meses de haber terminado el tratamiento. Todos los pacientes refirieron utilizar preservativo durante el coito en el periodo de tratamiento así como durante su seguimiento por 6 meses. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Observamos que al mes los 15 pacientes presentaron remisión de la infección, corroborándose dicha remisión con citología por cepillado uretral y uretroscopia. A los 3 meses se presentó recidiva en 1 paciente (6.6%), misma que se corroboró con citología por cepillado uretral, así mismo el paciente presentaba dos lesiones en mácula en cara ventral del pene. En este paciente se dio tratamiento por dos semanas más (1000 mg). A los 6 meses, los 15 pacientes no mostraron lesiones compatibles con infección por VPH, corroborándose la ausencia de las mismas por los métodos ya mencionados (gráfica 7)

INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

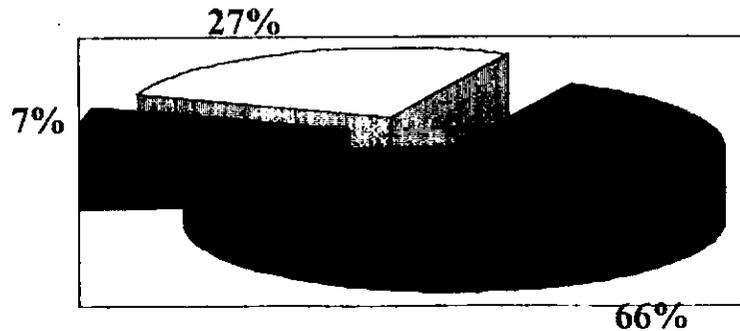
DISTRIBUCION POR GRUPO DE EDAD



GRAFICA 1

INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

NIVEL DE ESTUDIOS

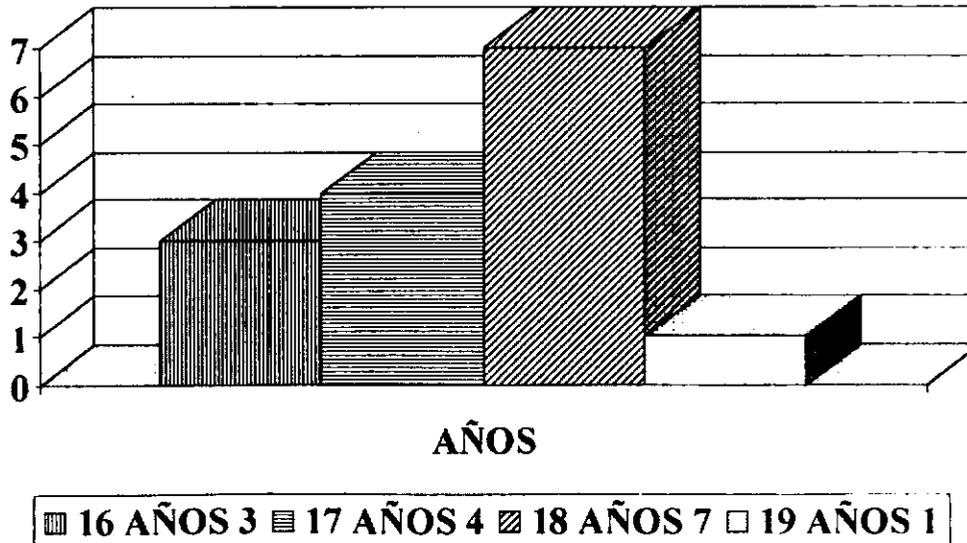


□ SECUNDARIA 4 ■ BACHILLERATO 10 ■ LICENCIATURA 1

GRAFICA 2

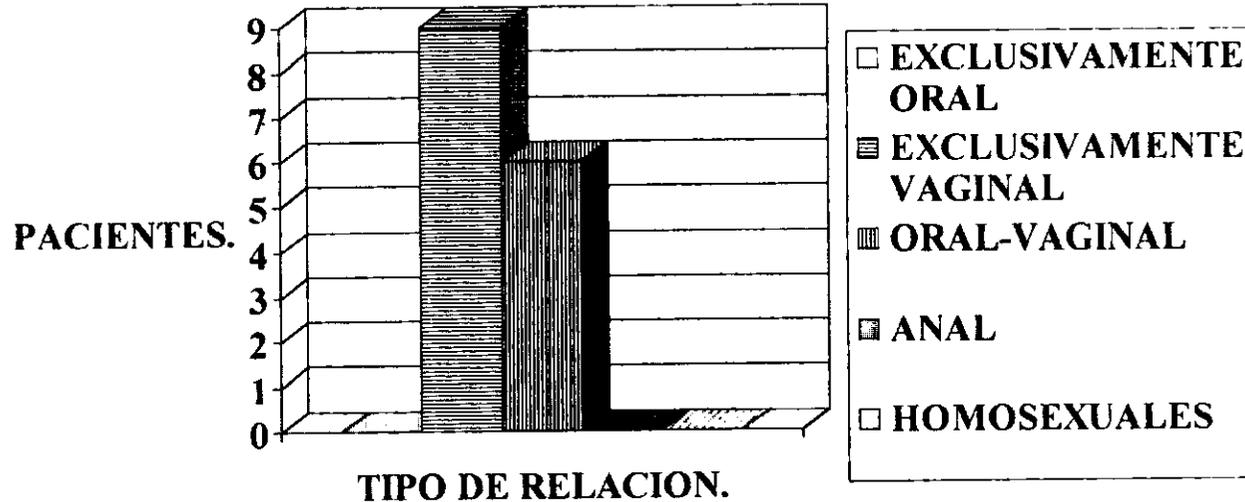
INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA



GRAFICA 3

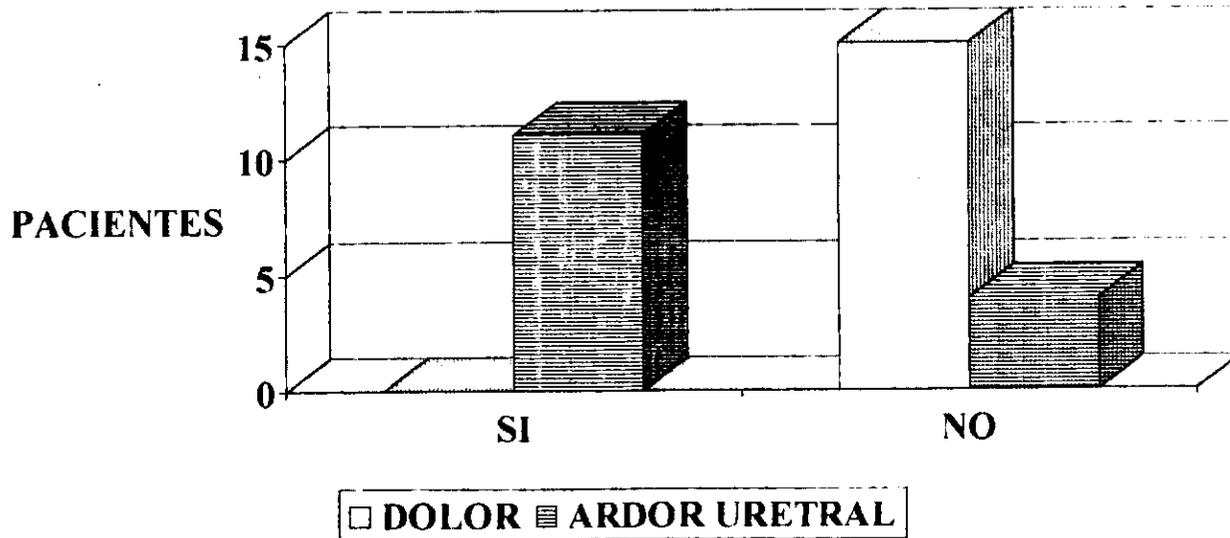
INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.



GRAFICA 4

INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

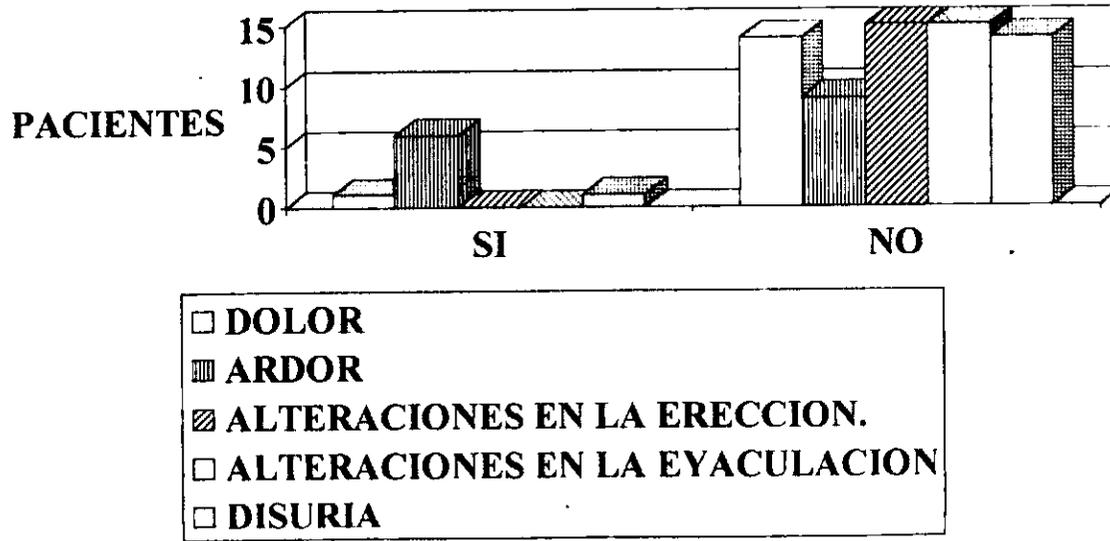
SINTOMAS DURANTE LA APLICACION.



GRAFICA 5

INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

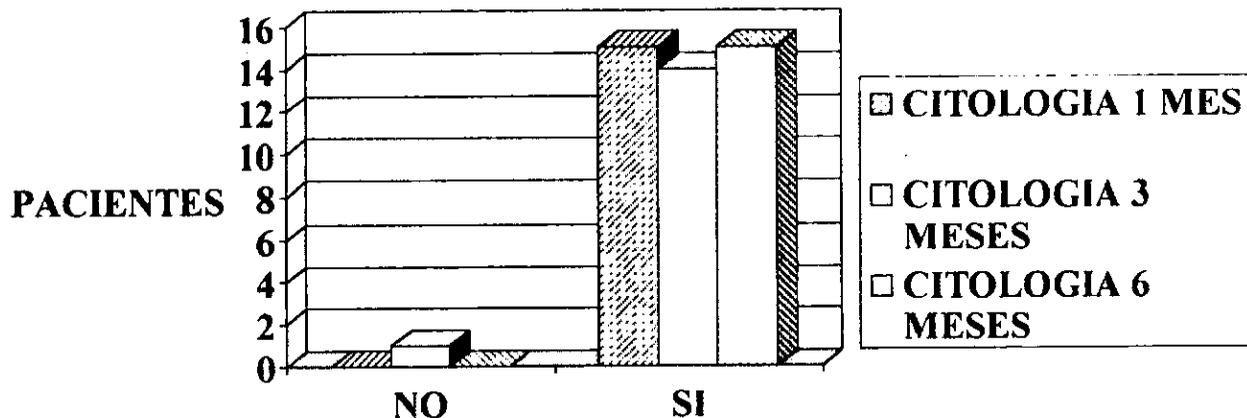
SINTOMAS POSTAPLICACION



GRAFICA 6

INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

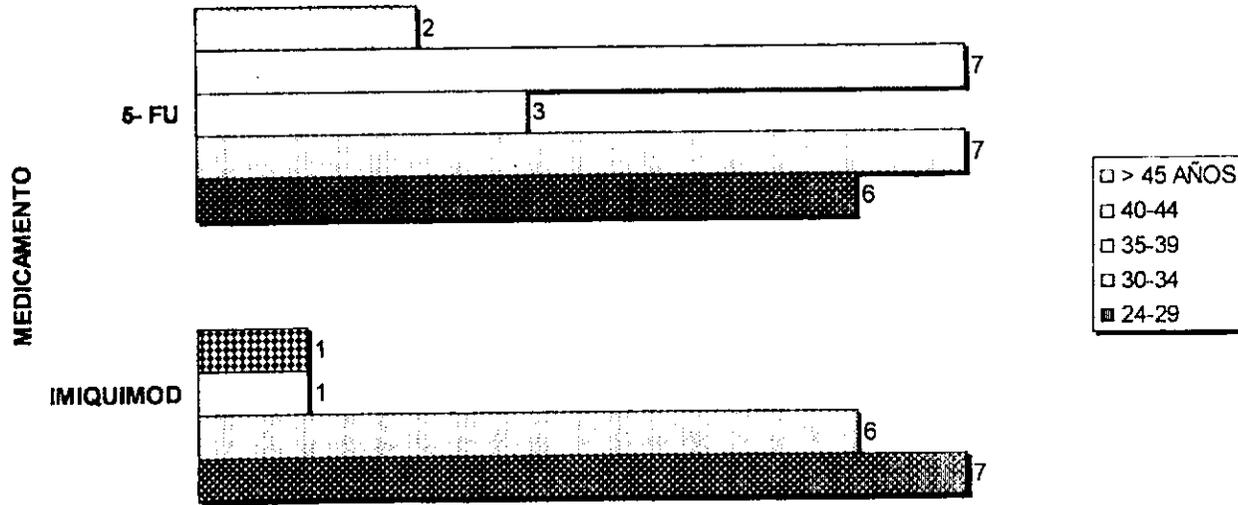
CITOLOGIAS NEGATIVAS.



GRAFICA 7

INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

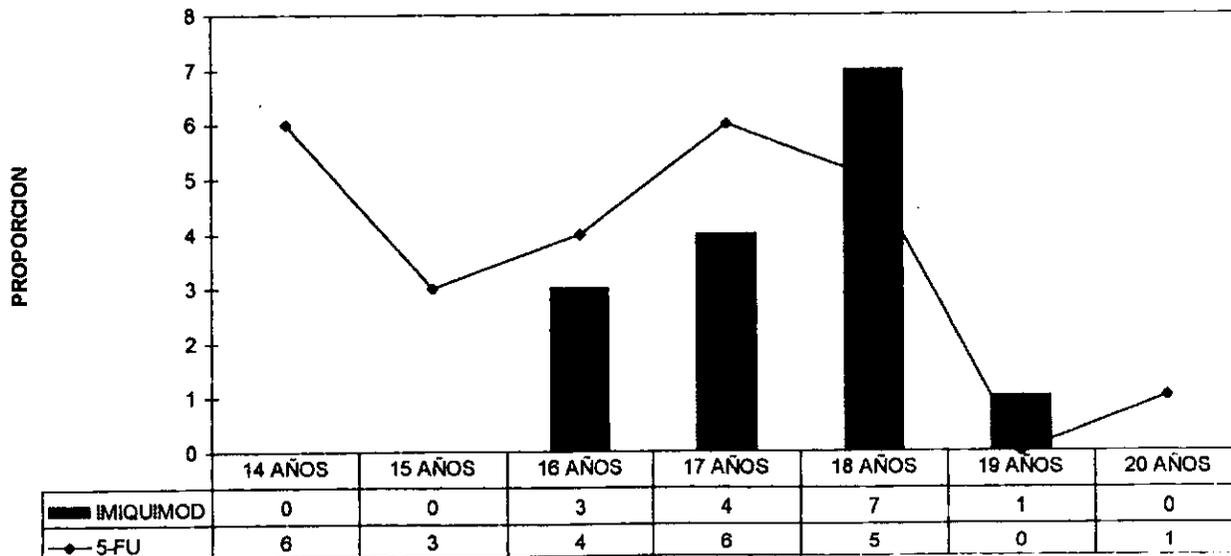
TRATAMIENTO POR GRUPO DE EDAD (COMPARADO CON 5-FU)



GRAFICA 8

INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA (COMPARADA CON 5-FU)



GRAFICA 9

DISCUSION.

Los condilomas acuminados de los genitales externos fueron descritos desde tiempos antiguos por griegos y romanos. En 1873 Benjamin Bell, fue quien reporto la diferencia entre sífilis y gonorrea, realizándose en ese mismo tiempo una diferenciación con los condilomas (2)

La transmisión sexual de los condilomas genitales fue demostrada por Barret y cols. En 1954, y posteriormente confirmada por Dunn, Oglivie y por Oriel y Almeida (3)

En 1970, con el advenimiento de la biología molecular, y gracias a los estudios realizados por Della Torre, se logro conocer la heterogeneidad de este género Viral (26)

Los virus del papiloma humano tienen especificidad por los epitelios pavimentosos de la piel (cutaneotrópicos) y por mucosas (mucotrópicos). Actualmente se sabe que la infección por VPH, es una de las enfermedades de transmisión sexual mas frecuente. En genitales se caracteriza por presentarse de manera clínica, subclínica y latente. Se ha observado que esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en población de adultos jóvenes y en población adolescente, esto en gran parte al aumento de la promiscuidad sexual, así como a la reducción en la edad promedio del inicio de la vida sexual activa y a la disminución en la frecuencia del uso de condón y esto a favor de un aumento en la aceptación en el uso de la anticoncepción hormonal.

La infección por VPH en el sexo masculino, se caracteriza por lesiones del tipo pápula,

mácula., micropapula. aspecto florido. lesión en coliflor, dándose principalmente en áreas genitales expuestas como glande, prepucio. surco coronal, y meato uretral (en hombres)

En el presente estudio, observamos que las lesiones macroscópicas, son poco frecuentes, observándose solamente en 4 (26%) de los pacientes estudiados, y fueron en estos pacientes lesiones del tipo macular. Observamos que todos los pacientes tenían un nivel de educación aceptable, ya que la mayoría de los pacientes tenían estudios de bachillerato (66%). Como podemos observar en este estudio, ninguno de los pacientes acudió a nuestra consulta por sintomatología urinaria, todos fueron referidos por el servicio de ginecología del hospital por presentar sus parejas sexuales infección por VPH. Todas las parejas de nuestros pacientes fueron tratadas por dicho servicio, y en todos nuestros pacientes se hizo hincapié en el uso de preservativo durante 6 meses (duración del estudio). Los pacientes tratados fueron diagnosticados con citología uretral (técnica ya descrita).

Observamos que la respuesta al tratamiento utilizado en este estudio (imiquimod) fue efectivo observando una respuesta favorable al 100% al mes y a los 6 meses, sin embargo a los 3 meses observamos un paciente con recidiva, misma que cedió con dos semanas más de tratamiento encontrándose al paciente sin alteraciones a los 6 meses (4 dosis).

Se realizó una comparación con un estudio realizado en este mismo hospital el año pasado, en donde se utilizó como tratamiento 5-fluorouracilo. En comparación con este trabajo encontramos que el inicio de la vida sexual activa en nuestro estudio fue más tardío en relación al estudio previo. Así mismo observamos una mejor respuesta al

tratamiento con imiquimod que con 5-FU, ya que en el estudio previo observamos una recidiva de 9 pacientes (36%) al mes y de 6 pacientes (24%), no se registraron datos a los 6 meses; en nuestro estudio solamente encontramos 1 recidiva a los 3 meses, misma que requirió de medio ciclo de tratamiento para negativizarse, a comparación del estudio previo, donde se requirió de dar todo un ciclo de tratamiento, y aun así, hubo pacientes (no se refieren cuantos) que no se negativizaron con un segundo e incluso un tercer ciclo de tratamiento, y quienes no pudieron seguir con otros tratamientos debido al alto costo (tratamiento con interferón) En cuanto al costo, vale la pena mencionar que el costo del tratamiento con imiquimod es elevado (\$1340 pesos), en comparación con el uso de 5-FU (efudix = \$320 pesos, ya que se requieren en hombres) sin embargo si valoramos que algunos pacientes del estudio previo requirieron de 2 a 3 ciclos de tratamiento y algunos no presentaron remisión del padecimiento, a comparación del medicamento utilizado en este estudio, en donde solamente hubo 1 recidiva (misma que cedió con medio ciclo de tratamiento), podemos decir en base a los resultados actuales obtenidos que es más conveniente el uso de imiquimod. En cuanto a los efectos colaterales, al parecer se presentaron con mayor frecuencia en la población estudiada en nuestro estudio 11 pacientes (80%) presentaron algún tipo de efecto colateral (ya mencionados) mientras que en el estudio previo 24% de los pacientes presentaron efectos secundarios, sin embargo cabe mencionar que los síntomas en el estudio previo fueron más severos que en el estudio actual (dato no reportado en el estudio previo, sin embargo esta información fue referida por los pacientes en la consulta externa en su valoración posterior).

Es probable que la menor efectividad del 5-FU, sea debido a que su absorción sea menor del 10% (31), además de que el mecanismo de acción del mismo consiste en inhibir la proliferación celular al alterar la síntesis de DNA en la fase S; así mismo se ha observado que el 5-FU, disminuye la respuesta inmune en animales de laboratorio y en humanos. Por otra parte tenemos al imiquimod, medicamento, cuyo principio activo se basa en la activación de células del sistema inmune (IFN-alfa en particular, así como TNF, IL-1, IL-6 e IL-8), mismas que ya se ha comprobado tienen un mejor efecto antitumoral, así mismo la absorción transuretral es mayor (ya que no se encuentran tantas capas de queratina), en relación al 5-FU.

INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

EVALUACION POSTRATAMIENTO

	IMIQUIMOD	5- FU	
CITOLOGIA POSITIVA AL MES DE Tx	0	9	NR= NO REGISTRADO
CITOLOGIA POSITIVA A 3 MESES DE Tx	1	6	
CITOLOGIA POSITIVA A 6 MESES DE Tx	0	NR	

TABLA I

INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

	UNTARIO	>1 TRATAMIENTO	ÍNDICE DE CURACION
COSTO DE Tx CON IMQUIMOD	1,340	0	100% A 6 MESES
COSTO DE Tx CON 5-FU	320	320	33.3% A 3 MESES
DIFERENCIA	1,020	320	

TABLA II

CONSLUSIONES:

1 - El virus del papiloma humano es una de las enfermedades de transmisión sexual que han venido cobrando mayor importancia en la actualidad y cuya frecuencia se incrementa con la promiscuidad sexual

2.- Los métodos de diagnósticos más utilizados en la actualidad (penoscopia, uretroscopía y citología exfoliativa más tinción de Papanicolaou) no son suficientemente adecuados para el diagnóstico preciso del padecimiento. Como observamos en el estudio, de 15 pacientes con citología positiva, solamente hubo correlación clínica en 4 pacientes (por exploración física) y de estos, solamente en 2 pacientes se observaron lesiones compatibles con la uretroscopia, por lo cual concluimos que la uretroscopia no es un método diagnóstico ni sensitivo ni específico para el diagnostico de infección por VPH.

3,- El estudio con citología exfoliativa más tinción con técnica de Papanicolaou es un examen subjetivo que en gran parte depende del criterio del patólogo, por lo cual se debieran realizar estudios de inmunohistoquímica y de PCR para hacer un diagnóstico más eficaz del problema.

4 -El tratamiento con imiquimod fue efectivo en la poblacion estudiada con la metodologia diagnóstica utilizada, teniendo 100% de efectividad al mes de tratamiento, 99% a los 3 meses de tratamiento (presentándose 1 recidiva en este tiempo) y 100% a los 6 meses de tratamiento.

5.- Los estudios de PCR se han reportado en un 46 a 50% de efectividad para el diagnóstico de VPH comparado con penoscopia, uretroscopia y citología exfoliativa (10 a 20 %, 10 a 20% y 14 a 33% de efectividad respectivamente)

6.- Por lo que proponemos que la metodología diagnóstica ideal para el diagnóstico del paciente con probable infección por virus del papiloma humano deba ser en base a lo siguiente.

a)- Interrogatorio dirigido.

b)- Exploración física.

c)- Citología exfoliativa.

d)- Estudios de inmunohistoquímica.

e)- Estudios con PCR de citología exfoliativa.

d)- Realización de estudios comparativos entre los métodos anteriormente mencionados para determinar especificidad y sensibilidad diagnóstica que incluya tipificación viral, para conocer cual es el tipo de virus del papiloma humano que con mayor frecuencia afecta a la población masculina mexicana.

REFERENCIAS

- 1 - Baefverstedt, B. Condyloma acuminata- past and present Acta dermatol Venerol ; 1967. 47. 376-38
- 2.-Bell B. Treatise on gonorrhoea virulenta and ives venerea. Edinburgh, 1793;1 421-441
- 3.-Oriol J'D, Almeida J'D. Demonstration of virus particles in human genital warts. Br J Vener. Dis. 46:37,1970.
- 4.-Strauss MJ., Shaw EW Buntig H. Meinick J:L: "Crystalline" virus -like particles from skin papillomas characterized by intranuclear inclusion bodies. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1949;72:46-50.
- 5.-Pfister W. : Papillomaviruses: general description,taxonomy and classification.In. The Papoviridae. Vol. 2, Salzman N:P,Howley P.M. (Eds.). Plenum Press, New York,1987, p.1.
- 6 -Sousa R., Dostani N., Yaniv M.: Control of papillomavirus gene expression. Biochimica Biophysica Acta 1032: 19, 1990.
- 7.-De Villiers E:M. Heterogeneity of Human Papillomavirus group J. Virol. 1989; 63 4898-903.

8 - Center of Disease Control and Prevention, Division of STD HIV prevention Annual report. Atlanta, GA Department of Health and Human Services, 1994 Morrison E A , Ho G Y., Vermund S H., Goldberg G L., Kadish A S., Kelley K F., Burk R D. Human papillomavirus infections and other risk factors for cervical neoplasia: a case control study. Int. J. Cancer 49 6, 1991.

9 -Eva Rylander., Leena Ruusuvaara., Marianne Wiksten Almstromer., Magnus Evander., Goran Wadell. The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. Obstet. Gynecol. 1994;83:735-7, Vol 83, No 5, Part 1, May 1994.

10.-Shania Behmard Sadeghi., Edmond W. Hsich., Stuart W. Gunn.. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults. Am.J. Obst. Gynecol., Vol.148., No.6., March 15, 1984.

11.-Anna-Barbara Moscicki., Joel M. Palefsky., John Gonzalez., Gary K.Schoolnik. The association between human papillomavirus deoxyribonucleic acid status and the results of cytologic rescreening test in young, sexually active women. Am. J. Obstet. Gynecol. Vol 165. No.1, July 1991.

12,-Jaime Martinez., Raymona Smith., Mychelle Farmer., James Resau., Lindsay Alger y cols. High prevalence of genital tract papillomavirus infection in female adolescents. Pediatrics Vol. 82, No.4.: October 1988.

ESTAS
TESTES
NO
DEBERE
SALIR
DE
LA
BIBLIOTECA

13.- Anna-Barbara Moscicki, Barbara Winkler , Charles E. Irwin, Jr , Julius Schachter

Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. *The Journal of Pediatrics*, Vol 115, No 3, september 1989

14.- Anna-Barbara Moscicki , Joel Palefsky, Gregory Smith, Stephen Siboshski, Gary Schoolnik. Variability of human papillomavirus DNA Test in Longitudinal Cohort of Young Women. *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 82, No.4, Part 1, October 1993

15.-Marcia L. Shew , J. Dennis Fortenberry , Pam Miles , Antonio J. Amortegui. Interval between menarche and first sexual intercourse, related to risk of human papillomavirus infection. *The Journal of Pediatrics*. Vol. 125, No. 4., October 1994.

16.-Farzin Pakarian, Jeremy Kaye, John Cason, Barbara Kell, Richard Jewers, Nawal W. Derias, Kankipati S. Raju, Jennifer M. Best.: Cancer associated human papillomaviruses: perinatal transmission and persistence. *Br.J. obst. and Gynecol.* Vol.101,p.514-517; June 1994.

17.-Laura T. Gutman, Marcia E. Herman-Giddens, William C. Phelps.: Transmission of Human genital papillomavirus Disease: Comparison of data from adults and children. *Pediatrics* Vol. 91, No.1 , January 1993

18.-Obalek S , Jablonska S., Favre M., Walczak L , Orth G : Condylomata Acuminata in Children. Frequent association with Human papillomaviruses responsible for cutaneous warts. *J. Am. acta Dermatol.* 1990;23:205-213.

19.-Rock B , Nagashfar Z., Barnett N, Buscema J , Woodruff J D , Shah K. Genital tract papillomavirus in children. *Arch. Dermatol.*, 1986, 122:1129-1132

20 -Tang CK , Shermeta W DW , Wood C , Congenital condylomata acuminata. *Am J Obstet Gynecol.* 1978, 131 912-913

21 -Barret T J., Silbar J.D , McGinley J P : Genital Warts- a venereal disease. *JAMA* 154:333,1954.

22.-Oriel J D : Natural History of genital warts. *Br. J. Of Vener. Dis.* 47:1,1971.

23.- Tay S K , Jankins D , Maddox P., Campion M , Singer A : Subpopulations of Langerhans cells in cervical neoplasia. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 94 :10 1987.

24.- Meisels A., Fortin R : Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic Patterns. *Acta Cytol.* 20:205. 1976

Meisels A., Fortin R., Roy M. : Condylomatous lesions of the cervix II. Cytologic, colposcopic and histopatjhiologic study. *Acta Cytol.* 21 : 379,1977.

25.- Pilotti S., Rilke F., De Palo G., Della Torre G , Alasio L : Condylomata of the uterine cervix and Koilocytosis of cervical intraepithelial neoplasia. *J. Clin Pathol.*, 34:532, 1981.

- 26.- Della Torre G., Pilotti S., Rilke F., De Palo G., Rilke F.: Viral particles in cervical condylomatous lesions. *Tumori* 64: 549, 1978
- 27.-Koronek R., Stefanon B., Pilotti S., Bandieramonte G., Rilke F., De Palo G.: Genital human papillomavirus infection in males. A clinico-pathologic study. *Tumori* 77:76, 1991
- 28.-Levine R.R., Crum C.P., Herman E., Silvers D., Ferenczy A., Richart R.M.: Cervical papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia. A study of male sexual partners. *Obstet. Gynecol.* 64:16, 1984.
- 29.-Sand P.K., Bowen I.W., Blichke S.U., Ostergard D.R.: Evaluation of male consorts of women with genital human papillomavirus infection. *Obstet. Gynecol.* 68: 679,1986.
- 30.-Sedlacek T.V., Cunnane M., Carpiello V.: Colposcopy in the diagnosis of penile condyloma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 154:494, 1986.
- 31.-Miller E.: The metabolism and pharmacology of 5-fluorouracil. *J Surg. Oncol.* 1971; 3:309-315.
- 32.-Hursthouse M.: A controlled trial on the use of topical 5-fluorouracil on viral warts. *J. Dermatol.* 1975; 92: 93-96.
- 33.-Dretler S., Klein L.: The eradication of intraurethral condyloma acuminata with 5 percent 5-fluorouracil cream. *J. Urol.* 1975; 113:195-198.

34.-Data on Files 3M Pharmaceuticals.

35.-Sidky YA., Borden EC., Weeks CE., Reiter MJ., Hatcher JF., Bryan GT. Inhibition of murine tumor growth by an interferon inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res.* 1992,52:3528-3533.

36.-Miller R, Birmachu W., Gerster J., Et al. Imiquimod. Cytokine induction and antiviral activity. *Int. Antiviral News.* 1995,3: 111-113.

37.-Reichman RC., Oaks D., Bonnez W., Et al: treatment of condylomata acuminatum with three different interferons, administered intralesionally: A double-blind Placebo-Controlled Trial. *Ann. Intern. Med.* 1988; 108:675-679.

38.-Testerman TL., Gerster JF., Imbertson LM., Et al.: Cytokine induction by the immunomodulators Imiquimod Ad S27609. *J. Leukoc. Biol.* 1995,58: 365-372.

39.-De Palo G. : *Colposcopia y patologia del tracto genital inferior* 2ª. Ed.1997; Edit. Panamericana,

40.-Caterina Dianzani, Mauro Bucci, Alessandra Pierangeli, Stefano Calvieri, Anna Martha Degener.; Association of human papillomavirus Type 11 with carcinoma of the penis. *Urology* 51:1046-1048; 1998.