



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO EXCISIONAL VS TRATAMIENTO EXCISIONAL MAS
IMIQUIMOD PARA PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA DE CONDILOMATOSIS VULVAR

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. ADRIAN GUERRERO CRUZ

ASESOR:

DR. ANTONIO GUTIÉRREZ RAMÍREZ

ASESOR METODOLÓGICO

CIUDAD DE MÉXICO 2018





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jaime Mellado Abrego
Jefe de la Unidad de Enseñanza e Investigación
Hospital Juárez de México

Dr. Víctor Manuel Flores Méndez
Jefe de Posgrado
Hospital Juárez de México

Dr. Juan Jiménez Huerta
Titular del curso de posgrado Ginecología y Obstetricia
Hospital Juárez de México

Dr. Antonio Gutiérrez Ramírez
Jefe de servicio de Ginecología
Hospital Juárez de México
Asesor metodológico

Estudio aprobado por el Comité de ética e investigación del hospital Juárez de México
con el registro

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por ser el pilar de mi formación académica y humana, que, aunque a distancia, siempre estuvo presente para brindarme apoyo en todo momento. Por ser una mujer maravillosa, fuerte y representar a mi hermosa familia.

A mi padre y hermanos por ser mi motivación para lograr otro objetivo en mi vida profesional. Gracias por la unión que mantienen y por ser parte de mi inspiración.

A mis compañeros y amigos, que sin su apoyo habría sido difícil alcanzar mi sueño como especialista, gracias por los momentos difíciles y de felicidad compartidos, por su confianza y tolerancia ante situaciones complicadas. Gracias.

A mis maestros por enseñarme de la profesión como de la vida e impulsarme a salir adelante cada día. Por las enseñanzas otorgadas, por los conocimientos y destrezas transmitidos, por las palabras de impulso que me sirvieron para afrontar obstáculos y, saber que para llegar a la cima es difícil pero no imposible.

A mi asesor de tesis y demás profesores que orientaron con paciencia y entereza la realización y culminación de este trabajo. Gracias.

Contenido

	Página
1. Marco teórico	1
1.1. Etiología	1
1.2. Transmisión	1
1.3. Epidemiología	2
1.4. Factores de riesgo	2
1.5. Manifestaciones clínicas	3
1.6. Histopatología	3
1.7. Diagnóstico	3
1.8. Diagnóstico diferencial	4
1.9. Tratamiento	5
2. Justificación	14
3. Objetivos	15
4. Hipótesis	15
5. Metodología	15
5.1. Diseño de la investigación	15
5.2. Definición de la población	15
5.2.1. Criterios de inclusión	15
5.2.2. Criterios de exclusión	15
5.2.3. Criterios de eliminación	15
5.3. Definición de variables	16
5.4. Técnicas e instrumentos de	16
recolección de la información	
5.5. Análisis e interpretación de	17
resultados	
5.6. Recursos	17
5.7. Aspectos éticos	17
5.8. Aspectos de bioseguridad	17
6. Resultados	18
7. Discusión	31
8. Conclusiones	32
9. Bibliografía	33
10. Anexos	36
Carta de consentimiento informado	36

1. MARCO TEÓRICO

CONDILOMATOSIS GENITAL

Las verrugas vulvares y vaginales son una de las manifestaciones clínicas de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Aproximadamente el 90 por ciento de las verrugas anogenitales están asociadas con los tipos de VPH 6 y / u 11, que tienen un bajo potencial oncogénico. Se pueden identificar tipos de VPH adicionales (incluidos los tipos de alto riesgo oncogénico), pero generalmente como coinfecciones con VPH 6 u 11.¹

Para la mayoría de los pacientes, la presencia de verrugas genitales es preocupante debido a su apariencia estética, asociación con una enfermedad de transmisión sexual, síntomas molestos, ausencia de curación y estigma social. Aunque el tratamiento puede erradicar las verrugas, la recurrencia de la enfermedad es común y ocurre en un 20 a 30 por ciento de los pacientes en general.²

1.1. Etiología

El virus del papiloma humano (VPH) es un grupo de virus de ADN de doble hebra no envueltos pertenecientes a la familia Papillomaviridae. Los investigadores han identificado más de 200 tipos de VPH, más de 40 de los cuales pueden transmitirse a través del contacto sexual e infectar la región anogenital.³

Los tipos de VPH se dividen en tipos de riesgo bajo y alto riesgo basados en el riesgo asociado de cáncer. Los tipos de riesgo bajo HPV 6 y/o HPV 11 se detectan en alrededor del 90 por ciento de las verrugas anogenitales, aunque la coinfección con otros tipos de VPH de bajo riesgo o alto riesgo es común.⁴

1.2. Transmisión

El virus del papiloma humano (VPH) se transmite a través de la piel o mucosa infectada. El virus invade las células de la capa basal epidérmica a través de microabrasiones. La infección anogenital por VPH se adquiere casi siempre a través del contacto sexual. Las verrugas no son necesarias para la transmisión, pero son altamente infecciosas debido a su alta carga viral.

Una vez adquirida, la infección por el VPH puede entrar en una fase latente sin signos ni síntomas. En los pacientes que desarrollan condiloma acuminado, el período de incubación habitual es de tres semanas a ocho meses.

El riesgo de desarrollar condiloma acuminado después de la infección por HPV-6 o VPH-11 parece ser alto.⁵

1.3. Epidemiología

La infección por virus de papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más común en el mundo. Al menos el 75 por ciento de los adultos sexualmente activos en los Estados Unidos han sido infectados con al menos un tipo de Virus de Papiloma Humano en algún momento. La tasa de prevalencia estimada de la infección anogenital del VPH en la población adulta de los Estados Unidos es del 10 al 20 por ciento entre los individuos no vacunados.⁶

El condiloma acuminado es relativamente común. Una revisión sistemática de los estudios internacionales que informan la incidencia y la prevalencia en adultos, encontró tasas de incidencia anual que van de 160 a 289 por 100.000 personas. Las tasas de prevalencia reportadas basadas en revisiones de bases de datos administrativas o informes médicos y reportes de posibles médicos variaron de 0,13 a 0,56 por ciento, y las tasas de prevalencia reportadas basadas en exámenes genitales variaron de 0,2 a 5,1 por ciento. El condiloma acuminado es más común en los adultos jóvenes.⁷

De acuerdo a estadísticas de nuestro país la frecuencia por edad se define de la siguiente manera: 15 – 19 años: 44%, 20 – 24 años: 42%, 25 – 29 años: 34%, y un 10% después de los 40 años.

La recurrencia de la enfermedad se presenta hasta en el 60% de los pacientes inmunocomprometidos y en el 27% de los pacientes sanos.

1.4. Factores de riesgo

La actividad sexual es el principal factor de riesgo para la infección anogenital del virus del papiloma humano. La inmunosupresión se asocia con el desarrollo de mayor y más resistente al tratamiento, mayores tasas de recurrencia, y la transformación maligna de verrugas anogenitales. Como ejemplos, condiloma en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), recibiendo terapia inmunosupresora, o con diabetes puede ser difícil de tratar. Fumar se ha asociado con mayor riesgo, el riesgo aumenta a medida que aumenta el número de cigarrillos fumados por día y el número de paquetes-año.

Los pacientes inmunocomprometidos pueden obtener una baja respuesta y una alta recurrencia. Después de un tratamiento exitoso, la residiva de lesiones acuminadas puede presentarse en uno de tres paciente.⁹

Entre otros factores de riesgo para la infección por Virus del Papiloma Humano son: mujeres con historia de enfermedad cervical o neoplasia, hombres y mujeres con mas de 10 parejas sexuales, pacientes con antecedentes de verrugas genitales o enfermedades de transmisión sexual, tabaquismo y radioterapia.⁸

1.5. Manifestaciones clínicas

Las verrugas anogenitales externas se encuentran típicamente en la vulva, el pene, la ingle, el perine, la piel perianal y/o la piel suprapúbica. Las verrugas pueden ser simples o múltiples, planas, en forma de cúpula, en forma de coliflor, filiformes, fúngicas, pedunculadas, cerebriformes, similares a placas, lisas, verrugosas o lobuladas. El color varía; las verrugas pueden ser blancas, de color piel, eritematosas (rosadas o rojas), violáceas, marrones o hiperpigmentadas. Las verrugas anogenitales suelen ser suaves a la palpación y pueden oscilar entre 1 mm y más de varios centímetros de diámetro. Las verrugas son típicamente asintomáticas, pero pueden ser pruriginosas. Las verrugas anogenitales externas pueden ir acompañadas de la participación del cuello del útero o la uretra. La condilomatosis extensa puede causar una desfiguración marcada del área anogenital y puede interferir con la defecación. Verrugas uretrales pueden dar lugar a sangrado uretral (incluyendo sangrado durante el coito) y, en casos raros, obstrucción urinaria.¹⁰

Curso clínico - Después de la aparición inicial, las verrugas anogenitales pueden aumentar en número y tamaño o regresar espontáneamente. Se estima que aproximadamente un tercio de las verrugas anogenitales regresan sin tratamiento dentro de los cuatro meses. La infección por el virus del papiloma humano (HPV) puede persistir a pesar de la resolución de las verrugas visibles y puede dar lugar a la recurrencia de la verruga. Las tasas de recurrencia no están bien definidas. La irritación mecánica, la herida, la inmunosupresión, la inflamación y otras influencias extracelulares afectan el número de copias virales en las células infectadas latentemente y pueden predisponer a la reaparición.^{11, 12}

Asociación con malignidad - Aunque el virus del papiloma humano 6 y 11, los tipos de VPH de bajo riesgo, son responsables de la mayoría de los casos, es común la coinfección con genotipos de VPH de alto riesgo relacionados con cánceres anogenital y cuello. La degeneración maligna de las verrugas anogenitales puede ocurrir pero es rara. La transformación maligna es más probable que ocurra en pacientes inmunosuprimidos.¹³

1.6. Histopatología

Las principales características histológicas del condiloma acuminado evidente con tinción hematoxilina-eosina son papilomatosis, coilocitosis (múltiples células vacuoladas con agrandamiento, los núcleos irregulares), y la distensión vascular. También pueden estar presentes gránulos de queratohialina gruesos. Las verrugas anogenitales planas muestran acantosis en la capa espinal epidérmica.^{14,15}

1.7. Diagnóstico

En la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza basándose en el examen físico. El examen con una luz brillante es útil.

Examen físico - Los hallazgos que sugieren son pápulas o placas blandas, lisas o papilares, únicas o múltiples, limitadas al área anogenital. Algunos rasgos que pueden sugerir otros trastornos incluyen pápulas umbilicadas (molluscum contagiosum), tapones queratóticos e hiperpigmentación (queratosis seborreica), color amarillento (manchas Fordyce), superficie húmeda (condiloma lata de la sífilis) y ulceración (otra infección o malignidad).¹⁶

Los pacientes pueden tener infección simultánea del área genital y la piel perianal. Por lo tanto, todas las áreas de predilección (vulva, pene, perineo, piel perianal, monte, pubis, y pliegues crurales) debe ser examinado.

Biopsia - Si hay incertidumbre sobre el diagnóstico, se debe realizar una biopsia. Un procedimiento de afeitado para eliminar una verruga sospechada o muestrear una verruga sospechosa grande es generalmente suficiente.¹⁷

Además, una biopsia para confirmar el diagnóstico y descartar malignidad es beneficiosa para la condilomatosis que parece refractaria al tratamiento, especialmente en pacientes inmunosuprimidos. Otras indicaciones para la biopsia incluyen características atípicas (por ejemplo, endurecimiento, fijación a estructuras subyacentes, sangrado, pigmentación atípica o ulceración).¹⁸

1.8. Diagnóstico diferencial

En general, un examen físico cuidadoso puede distinguir condiloma acuminado de otros trastornos. En casos donde el diagnóstico es incierto, una biopsia es útil para confirmar el diagnóstico. El diagnóstico diferencial incluye afecciones cutáneas papulares benignas comunes, como queratosis seborreica, acrochordon, pápulas perladas del pene y manchas de Fordyce. Además, las enfermedades de transmisión sexual como el molusco contagioso, que típicamente se manifiesta como pequeñas pápulas umbilicadas y el condiloma latum de sífilis, que típicamente se manifiestan como pápulas o placas húmedas o grisáceas húmedas. Introduzca el diagnóstico diferencial. También se pueden incluir condiciones inflamatorias, tales como liquen nitidus y lesiones papulo escamosas de liquen plano. Los trastornos pre-malignos y malignos, como la papulosis intestinal y el condiloma acuminado gigante (tumor de Buschke-Löwenstein) pueden entrar en el diagnóstico diferencial. La papulosis bowenoide es una displasia epidérmica focal premaligna que suele manifestarse como múltiples pápulas de color rojo a marrón en los genitales y es más frecuentemente asociada con el virus del papiloma humano (VPH) 16. El condiloma acuminatum gigante es una forma rara de bajo grado de carcinoma de células escamosas asociada con VPH 6 y 11 que más comúnmente se manifiesta en el glande del pene, el prepucio y las regiones perianales. El condiloma acuminatum gigante puede manifestarse en grandes formas de coliflor y puede formar fístulas y / o abscesos con invasión neoplásica local.¹⁹

1.9. Tratamiento

Se debe dar a los pacientes una explicación de su enfermedad e información sobre las indicaciones para el tratamiento, las opciones de tratamiento y el pronóstico. La mayoría de las mujeres desean saber cómo y cuándo adquirieron la enfermedad. Les decimos que el virus del papiloma humano genital (VPH) se transmite por contacto físico directo durante las relaciones sexuales. Es posible que hayan adquirido la infección años antes del diagnóstico, ya que el período de incubación puede durar meses y su primer reconocimiento de una lesión puede representar una recaída en lugar de un primer episodio. Por lo tanto, un nuevo diagnóstico de verrugas genitales no significa que el paciente o su pareja esté teniendo relaciones sexuales fuera de la relación. También les informamos que los condones brindan cierta protección contra la transmisión del VPH, pero el contacto con las lesiones genitales no cubiertas por el condón puede provocar una infección.

También se informa a los pacientes que el VPH está tan diseminado que la mayoría de los hombres y las mujeres habrán adquirido una infección por VPH durante su vida, pero desconocen la infección porque generalmente es asintomática. Adquirir inmunidad a un tipo de VPH no asegura la inmunidad contra otros tipos, por lo que puede producirse una reinfección.²⁰

Indicaciones para el tratamiento - La principal indicación para el tratamiento de las verrugas vulvovaginales es el alivio de los síntomas molestos (prurito, sangrado, ardor, sensibilidad, secreción vaginal, dolor, obstrucción de la vagina, dispareunia) o socorro psicológico. Las verrugas no plantean riesgos serios para la salud o la fertilidad; por lo tanto, algunos pacientes sintomáticos pueden elegir razonablemente el manejo expectante para ver si las verrugas se resuelven espontáneamente.²¹

No hay indicación médica para el tratamiento de las verrugas asintomáticas observadas incidentalmente en el examen físico, pero los pacientes deben ser conscientes de la presencia de estas lesiones. No hay razón para creer que el tratamiento de las verrugas vulvovaginales reducirá el riesgo futuro de cáncer de una mujer. Del mismo modo, el tratamiento no debe llevarse a cabo para proteger los contactos sexuales ya que no hay pruebas de que la erradicación de las verrugas elimina la infecciosidad.^{22,23}

Visión general del tratamiento y pronóstico - Los pacientes deben ser informados de que a menudo es necesario un tratamiento prolongado con un seguimiento frecuente. También deben entender que las terapias médicas y quirúrgicas conducen a la eliminación de las verrugas en 35 a 100 por ciento de los pacientes en 3 a 16 semanas, pero no necesariamente erradicar todas las células infectadas por el VPH. Debido a que clínicamente e histológicamente latente HPV puede existir más allá del área de tratamiento, la posibilidad de recurrencia clínica o la transmisión de VPH a las parejas sexuales permanece. La probabilidad de recurrencia es variable dependiendo de la condición médica del paciente, del estado inmunológico y de la extensión de la

enfermedad, pero entre el 20 y el 30 por ciento de los pacientes presentan recidiva (nuevas lesiones en sitios previamente tratados o nuevos) en pocos meses. Sin embargo, la mayoría de las infecciones por VPH asociadas con las verrugas genitales en pacientes inmunocompetentes se eliminan en un plazo de dos años.²⁴

Las opciones médicas y quirúrgicas están disponibles para el tratamiento. Los estudios de efectividad del tratamiento muestran resultados muy variables, posiblemente reflejando las variaciones en la duración del seguimiento, la dosis de fármaco, los criterios de éxito, la gravedad de la enfermedad, la población de pacientes y los tipos de VPH. No existe evidencia de alta calidad de que cualquier tratamiento sea significativamente superior a otro o apropiado para todos los pacientes y todo tipo de verrugas; por lo tanto, la elección del tratamiento se basa en la ubicación, número y tamaño de las verrugas; características del paciente (por ejemplo, embarazo, capacidad para cumplir con la terapia, inmunocompromiso); disponibilidad de recursos y experiencia clínica; y las preferencias del paciente después de considerar los efectos secundarios, costo y conveniencia. Las terapias médicas generalmente se prueban primero; si el paciente no ha respondido a la terapia médica inicial después de 3 semanas o no ha ocurrido la depuración completa de 6 a 12 semanas, se puede administrar una terapia médica diferente. La terapia quirúrgica es típicamente reservada para pacientes con lesiones extensas y/o voluminosas y aquellos que no han respondido adecuadamente a la terapia médica. La cirugía resulta en altas tasas de depuración inicial (90 a 100 por ciento), pero las tasas de recurrencia son similares a las de la terapia médica.^{25,26}

Efectos secundarios y complicaciones del tratamiento - Todas las terapias se asocian con molestias localizadas, incluyendo picazón, ardor, erosiones y dolor, ya que el epitelio se interrumpe. Las complicaciones resultantes del tratamiento incluyen hipo o hiperpigmentación, cicatrización y dolor vulvar crónico. La hipopigmentación es más común en áreas donde las verrugas fueron extirpadas quirúrgicamente, pero también se ha descrito después del tratamiento con imiquimod. La cicatrización es más común después de procedimientos quirúrgicos que destruyen el tejido subdérmico.²⁵

Evaluación del pretratamiento - La determinación del tipo de verrugas del virus del papiloma humano (VPH) es innecesaria ya que esta información no afecta el manejo clínico.

Indicaciones para la biopsia de pretratamiento - La biopsia para descartar la neoplasia intraepitelial subyacente o el cáncer no es obligatoria antes de iniciar el tratamiento, pero se recomienda cuando:

- ✚ El diagnóstico es incierto. Epidemiología, patogénesis, características clínicas y diagnóstico.
- ✚ La lesión tiene rasgos sospechosos, como fijación (infiltración de la dermis), pigmentación irregular e inusual (rojo, azul, negro, marrón), induración, sangrado, ulceración, repentino crecimiento reciente, plano.

- ✚ El paciente es postmenopáusico o inmunocomprometido.
- ✚ La lesión es refractaria a la terapia médica.
- ✚ La biopsia debe obtenerse del área más anormal e incluir el borde de la base de la lesión y el tejido adyacente.

Opciones de tratamiento

TERAPIA MÉDICA - Existen dos categorías generales de terapia médica: las que destruyen directamente el tejido verrugoso (terapias cito-destructivas) y las que funcionan a través del sistema inmune del paciente para eliminar la verruga (terapias inmunomediadas). Algunos de estos métodos sólo pueden aplicarse en el consultorio del médico, mientras que otros pueden ser autoadministrados por el paciente en casa. ²⁷

Todas las terapias médicas son más útiles para pacientes con enfermedad limitada (por ejemplo, ≤5 pequeñas verrugas). Algunos puntos clave con respecto a la terapia médica:

- ✚ Podofilotoxina (podofilox), imiquimod, sinecatequinas e interferón tópico pueden ser autoadministrados. ³¹
- ✚ Cualquiera de las terapias médicas discutidas a continuación puede usarse para tratar las verrugas vulvares, pero las verrugas vaginales sólo pueden tratarse con ácido tricloroacético (TCA), ácido bicloroacético (BCA) e interferones. ³⁰
- ✚ El ácido tricloroacético no tiene absorción sistémica y no tiene efectos fetales conocidos; por lo tanto, es el tratamiento preferido para las mujeres embarazadas. ²⁹
- ✚ En general, si el paciente no ha respondido a la terapia inicial después de unas 3 semanas o si no ha ocurrido un aclaramiento completo de 6 a 12 semanas, es apropiado cambiar a un tratamiento diferente. ²⁸

Terapias citodestructivas

Podofilotoxina (podofilox) y resina podophyllum (podofilina) - Ambos fármacos se evitan durante el embarazo.

- ✚ Podofilotoxina (podofilox) - contiene el compuesto biológicamente activo de la resina podophyllum. Utilizando un hisopo de algodón, el paciente aplica un 0,5 por ciento de gel o solución a las verrugas genitales externas dos veces al día durante tres días consecutivos. No más de 0,5 ml de podofilox deben aplicarse en un día. Luego retiene el tratamiento durante cuatro días y repite este ciclo semanalmente hasta cuatro veces. Las áreas grandes (10 cm² o más) no deben ser tratadas en una sola aplicación porque es probable que el dolor se convierta en necrótico. ³¹

- ✚ Podophyllum resina - es una planta de resina que bloquea la división celular en metafase y conduce a la muerte celular. El clínico aplica una solución del 25 por ciento directamente a las verrugas con un hisopo de algodón (o dispositivo similar). No se debe aplicar más de 0,5 mL durante cada sesión de tratamiento y grandes áreas (10 cm² o más) no deben tratarse en una sola aplicación debido a un dolor potencial cuando el área se vuelve necrótica. El área debe secarse al aire antes de que el paciente se vista.

En contraste con la podofilotoxina, se ha documentado la absorción sistémica y la toxicidad. Se debe usar una solución más débil (10 por ciento) cuando se tratan las grandes verrugas para minimizar la absorción sistémica total, y se debe evitar la aplicación de lesiones / heridas abiertas.

Instruimos al paciente a lavar el área de una a cuatro horas después de la aplicación del medicamento, de lo contrario la irritación de la piel excesiva y la absorción sistémica puede ocurrir. El tratamiento se repite semanalmente durante cuatro a seis semanas, o hasta que las lesiones han desaparecido. Los efectos adversos van desde irritación leve de la piel hasta ulceración y dolor, dependiendo de la concentración usada y del tiempo que queda en la piel.³¹

Ácido tricloroacético y ácido bicloroacético - Tanto el TCA como el BCA son ácidos cáusticos que destruyen el tejido verrugoso a través de la coagulación química de las proteínas tisulares. El ATC se utiliza con mayor frecuencia y debe ser aplicado por un proveedor de atención médica. Se puede utilizar en la vulva y la vagina, y durante el embarazo.

Una solución de 80 a 90 por ciento de TCA se aplica con moderación al tejido de la verruga con un hisopo de algodón; La verruga se vuelve blanca cuando la solución se seca. La aplicación de un ungüento o gel (como el petróleo o la jalea de lidocaína) al tejido normal que rodea la verruga puede ayudar a prevenir la propagación del ácido a áreas no afectadas. La aplicación excesiva de 80 a 90 por ciento de TCA puede causar quemaduras químicas extensas de la vagina, la vulva y el tejido sano adyacente. Si se aplica un exceso de TCA, se puede neutralizar lavando con jabón o solución de bicarbonato de sodio. Repetida aplicación semanal se requiere de cuatro a seis semanas, o hasta que las lesiones se han despejado. El único ensayo que evaluó el uso de TCA en las mujeres informó una tasa de aprobación del 70 por ciento. Las lesiones grandes y gruesas pueden no responder porque el ácido no puede penetrar toda la lesión.³⁰

El 5-fluorouracilo - es un antimetabolito de pirimidina que interfiere con la síntesis de ADN al bloquear la metilación del ácido desoxiurídílico, lo que conduce a la muerte celular.

En los Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado ninguna formulación de 5-FU para el tratamiento de las verrugas anogenitales y su uso está contraindicado en el embarazo. Una desventaja de la 5-FU tópica es que a menudo

es poco tolerado debido a la quema, dolor, inflamación, edema o úlceras dolorosas. Por estas razones, el 5-FU tópico tiene un papel limitado en la terapia primaria de las verrugas vulvares o vaginales.

Alternativamente, una fina capa de crema de 1 o 5 por ciento se ha aplicado a las lesiones vulvares o vaginales para causar una descamación química. Se han sugerido varios protocolos de dosificación, que van desde la aplicación de dos veces al día hasta una vez por semana durante varias semanas. La crema de óxido de zinc o vaselina puede aplicarse a áreas no afectadas como una barrera para ayudar a proteger contra la ulceración.³²

Terapias inmunomediadas

Tanto el imiquimod como el interferón inician una respuesta inmune local en el sitio de la verruga que en última instancia puede eliminar las lesiones. El imiquimod y el interferón tópico pueden ser autoadministrados; el interferón inyectable se administra en el consultorio. La experiencia con estos agentes es más limitada que para otras terapias médicas.

Imiquimod - es un agonista del receptor tipo 7, que actúa como un modificador positivo de la respuesta inmune, y estimula la inducción local de las citoquinas. El tratamiento tópico de las verrugas aumenta la producción local de interferón y reduce la carga del virus del papiloma humano.

Dos formulaciones están disponibles, Aldara (5 por ciento de imiquimod) y Zyclara (3,75 por ciento de imiquimod), para el tratamiento de las verrugas genitales externas, pero los fabricantes recomiendan contra la administración vaginal. No hay suficiente información sobre la seguridad de imiquimod en el embarazo; estudios en animales sugieren que esta terapia es de bajo riesgo, pero el uso de imiquimod en el embarazo debe evitarse hasta que se disponga de más datos.

La elección entre las dos formulaciones debe hacerse basándose en la preferencia, el costo y la conveniencia del paciente. No hay datos comparativos disponibles entre los dos regímenes de dosificación.³³

Se recomienda lavar las manos antes y después de la aplicación de crema. El paciente aplica la crema de imiquimod directamente al tejido verrugoso seco y limpio a la hora de acostarse, frotándolo hasta que la crema ya no sea visible; esta área se lava con jabón suave y agua 6 a 10 horas más tarde. El contacto sexual debe evitarse mientras la crema esté sobre la piel. La crema puede debilitar condones y diafragmas.

Aldara se aplica tres días a la semana, durante un máximo de 16 semanas. Zyclara se aplica diariamente durante un máximo de 8 semanas. Debe ocurrir una reacción inflamatoria

local leve (eritema, induración, ulceración / erosión, picazón, ardor, vesículas), lo cual es una señal de que el fármaco está funcionando. En general, no es tan grave que impida un tratamiento posterior. Si ocurre una inflamación severa, el uso del fármaco debe detenerse hasta que la inflamación desaparezca y entonces se pueda reiniciar a una frecuencia más baja.

40-50 por ciento de las mujeres tendrán una depuración completa de las verrugas y la mayoría del resto tendrá autorización parcial, pero hasta un 30 por ciento experimentará una recurrencia en 6 a 12 semanas.³⁴

El uso de imiquimod, interferón e inmunoterapia se complementa para evitar cuadros de recurrencia. se recomienda combinar los tratamientos y dar seguimiento a los pacientes, sobre todo durante los primeros tres meses, siendo el periodo de mayor recurrencia.⁴⁰

Interferones - Los interferones tienen efectos antivirales, antiproliferativos e inmunoestimulantes, lo que los convierte en un agente ideal para el tratamiento de las verrugas anogenitales. El interferón-alfa y la beta se han administrado como terapia sistémica (inyección intramuscular), tópicamente, y como una inyección subcutánea intralesional. Los ensayos aleatorios controlados con placebo generalmente han encontrado que la terapia intralesional es más eficaz, mientras que la evidencia de la eficacia de la terapia sistémica y tópica ha sido inconsistente.

La inyección intralesional de 0,5 a 1,5 mili-unidades internacionales se administra dos o tres veces por semana durante un máximo de nueve semanas. Se recomienda la anestesia

local. Los pacientes que reciben interferones por cualquier vía comúnmente experimentan síntomas similares a la gripe, fatiga, anorexia y dolor local.

Dada la frecuencia de los efectos secundarios molestos, las tasas variables de eficacia y la inconveniencia de la administración, no utilizamos interferón para el tratamiento primario de las verrugas anogenitales. El interferón puede usarse como terapia adyuvante para tratamientos quirúrgicos y cito-destructivos, especialmente en pacientes con lesiones refractarias.³⁵

Los interferones están contraindicados durante el embarazo.

TERAPIA QUIRÚRGICA

Las opciones de manejo quirúrgico consisten en procedimientos ablativos y de escisión. No rara vez, y especialmente en pacientes con enfermedad extensa o multifocal, se usan tanto las modalidades ablativa como la excisional. La elección del método debe depender mayormente de la disponibilidad de equipo y de la experiencia y preferencia personal del cirujano. Independientemente del método elegido, el cirujano debe mantener el control de

la profundidad de la destrucción tisular, ya que la destrucción profunda de lesiones vaginales teóricamente podría conducir a la formación de fístulas.

Una ventaja del manejo quirúrgico es que se necesitan menos visitas para el tratamiento en comparación con la terapia médica, aunque a veces son necesarios procedimientos repetidos, especialmente con la crioterapia. Una desventaja de las terapias ablativas es que la hipo- o hiperpigmentación persistente no es infrecuente. Una desventaja de todas las terapias quirúrgicas (ablativas o excisionales) es que generalmente requieren anestesia ya menudo necesitan ser realizadas en un quirófano; sin embargo, se pueden extirpar o extirpar pequeñas lesiones en el consultorio con sedación e infiltración local (por ejemplo, lidocaína 1 por ciento con o sin epinefrina) en algunos pacientes altamente motivados. Por último, la terapia quirúrgica puede resultar en cicatrices, especialmente cuando la capa subdérmica es destruida.

Se recomienda la biopsia para descartar la neoplasia intraepitelial subyacente o el cáncer antes del tratamiento quirúrgico de las lesiones que son refractarias a la terapia médica. Todas las opciones quirúrgicas se pueden utilizar en mujeres embarazadas y en la vulva y la vagina.

Crioablación - La crioablación con nitrógeno líquido o con óxido nitroso destruye el tejido verrugoso a través de la lisis celular. Aunque es un procedimiento de consultorio, la crioablación causa dolor durante la aplicación y la inflamación localizada variable después. Proporcionar anestesia local para el procedimiento es especialmente importante cuando el área sometida a crioterapia es extensa.

El nitrógeno líquido es más comúnmente usado y se aplica directamente a la lesión vulvar o vaginal con un hisopo de algodón o una pulverización fina. El tratamiento se aplica durante 30 a 60 segundos, hasta que una bola de hielo se forma y abarca la lesión y 1 a 2 mm de área circundante. Repetida aplicación semanal es necesario hasta que las lesiones han resuelto.

Los efectos secundarios / reacciones adversas incluyen irritación de la piel, edema, ampollas y ulceración. La hipopigmentación posterior al tratamiento es también relativamente común.³⁶

Ablación con láser - Los láseres producen energía luminosa, que es absorbida por el agua dentro de los tejidos verrugosos, provocando daños térmicos y la ablación resultante. Láser de dióxido de carbono es el tipo más comúnmente utilizado de láser para el tratamiento de las verrugas vulvares, pero requiere formación específica y equipo especializado.

La ablación con láser es la terapia preferida para lesiones extensas o multifocales. En tales casos, la extirpación quirúrgica es indeseable, ya que habría que eliminar grandes áreas de

piel vulvar. El láser también es útil para tratar las verrugas cervicales y vaginales cuando la extirpación quirúrgica es técnicamente difícil o no factible.

Un beneficio importante de usar el láser en lugar del cuchillo quirúrgico en la vulva es que el láser mantiene mejor la anatomía vulvar normal. Sin embargo, hasta el 28 por ciento de los pacientes desarrollan alguna formación de cicatrización después de la cirugía con láser.

Otros riesgos de la cirugía láser incluyen dolor e hipopigmentación. Rara vez, los pacientes pueden desarrollar dolor crónico y vulvodinia; los pacientes deben ser aconsejados sobre estos riesgos antes del tratamiento.

Las verrugas anogenitales son epiteliales en la localización; por lo tanto, la vaporización sólo debe llevarse hasta el nivel de la dermis superficial (papilar), y no más profundo. La formación de cicatrices puede ocurrir cuando el rayo láser penetra demasiado profundamente. Con el fin de identificar mejor los planos tisulares y lograr la profundidad adecuada de tratamiento, sugerimos que la guía colposcópica se utilizará durante el procedimiento con láser. Para los pacientes con enfermedad multifocal o refractaria, una combinación de técnicas suele ser eficaz.

El cirujano y el personal de la sala de operaciones deben usar máscaras de protección al realizar la ablación con láser, ya que el ADN del VPH se puede dispersar en la pluma láser.

Después del tratamiento con láser, el manejo del dolor y la atención cuidadosa a la higiene vulvar son cruciales. A los pacientes se les indica que tomen baños de asiento dos o tres veces al día durante la primera o las dos primeras semanas después del procedimiento. Se sugieren cremas o ungüentos antibacterianos para prevenir la infección superficial, así como para separar los pliegues vulvares y prevenir la aglutinación de los tejidos. Para la prevención de la aglutinación, se indica al paciente que separe suavemente los pliegues vulvares cada día durante la cicatrización.³⁷

Electrocauterio - El electrocauterio también puede usarse para la ablación de lesiones vulvares o vaginales. Una ventaja de este enfoque sobre la crioblación es que una sola sesión de tratamiento suele ser adecuada para eliminar las verrugas. Una desventaja es que el electrocauterio requiere la administración de anestesia y el uso de una sala de operaciones. Si está disponible, la ablación con láser es generalmente preferible a la electrocautería porque se asocia con menos sangrado y malestar después del procedimiento.

Aspiración ultrasónica - La técnica CUSA (Cavitron ultrasonic aspirator) utiliza ultrasonido para fragmentar y aspirar tejido verrugoso. Esto permite la eliminación del epitelio sin dañar el tejido subyacente. Al igual que con otras técnicas de ablación, la exclusión de neoplasia intraepitelial y malignidad es crítica antes del tratamiento por CUSA, ya que el espécimen patológico obtenido es superficial y fragmentado y, por lo tanto, puede ser insuficiente para excluir la invasión.³⁸

Excisión - Si se necesita tejido para el diagnóstico histológico, se puede realizar una biopsia excisional antes de un procedimiento ablativo, o se puede realizar un procedimiento de escisión. Típicamente, las lesiones exofíticas son excisadas tangencialmente o afeitadas al nivel de la piel normal usando tijeras o un cuchillo quirúrgico, y luego la base de la lesión es cauterizada. Para lesiones más grandes, a menudo se requiere una excisión local amplia. Las secuelas adversas de la terapia excisional incluyen dolor, dispareunia, formación de cicatrices e infección.³⁶

Para pacientes con enfermedad recurrente, el mismo tratamiento que dio como resultado la eliminación inicial de las verrugas se puede usar nuevamente y es probable que tenga éxito.

Enfermedad refractaria: para la enfermedad refractaria, sugerimos un abordaje quirúrgico o una combinación de interferón intralesional y TCA. Se debe realizar un procedimiento de escisión o una biopsia para excluir la neoplasia intraepitelial o el cáncer mediante examen histopatológico.

Varios ensayos han examinado varias combinaciones de terapias citodestructivas, terapias inmunológicas y terapias quirúrgicas para minimizar las tasas de recurrencia o mejorar las tasas de curación. Teóricamente, las terapias inmunomediadas pueden ayudar a reducir la carga viral, mientras que las terapias cito-destructivas y quirúrgicas pueden reducir y erradicar el tejido de la verruga. Sin embargo, los resultados de estos ensayos han sido discordantes.³⁹

2. JUSTIFICACIÓN

El condiloma acuminado es una neoformación epitelial benigna que puede afectar a cualquier persona, tanto infantes como adultos. Constituye una de las 5 entidades más frecuentes de la consulta dermatológica.

En el contexto del condiloma acuminado, la infección por virus de papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más común en el mundo, por lo tanto, la actividad sexual es el factor de riesgo más importante.

Durante las dos últimas décadas se han reportado oficialmente en México más de 100 000 muertes por cáncer cervical, y a partir del 2006 constituyó la segunda causa de muerte por tumores malignos en la mujer, después del cáncer de mama. Ocurre más frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos que en pacientes sanos. A pesar de la disminución significativa de la mortalidad por cáncer cervical, persiste, con mayor prevalencia en áreas rurales, representando así un problema de salud pública.

La calidad de vida en el aspecto psicosocial también se ve afectado, para la mayoría de los pacientes, la presencia de verrugas genitales es preocupante debido a su aspecto cosmético, asociación con una enfermedad de transmisión sexual, síntomas molestos, ausencia de cura y estigma social. Aunque el tratamiento puede erradicar las verrugas, la recurrencia de la enfermedad es común y ocurre en 20 a 30 por ciento de pacientes.

Conociendo el contexto teórico y científico de la enfermedad, la importancia del siguiente estudio es establecer pautas de tratamiento adecuado y en forma, favoreciendo una respuesta al tratamiento ofrecido que implique el menor número de complicaciones y recidivas posibles mediante estudio comparativo entre el tratamiento excisional y excisional e inmunomediado, con Imiquimod.

Por medio de la exploración física, del estado de las lesiones, número, tamaño y localización otorgar tratamiento quirúrgico y/o médico, logrando de esta forma, resultados comparativos entre uno y otro manejo para establecer la mejor opción de acuerdo a las características de cada lesión.

Por la relevancia que tiene la resolución de la enfermedad que compromete la salud física y mental del paciente, se presenta el siguiente estudio, que determinará, el beneficio de una y otra opción terapéutica de forma individual en cada paciente.

3. OBJETIVOS

- Determinar el grado de éxito del tratamiento para evitar recidivas con tratamiento excisional y/o tratamiento excisional e inmunomodulador (imiquimod) en condilomatosis vulvar.
- De acuerdo a características de las lesiones (numero de lesiones y tamaño) establecer la dependencia de alguna de las dos opciones terapéuticas y observar si tiene un beneficio mayor en la recurrencia de la patología.

4. HIPOTESIS

El manejo de la condilomatosis vulvar con tratamiento excisional e Imiquimod tiene mejor pronóstico para evitar recurrencia que por si solo el tratamiento excisional.

¿La elección de alguna de las dos formas de manejo, depende de las características específicas de las lesiones e interfiere con la recurrencia de la enfermedad?

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACION

Estudio experimental, analítico, prospectivo, longitudinal.

5.2. DEFINICION DE LA POBLACION

Se estudiaran pacientes de sexo femenino de 18 – 45 años de edad.

5.2.1. Criterios de inclusión:

- Paciente femenino de 18 – 45 años de edad.
- Paciente con diagnóstico clínico de condilomatosis vulvar.

5.2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas
- Pacientes con enfermedades crónico degenerativas
- Pacientes con enfermedades autoinmunes
- Pacientes infectadas con virus de inmunodeficiencia humana y hepatitis

5.2.3. Criterios de eliminación

- Pacientes que no acepten tratamiento indicado.
- Pacientes que no acudan a control y seguimiento.

Con base a la prevalencia media del 33% de recurrencia con una potencia del 80% y un nivel de significancia del 95% se calculó un tamaño de muestra de 49 pacientes por grupo, siendo un total de 108, con un 10% de perdida.

5.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tipo de variable: analítica nominal

Tratamiento excisional: resección del condiloma mediante incision tangencial, bien seca con tijera o bisturí, separando la base de la verruga de la capa superior de la dermis de la piel.

Unidad de medición: SI ó NO

Tratamiento excisional mas imiquimod: resección del condiloma mediante incision tangencial, bien seca con tijera o bisturí, separando la base de la verruga de la capa superior de la dermis de la piel y la aplicación de imiquimod crema al 5% tres veces a la semana por la noche con una duración de 10.

Unidad de medición: SI ó NO

Recurrencia: regresión de la enfermedad después del tratamiento quirúrgico y/o medico. Valorándose desde el segundo, cuarto y sexto mes postratamiento.

Unidad de medición: SI ó NO

Edad: periodo de tiempo que transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad.

Unidad de medición: años

Vulvovaginitis recurrente: síndrome caracterizado por uno o mas de los siguientes signos y síntomas: flujo, prurito, ardor, irritación, disuria, dispreunia y fetidez o mal olor vaginal; secundario a la presencia de microorganismos patógenos y que se presenta 4 o mas veces al año.

Unidad de medición: SI ó NO

5.4. TECNICAS, INSTRUMENTOS DE RECOLECCION DE LA INFORMACION.

- Historia clinica de paciente
- Notas de evolución
- Base de datos

Mediante el programa IBM SPSS se realiza el análisis de información mediante tablas cruzadas y de frecuencias con la prueba Chi cuadrado.

5.5. ANALISIS E INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS.

Las variables se describirán y se compararán para la interpretación de resultados, utilizando un método estadístico, llamado Chi cuadrada, que nos permite analizar este tipo de variables y tiene 4 aplicaciones principales:

1. Probar la supuesta independencia de dos variables cuantitativas de una población.
2. Hacer inferencias sobre más de dos proporciones de una población.
3. Hacer inferencia sobre la varianza de la población.
4. Realizar pruebas de bondad de ajuste para evaluar la credibilidad de los datos muestrales, vienen de una población cuyos elementos se ajustan a un tipo específico de distribución de probabilidad.

5.6. RECURSOS

Materiales:

Imiquimod: crema
Instrumental de cirugía menor.

Humanos:

Personal médico del servicio de displasias del Hospital Juárez de México.
Financieros: costo de la crema.

5.7. ASPECTOS ETICOS

Se otorga información a cada paciente de los objetivos, justificación de, estudio, así mismo el beneficio para su salud.

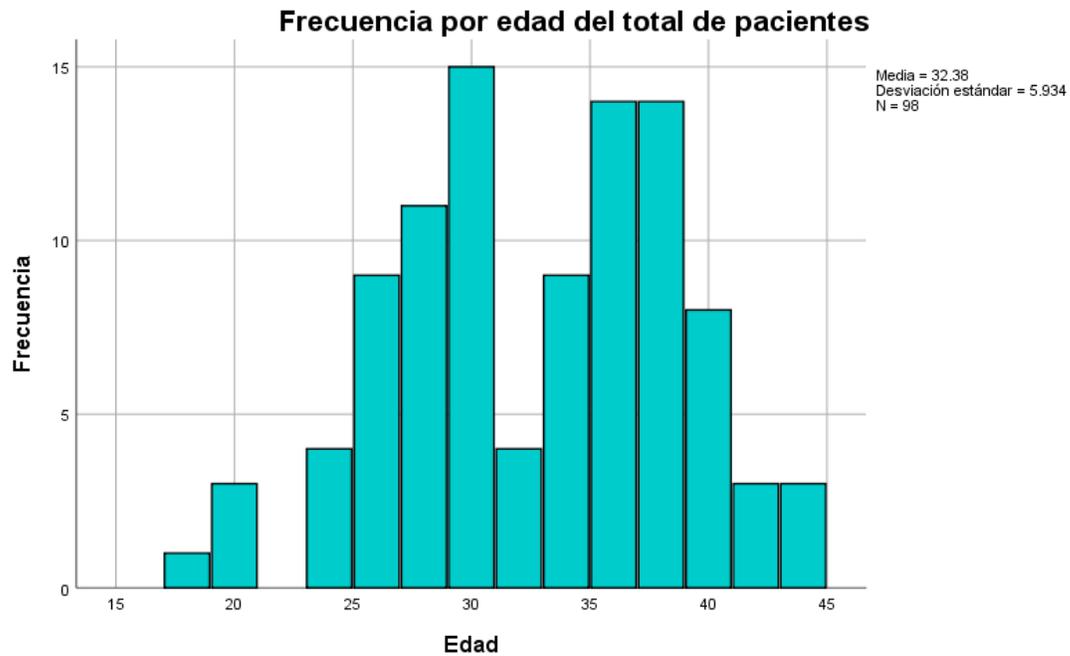
De la misma manera, con información clara, se otorga consentimiento informado ya debidamente elaborado para la aceptación del estudio en curso.

Se anexa el consentimiento informado que se otorga a cada una de las pacientes que aceptan entrar en estudio y otorgar tratamiento.

5.8. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

En base al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación se considera una investigación con riesgo mayor al mínimo.

6. RESULTADOS



Frecuencia por edad del total de pacientes

Edad		
N	Válido	98
	Perdidos	0
Media		32.38
Mediana		33.00
Moda		36 ^a
Suma		3173

Se estudiaron 98 pacientes de sexo femenino con diagnóstico de condilomatosis vulvar, con rango de edad entre 18 y 45 años.

Dividiéndose en dos grupos de 49 pacientes cada uno; el primer grupo recibió tratamiento excisional único y al segundo grupo se otorgó tratamiento excisional más aplicación de Imiquimod durante 10 semanas.

Como se muestra en la Figura 1, un total de 98 pacientes estudiadas, con una media de 32, mediana de 33 y moda de 36 años, con desviación estándar de 5.9.

Recurrencia del total de pacientes

■ Sin recurrencia
■ Con recurrencia



Del total de pacientes con diagnóstico de condilomatosis que se dio tratamiento excisional, independientemente si recibieron tratamiento con Imiquimod, en el 13.27% hubo recurrencia de la enfermedad a los 6 meses de valoración, que representan 13 de las 98 pacientes tratadas.

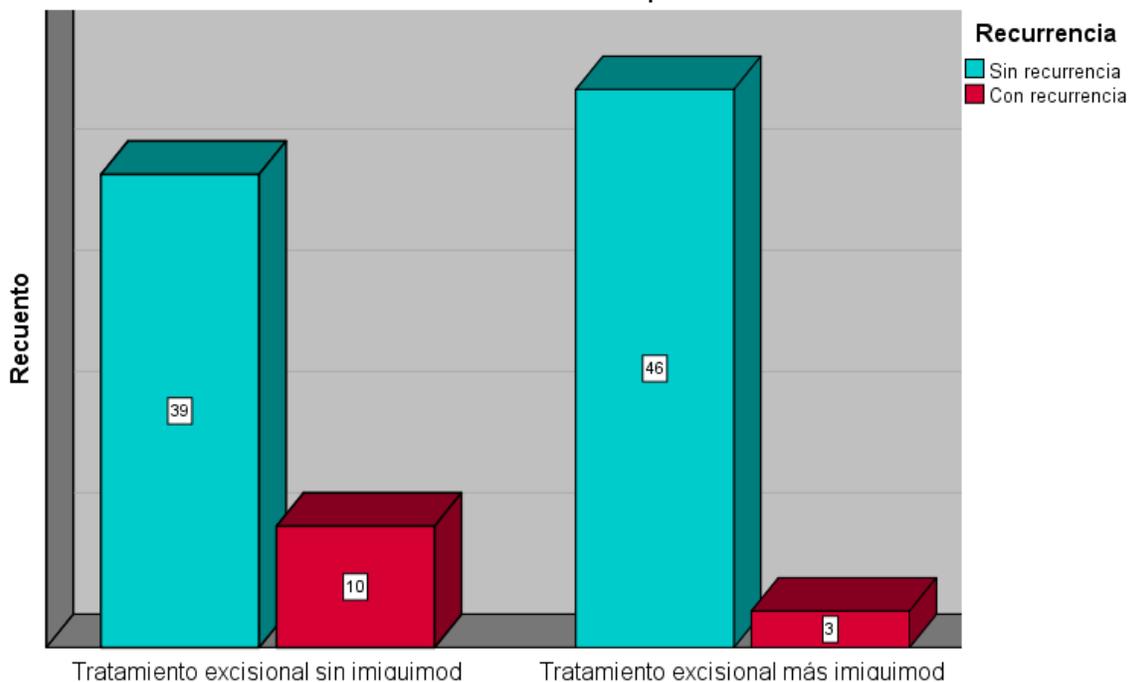
**Porcentaje de recurrencia de condilomatosis vulvar en pacientes con tratamiento excisional
Sin imiquimod y con imiquimod**

			Recurrencia		Total
			Sin recurrencia	Con recurrencia	
Imiquimod	Excisional sin imiquimod	Recuento	39	10	49
		% dentro de Imiquimod	79.6%	20.4%	100.0%
Imiquimod	Excisional con imiquimod	Recuento	46	3	49
		% dentro de Imiquimod	93.9%	6.1%	100.0%
Total	Recuento		85	13	98
	% dentro de Imiquimod		86.7%	13.3%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.346 ^a	1	.037		
Corrección de continuidad ^b	3.193	1	.074		
Razón de verosimilitud	4.554	1	.033		
Prueba exacta de Fisher				.071	.035
Asociación lineal por lineal	4.301	1	.038		
N de casos válidos	98				

Porcentaje de recurrencia de condilomatosis vulvar en pacientes con tratamiento excisional Sin imiquimod con imiquimod



Tomando en cuenta los dos grupos de pacientes, conformado cada uno por 49 pacientes cada uno. Al primer grupo se trató mediante excisión única de la lesión sin Imiquimod en crema, de los 49 pacientes, 10 tuvieron recurrencia de la enfermedad, que representa el 20.4% del total de pacientes del grupo 1 y el 10.2% de la población total.

Al segundo grupo a quienes se otorgo tratamiento excisional mas imiquimod en crema durante 10 semanas, con las revisiones subsecuentes, 3 presentaron recaída de la enfermedad, representado el 13% del total de pacientes del grupo 2 Y el 3.06% de la población total.

Con un P de 0.37 el estudio se considera significativo, es decir el tratamiento de la condilomatosis vulvar mediante excision e imiquimod subsecuente disminuye significativamente la recurrencia de la enfermedad.

**Relación de la edad de las pacientes y recurrencia de la
condilomatosis vulvar**

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	28.600 ^a	23	.194
Razón de verosimilitud	26.629	23	.272
Asociación lineal por lineal	3.102	1	.078
N de casos válidos	98		

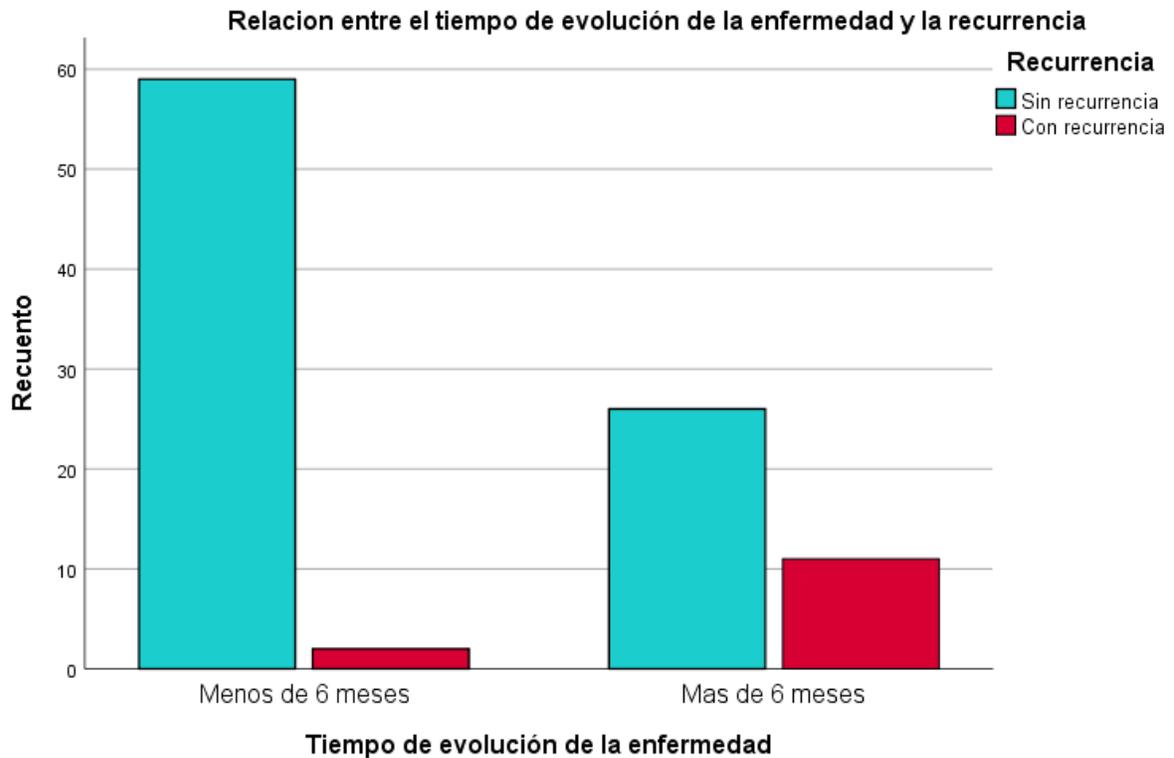
Por otra parte se analizó la relación entre la edad de las pacientes y la recurrencia de la enfermedad, reportándose una P de 0.194, por lo tanto no es significativo, y no hay relación alguna.

Relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la recurrencia

		Recurrencia		Total	
		Sin recurrencia	Con recurrencia		
Tiempo de evolución de la enfermedad	Menos de 6 meses	Recuento	59	2	61
		% dentro de Recurrencia	69.4%	15.4%	62.2%
	Mas de 6 meses	Recuento	26	11	37
		% dentro de Recurrencia	30.6%	84.6%	37.8%
Total		Recuento	85	13	98
		% dentro de Recurrencia	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14.005 ^a	1	.000		
Corrección de continuidad ^b	11.800	1	.001		
Razón de verosimilitud	14.076	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	13.862	1	.000		
N de casos válidos	98				



En cuanto a la relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la recurrencia en el total de la población, se encontró que en condilomatosis vulvar de menos de 6 meses de evolución solo 2 pacientes tuvieron recurrencia; mientras, en pacientes con mas de 6 meses de evolución de la enfermedad, 11 tuvieron recidiva. Obteniéndose un P de 0.0, se considera significativo el valor, concluyendo que existe relación entre mayor fue el tiempo de evolución de la enfermedad, mayor es el riesgo de recaída de la enfermedad.

Relación entre la cervicovaginitis de repetición y la recurrencia de la condilomatosis vulvar

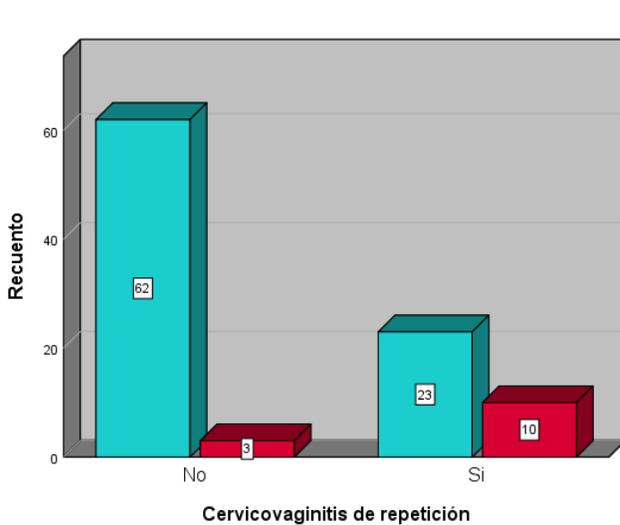
		Recurrencia		Total	
		Sin recurrencia	Con recurrencia		
Cervicovaginitis de repetición	No	Recuento	62	3	65
		% dentro de Recurrencia	72.9%	23.1%	66.3%
	Si	Recuento	23	10	33
		% dentro de Recurrencia	27.1%	76.9%	33.7%
Total		Recuento	85	13	98
		% dentro de Recurrencia	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.553 ^a	1	.000		
Corrección de continuidad ^b	10.419	1	.001		
Razón de verosimilitud	11.915	1	.001		
Prueba exacta de Fisher				.001	.001
Asociación lineal por lineal	12.425	1	.000		
N de casos válidos	98				

La relación existente entre las infecciones vaginales recurrentes y la recidiva de la

Relación entre la cervicovaginitis de repetición y la recurrencia de la condilomatosis vulvar



enfermedad es muy estrecha. En la comparación de la variable cervicovaginitis de repetición y recurrencia de la enfermedad, se observo lo siguiente: del total de recurrencias (13 paciente), 10 pacientes

pertencieron al grupo de pacientes con cervicovaginitis de repetición, mientras que 3

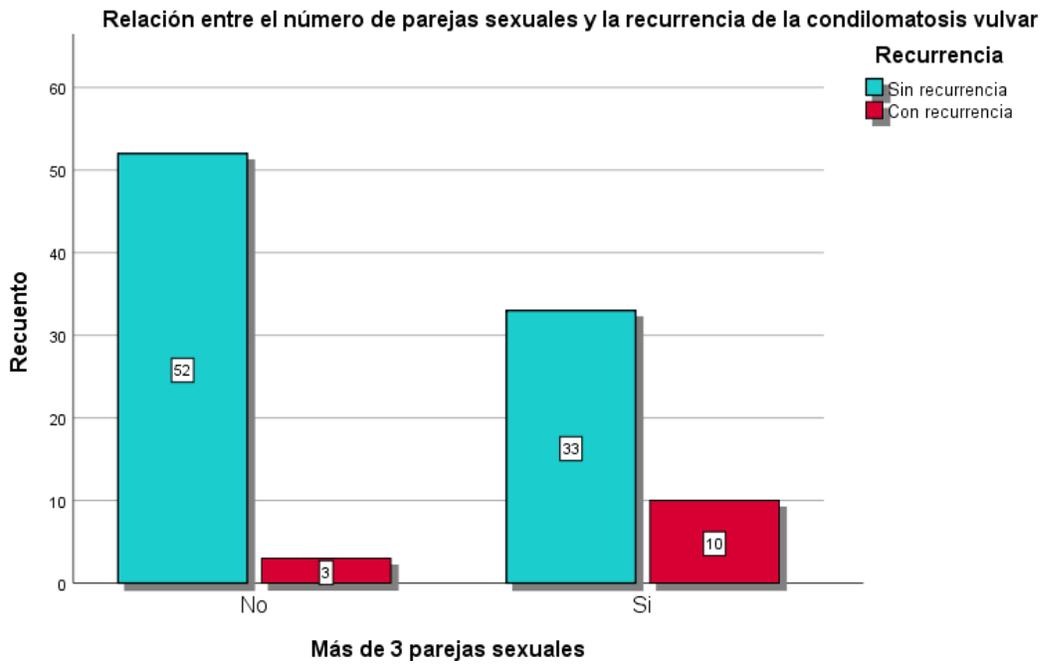
pacientes pertenecieron al grupo que no tenía infecciones vaginales repetidas. Obteniendo una significación asintótica de 0.0.

Relación entre el número de parejas sexuales y la recurrencia de la condilomatosis vulvar

		Recurrencia	
		Sin recurrencia	Con recurrencia
Más de 3 parejas sexuales	No	52 61.2%	3 23.1%
	Si	33 38.8%	10 76.9%
Total		85 100.0%	13 100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.647 ^a	1	.010		
Corrección de continuidad ^b	5.189	1	.023		
Razón de verosimilitud	6.787	1	.009		
Prueba exacta de Fisher				.015	.011
Asociación lineal por lineal	6.579	1	.010		
N de casos válidos	98				



El número de parejas sexuales influye en la recurrencia de la condilomatosis vulvar. De acuerdo a la población total estudiada, el 76.9% del 100% de recidivas correspondió al grupo de pacientes con más de 3 parejas sexuales; mientras tanto, solo el 23.1% de pacientes que recurrieron pertenecieron al grupo con menos de 3 parejas sexuales. Se calculó una significación asintótica de 0.01, por lo que se considera significativo.

Relación entre el tamaño de la lesión y la recurrencia de la condilomatosis vulvar

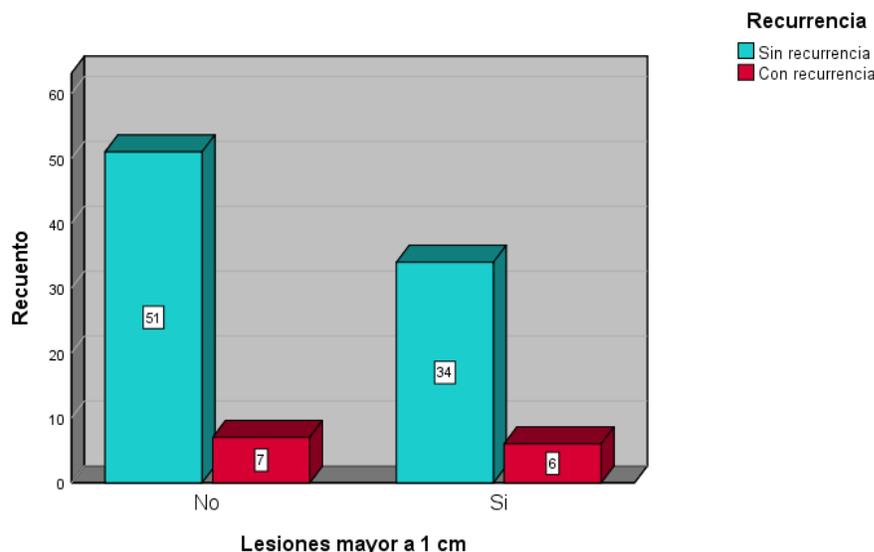
		Recurrencia		Total	
		Sin recurrencia	Con recurrencia		
Lesiones mayor a 1 cm	No	Recuento	51	7	58
		% dentro de Recurrencia	60.0%	53.8%	59.2%
	Si	Recuento	34	6	40
		% dentro de Recurrencia	40.0%	46.2%	40.8%
Total	Recuento	85	13	98	
	% dentro de Recurrencia	100.0%	100.0%	100.0%	

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.177 ^a	1	.674		
Corrección de continuidad ^b	.014	1	.906		
Razón de verosimilitud	.175	1	.676		
Prueba exacta de Fisher				.765	.448
Asociación lineal por lineal	.175	1	.676		
N de casos válidos	98				

Si comparamos la relación que existe entre el tamaño de la lesión condilomatosa y la recurrencia de

Relación entre el tamaño de la lesión y la recurrencia de la condilomatosis vulvar



la enfermedad tenemos lo siguiente: del total de la población estudiada, 40 pacientes tuvieron lesiones mayores a 1 cm y de ellas, 6 tuvieron recurrencia; mientras tanto, 58 pacientes tuvieron lesiones menores a 1 cm, de las cuales 7 tuvieron recurrencia. Mediante Chi Cuadrado se obtuvo

una significancia de 0.67, por lo que se considera sin valor alguno la relación antes expuesta.

Relación entre el numero de lesiones y la recurrencia de la condilomatosis vulvar en pacientes con tratamiento excisional único y tratamiento excisional más imiquimod

Imiquimod			Recurrencia		Total	
			Sin recurrencia	Con recurrencia		
Sin imiquimod	Pacientes con más de 5 lesiones	No	Recuento	20	4	24
			% dentro de Recurrencia	51.3%	40.0%	49.0%
		Si	Recuento	19	6	25
			% dentro de Recurrencia	48.7%	60.0%	51.0%
	Total		Recuento	39	10	49
			% dentro de Recurrencia	100.0%	100.0%	100.0 %
Con imiquimod	Pacientes con más de 5 lesiones	No	Recuento	24	1	25
			% dentro de Recurrencia	52.2%	33.3%	51.0%
		Si	Recuento	22	2	24
			% dentro de Recurrencia	47.8%	66.7%	49.0%
	Total		Recuento	46	3	49
			% dentro de Recurrencia	100.0%	100.0%	100.0 %
Total	Pacientes con más de 5 lesiones	No	Recuento	44	5	49
			% dentro de Recurrencia	51.8%	38.5%	50.0%
		Si	Recuento	41	8	49
			% dentro de Recurrencia	48.2%	61.5%	50.0%
	Total		Recuento	85	13	98
			% dentro de Recurrencia	100.0%	100.0%	100.0 %

Pruebas de chi-cuadrado

		Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significaci ón exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Sin imiquimod	Chi-cuadrado de Pearson	.405 ^c	1	.524		
	Corrección de continuidad ^b	.080	1	.778		
	Razón de verosimilitud	.408	1	.523		
	Prueba exacta de Fisher				.725	.390
	Asociación lineal por lineal	.397	1	.529		
	N de casos válidos	49				
Con imiquimod	Chi-cuadrado de Pearson	.400 ^d	1	.527		
	Corrección de continuidad ^b	.001	1	.971		
	Razón de verosimilitud	.406	1	.524		
	Prueba exacta de Fisher				.609	.484
	Asociación lineal por lineal	.392	1	.531		
	N de casos válidos	49				
Total	Chi-cuadrado de Pearson	.798 ^a	1	.372		
	Corrección de continuidad ^b	.355	1	.551		
	Razón de verosimilitud	.804	1	.370		
	Prueba exacta de Fisher				.553	.276
	Asociación lineal por lineal	.790	1	.374		
	N de casos válidos	98				

En cuanto a la relación entre el número de lesiones y la recurrencia de la condilomatosis vulvar en pacientes con tratamiento excisional y excisional mas imiquimod se obtuvieron los siguientes resultados:

De los pacientes sin imiquimod (49 pacientes), 24 pacientes tuvieron menos de 5 lesiones aisladas, de los cuales 4 recurrieron; 25 tuvieron mas de 5 lesiones aisladas, de los cuales 6 recurrieron. Con una significancia de 0.524, no se encontró relación alguna con el número de lesiones y la recurrencia de la enfermedad en pacientes que recibieron únicamente tratamiento excisional.

De los pacientes con imiquimod (49 acientes), 25 tuvieron menos de 5 lesiones aisladas, de los cuales 1 recurrió; 24 tuvieron mas de 5 lesiones aisladas, de los cuales 2 recurrieron. Con una significancia de 0.527, no se encontró relación entre la recurrencia de la condilomatosis y los pacientes que recibieron tratamiento excisional mas imiquimod con el número de lesiones que presentaron.

De manera general, del total de recurrencias (13 pacientes), 5 recidivas se dieron en pacientes con menos de 5 lesiones y 8 pacientes con mas de 5 lesiones aisladas. Con un valor de significancia de 0.372, en la población total no se encontró relación entre el número de lesiones y la recidiva de la enfermedad.

7. DISCUSIÓN

Para la población femenina con diagnóstico de condilomatosis vulvar, la presencia de verrugas genitales es preocupante debido a su apariencia estética, asociación con una enfermedad de transmisión sexual, sintomatología, ausencia de curación y estigma social. Aunque el tratamiento puede erradicar las verrugas, la recurrencia de la enfermedad es común.

De acuerdo a estadísticas de nuestro país la frecuencia por edad se define de la siguiente manera: 15 – 19 años: 44%, 20 – 24 años: 42%, 25 – 29 años: 34%, y un 10% después de los 40 años. De acuerdo a resultados obtenidos, en la población estudiada la media fue de 32, mediana de 33 y moda de 36 años, por lo anterior se evidencia que la población sexualmente activa es más propensa a padecer la patología.

El virus del papiloma humano (VPH) se transmite a través de la piel o mucosa infectada. Las verrugas no son necesarias para la transmisión, pero son altamente infecciosas debido a su alta carga viral. Como consecuencia las pacientes con vida sexual activa y mayor número de parejas sexuales va a aumentar el riesgo de aparición de condilomatosis y al mismo tiempo la recurrencia, en el estudio presentado se obtuvo un valor significativo del 0.01 por lo que esa relación se comprueba.

La recurrencia de la enfermedad se presenta hasta en el 60% de los pacientes inmunocomprometidos y en el 27% de los pacientes sanos.

Los pacientes deben ser informados de que a menudo es necesario un tratamiento prolongado con un seguimiento frecuente. También deben entender que las terapias médicas y quirúrgicas conducen a la eliminación de las verrugas en 35 a 100 por ciento de los pacientes en 3 a 16 semanas, pero no necesariamente erradicar todas las células infectadas por el VPH. Debido a que clínicamente e histológicamente latente HPV puede existir más allá del área de tratamiento, la posibilidad de recurrencia clínica o la transmisión de VPH a las parejas sexuales permanece. La probabilidad de recurrencia es variable dependiendo de la condición médica del paciente, del estado inmunológico y de la extensión de la enfermedad, pero entre el 20 y el 30 por ciento de los pacientes presentan recidiva (nuevas lesiones en sitios previamente tratados o nuevos) en pocos meses. De acuerdo a esta aseveración hallada en literatura, en el presente estudio se encontró similitud. En el estudio presentado del total de la población se encontró una recurrencia del 13.27%, menor a lo esperado de acuerdo a literatura, sin embargo las pacientes que recibieron tratamiento excisional más imiquimod el 13 por ciento presentó recurrencia representando el 3.06% de la población total; en comparación con las pacientes que solo recibieron tratamiento excisional, donde el 20.4% recidivó representando un 10.2% de la población total. Se obtuvo un valor de significancia de 0.37 por lo que la efectividad del tratamiento excisional más imiquimod en condilomatosis vulvar es mayor que por sí solo el tratamiento excisional.

8. CONCLUSIONES

De acuerdo a estadística nacional e internacional, la tasa de recurrencia es elevada hasta en un 30%. la recurrencia de la enfermedad no depende de la edad de la paciente al momento del diagnostico ni del tiempo de evolución de la enfermedad.

La actividad sexual es el principal factor de riesgo para la infección genital del virus del papiloma humano, se asocia con el desarrollo, más resistente al tratamiento, mayores tasas de recurrencia; por lo tanto el numero de parejas sexuales influye en la aparición y recurrencia de la condilomatosis vulvar.

El tamaño de la lesión condilomatosa y el numero de las mismas presentes en el área genital no influyen para la recurrencia de la enfermedad, por lo tanto, el objetivo del tratamiento será dirigido a eliminar la lesión mediante corte tangencial completo.

El tratamiento excisional de la condilomatosis vulvar mas la administración local de imiquimod durante un lapso de tiempo de 10 a 16 semanas disminuye la tasa de recurrencia de la enfermedad debido a que actúa como un modificador positivo de la respuesta inmune, y estimula la inducción local de las citoquinas. El tratamiento tópico de las verrugas aumenta la producción local de interferón y reduce la carga del virus del papiloma humano.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2058.
2. Steben M, LaBelle D. Genital warts: Canadians' perception, health-related behaviors, and treatment preferences. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16:409.
3. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324:17.
4. Garland SM, Steben M, Sings HL, et al. Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis* 2009; 199:805.
5. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005; 191:731.
6. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis* 2013; 13:39.
7. Hoy T, Singhal PK, Willey VJ, Insinga RP. Assessing incidence and economic burden of genital warts with data from a US commercially insured population. *Curr Med Res Opin* 2009; 25:2343.
8. Diagnostico y tratamiento de la condilomatosis anal en pacientes pediátricos y adultos en los tres niveles de atención. México: Secretaria de Salud; 27 de junio del 2013.
9. Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:867.e1.
10. Lynde C, Vender R, Bourcier M, Bhatia N. Clinical features of external genital warts. *J Cutan Med Surg* 2013; 17 Suppl 2:S55.
11. Handsfield HH. Clinical presentation and natural course of anogenital warts. *Am J Med* 1997; 102:16.
12. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5:25.
13. Blomberg M, Friis S, Munk C, et al. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis* 2012; 205:1544.
14. Veasey JV, Framil VM, Nadal SR, et al. Genital warts: comparing clinical findings to dermatoscopic aspects, in vivo reflectance confocal features and histopathologic exam. *An Bras Dermatol* 2014; 89:137.
15. Pirog EC, Chen YT, Isacson C. MIB-1 immunostaining is a beneficial adjunct test for accurate diagnosis of vulvar condyloma acuminatum. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1393.
16. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
17. Juckett G, Hartman-Adams H. Human papillomavirus: clinical manifestations and prevention. *Am Fam Physician* 2010; 82:1209.
18. von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, et al. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76:162.

19. Sturgiss EA, Jin F, Martin SJ, et al. Prevalence of other sexually transmissible infections in patients with newly diagnosed anogenital warts in a sexual health clinic. *Sex Health* 2010; 7:55.
20. Steben M, LaBelle D. Genital warts: Canadians' perception, health-related behaviors, and treatment preferences. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16:409.
21. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002; 29:725.
22. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
23. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35:S210.
24. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:e263.
25. Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5:F71.
26. Sycuro LK, Xi LF, Hughes JP, et al. Persistence of genital human papillomavirus infection in a long-term follow-up study of female university students. *J Infect Dis* 2008; 198:971.
27. Calkins JW, Masterson BJ, Magrina JF, Capen CV. Management of condylomata acuminata with the carbon dioxide laser. *Obstet Gynecol* 1982; 59:105.
28. Vance JC, Davis D. Interferon alpha-2b injections used as an adjuvant therapy to carbon dioxide laser vaporization of recalcitrant ano-genital condylomata acuminata. *J Invest Dermatol* 1990; 95:146S.
29. Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, Wiley DJ. External genital warts: report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts. *Clin Infect Dis* 1998; 27:796.
30. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:S3.
31. Bonnez W, Elswick RK Jr, Bailey-Farchione A, et al. Efficacy and safety of 0.5% podofilox solution in the treatment and suppression of anogenital warts. *Am J Med* 1994; 96:420.
32. Swinehart JM, Skinner RB, McCarty JM, et al. Development of intralesional therapy with fluorouracil/adrenaline injectable gel for management of condylomata acuminata: two phase II clinical studies. *Genitourin Med* 1997; 73:481.
33. Tying SK, Arany I, Stanley MA, et al. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998; 178:551.
34. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Lairson DR. Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2008; 35:346.
35. Eron LJ, Judson F, Tucker S, et al. Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med* 1986; 315:1059.
36. Ting PT, Dytoc MT. Therapy of external anogenital warts and molluscum contagiosum: a literature review. *Dermatol Ther* 2004; 17:68.
37. Ferenczy A. Laser therapy of genital condylomata acuminata. *Obstet Gynecol* 1984; 63:703

38. Rader JS, Leake JF, Dillon MB, Rosenshein NB. Ultrasonic surgical aspiration in the treatment of vulvar disease. *Obstet Gynecol* 1991; 77:573.
39. Douglas JM Jr, Eron LJ, Judson FN, et al. A randomized trial of combination therapy with intralesional interferon alpha 2b and podophyllin versus podophyllin alone for the therapy of anogenital warts. *J Infect Dis* 1990; 162:52.
40. Pimentel, Chagoya Gloria. Manejo de la condilomatosis perianal. *Revista mexicana de coloproctología*. Vol. 13, No. 2, Mayo – agosto 2007. Pp 42 – 47.

10.. ANEXOS

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

"Efectividad del tratamiento excisional Vs tratamiento excisional mas Imiquimod para prevención de la recurrencia de Condilomatosiis vulvar"

**Investigador principal: Dr. Antonio Gutiérrez Ramirez

**Teléfono: 55 13 86 15 94 **Dirección: Avenida Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, CP. 07760, Ciudad de México.

**Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México

**Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

**1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Con base en la exploración y diagnóstico de su enfermedad, se realiza este estudio para lograr mejoras en el tratamiento y pronóstico de su enfermedad, evitar recaídas y de esta forma aminorar el impacto que tiene la patología en el ámbito de su salud física y mental y por consiguiente mejorar su calidad de vida.

**2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

Observar el beneficio del tratamiento otorgado a su enfermedad con evaluaciones periódicas.
Brindar tratamiento oportuno para disminuir complicaciones y recaídas.

**3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Con este estudio conocerá de manera clara el beneficio de otorgar tratamiento oportuno y con revisiones periódicas disminuir las recaídas o complicaciones de su enfermedad.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido a través de este análisis y, así brindarle el manejo que mejor converga de acuerdo a las características y estado de su enfermedad.

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y proseguirá con plantearle el tratamiento de dos formas diferente:

- Tratamiento quirúrgico: retirar las lesiones mediante material cortante.
- Tratamiento quirúrgico y medico: retirar las lesiones mediante material cortante y colocación de crema durante 4 semanas con valoraciones posteriores.

****5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Este estudio consta de otorgar tratamiento en dos formas:

- Tratamiento quirúrgico: mediante la resección de las lesiones (verrugas), cuyos riesgos son mínimos y se comentan a continuación: sangrado escaso, infección local, dolor en sitio de lesiones, despigmentación en sitio de las verrugas.
- Tratamiento quirúrgico y colocación de crema: los mismos riesgos del tratamiento quirúrgico único agregándose: ardor, humedad en sitio de lesiones, comezón e irritación en zona afectada.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, esta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -sin cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el M. en C. Reynaldo Sánchez Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos

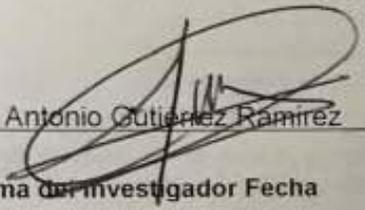
****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a) _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.


Dr. Antonio Gutierrez Ramirez

Firma del investigador Fecha