

11217
25
2e3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA N°. 3
CENTRO MEDICO LA RAZA IMSS

FACULTAD DE MEDICINA
ABR. 21 1993
SECRETARIA DE SERVICIOS
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
CON 5 - FLUORACILO

**TRATAMIENTO DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA
CON 5-FLUORACILO**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE :
ESPECIALISTA EN :

GINECO OBSTETRICIA

PRESENTA :

DRA. LETICIA ELIZABETH CASASOLA VARELA

ASESOR :

DR. BRAULIO OTERO FLORES

MEXICO, D. F.

1990 - 1993



RECIBIDA EN LA
Hosp. de Gineco Obstetricia
Univ. de Especialidad e Investigación

Dr. Braulio Otero Flores

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

TITULO	1
OBJETIVO	2
ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
HIPOTESIS	7
TIPO DE ESTUDIO	8
MATERIAL Y METODOS	9
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	10
RECURSOS HUMANOS	11
RECURSOS MATERIALES	12
CUESTIONARIO	13
RESULTADOS	14
DISCUSION	16
CONCLUSIONES	18
GRAFICAS	19
BIBLIOGRAFIA	27

TITULO

TRATAMIENTO DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA CON 5-FLUORACILO

OBJETIVO

CONOCER LA EFECTIVIDAD DEL 5-FLUORACILO EN EL TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA LEVE Y MODERADA, EL TIEMPO NECESARIO DE TRATAMIENTO, EFECTOS COLATERALES Y RECIDIVAS.

ANTECEDENTES

- 3 -

Una de las varias pirimidinas fluoradas, el 5-fluoracilo (5-FU) se ha destacado como una nueva clase de compuestos inhibidores tumorales desde 1957, -- fué concebido y sintetizado por el Dr. Charles Heidelberg en la Universidad de Wisconsin, el observó que algunas células malignas utilizaban la base uracilo con mayor eficacia que las de la mucosa intestinal de la rata y diseñó una serie de análogos al uracilo con sustituciones fluoradas en posición 5. (1) La administración tópica de 5-FU y otros agentes citostáticos para tratar lesiones precancerosas y neoplasias superficialmente invasoras en piel y mucosas fué muy estudiada por Klein y otros durante el decenio de 1960. En comparación con otros quimioterapéuticos resultó el más seguro y eficaz para tratamiento tópico. El tratamiento tópico con 5-FU tiene varias ventajas sobre otras terapéuticas en la mayor parte de las lesiones superficialmente invasoras:

- 1.- Resolución selectiva incluso de lesiones extensas con efectos mínimos o nulos sobre la piel vecina o tejidos normales.
 - 2.- No condiciona cicatriz ni lesión continua de la piel.
 - 3.- No condiciona toxicidad sistémica ni otros efectos secundarios generalizados.
 - 4.- Pone de manifiesto el epitelio neoplásico y lo separa de la piel normal vecina de manera que tales lesiones deben reconocerse por su reacción a la aplicación tópica de 5-fluoracilo, antes de ser clínicamente manifiesta.
 - 5.- Descubrimiento temprano y erradicación de cánceres y trastornos cutáneos premalignos, disminuyendo la incidencia de tumores sin importancia clínica. Por lo tanto, la quimioterapia tiene valor profiláctico.
- (2)

El 5-FU tópico ha sido utilizado para enfermedades ginecológicas durante los últimos 20 años. Se señaló la resolución de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) con 5-FU a fines del decenio de 1960 y el tratamiento logrado de neoplasia intraepitelial vaginal a mitad de la década de 1970, aunque éstos reportes documentan éxito, algunos investigadores han aplicado ésta técnica para tratar

carcinoma in situ. La metaplasia escamosa ocurre en la zona de transformación cervical. Recientemente Sillman ha reportado que la enfermedad cervical responde en forma similar a la neoplasia vaginal. La administración tópica de 5-FU es efectiva en la regresión completa de la zona de transformación de la neoplasia intraepitelial inicial. (3)

Aplicado tópicamente el 5-FU, atraviesa la piel anormal mucho más que la normal, y muestra los siguientes efectos citotóxicos :

- A). Inhibición de la síntesis de DNA. Esta parece ser la principal acción anticancerosa de la droga. Debido a similitud estructural con la timina el 5-FU se fija al sistema enzimático de síntesis de timidilato.
- B). Inhibición de la síntesis de RNA. Este efecto de 5-FU se basa en su similitud con el uracilo, esencial para la síntesis de RNA. El 5-FU disminuye directamente la síntesis de RNA estableciendo competencia con el uracilo. Cuando se ha incorporado el RNA celular el 5-FU forma un RNA " fraudulento " incapaz de llevar a cabo la función biológica normal, pero puede resultar en la formación de proteínas anormales.
- C). Acción inmunoestimulante. Las proteínas anormales derivadas del RNA fluorado puede incorporarse a componentes celulares formando membranas, precursores membranosos o componentes de superficie de membranas alteradas, estos pueden actuar como inmunógenos, desencadenando reacciones de hipersensibilidad donde antes no había señal alguna. Se produce un desequilibrio del crecimiento que no es compatible con la supervivencia celular. (4, 5)

El primer cambio histológico es el edema a nivel de la capa celular basal que aumenta gradualmente la intensidad y afecta la capa de Malpigi vecina. Las células anaplásicas pueden aumentar mucho el volumen y mostrar cambios nucleares raros. Se produce acantólisis, más tarde el epitelio se separa de la dermis creando una úlcera superficial. La epidermis cura con cicatriz mínima y la reacción inflamatoria cede gradualmente. El principal efecto secundario es la molestia local causada por la quimioinflamación, la aplicación continua puede producir dermatitis erosiva o mucositis. (6)

Experimentos realizados con 5-FU marcado con C-17 indican que sólo 6% del preparado al 5% es absorbido sistémicamente, no se ha registrado depresión de la médula ósea ni molestias gastrointestinales en la aplicación tópica de 5-FU observadas con inyección intravenosa, la absorción puede aumentar en zonas hemorrágicas o ulceradas.

Se ha comprobado que el 5-FU es teratogénico en animales por lo que no puede recomendarse en lesiones genitales durante el embarazo, la principal ventaja del 5-FU es la preservación de la función normal de la vagina durante y después del tratamiento así como la facilidad de aplicación, y la principal desventaja se asocia a dispareunia temporal durante el tratamiento. (7)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ¿ CUAL ES LA EFECTIVIDAD DEL 5-FLUORACILO EN EL TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA CERVICAL LEVE Y MODERADA ?**

HIPOTESIS NULA

El 5-Fluoracilo no es útil en el tratamiento de la displasia cervical leve y moderada a corto plazo, con mínimos efectos colaterales y recidivas.

HIPOTESIS ALTERNVA

El 5-Fluoracilo es útil en el tratamiento de la displasia cervical leve y moderada a corto plazo, con mínimos efectos colaterales y recidivas.

T I P O D E E S T U D I O

PROSPECTIVO

LONGITUDINAL

DESCRIPTIVO

EXPERIMENTAL

MATERIAL Y METODO

El presente estudio se realizó de enero de 1992 a diciembre de 1992 incluyendo pacientes no embarazadas que acudieron a la consulta externa del Servicio de Ginecología del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 Centro Médico la Raza, con detección citológica de displasia leve y moderada.

Fueron captadas 500 pacientes de las cuales, 40 se trataron con 5-Fluoracilotoánico. A su ingreso al servicio, se les realizó historia clínica, tomándose nueva citología para corroborar el diagnóstico de detección, dándose tratamiento a base de 5-FU crema tópica con aplicación al sitio de la afección cervical, (5 gramos un tubo) en aplicación única semanal durante 5 semanas consecutivas, al acostarse, ocluyéndose después de la aplicación con un tapón vaginal y realizándose duchas vaginal con vinagre blanco y agua al día siguiente de la aplicación, en caso de irritación local las pacientes tuvieron abstinencia sexual durante y 21 días después del tratamiento, con control citológico posterior entre las ocho y doce semanas para permitir el período de reparación tisular. La biopsia dirigida por colposcopia se repitió sólo en aquellas pacientes con control citológico postratamiento que fuera sospechoso o positivo a displasia cervical.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes que asistan a la consulta externa de ginecología del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 del Centro Médico la Raza, con detección citológica - de displasia cervical leve y moderada.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que asistan a la consulta externa de ginecología con detección - citológica de displasia cervical leve y moderada y embarazo.

RECURSOS HUMANOS

PACIENTES

MEDICOS ADSCRITOS AL SERVICIO DE GINECOLOGIA

CITOPATOLOGOS

ENFERMERAS

PERSONAL DE ARCHIVO

COLABORADORES

RECURSOS MATERIALES

EQUIPO DE EXPLORACION VAGINAL

5-FLUORACILO TOPICO EN CREMA

CUBREOBJETOS

SPRAY FIJADOR

COLPOSCOPIO

MICROSCOPIO

EXPEDIENTES CLINICOS

MAQUINA DE ESCRIBIR

PAPEL

**CUESTIONARIO PARA TRATAMIENTO DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA
CON 5-FLUORACILO**

NOMBRE

FILIACION

EDAD

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS

DIAGNOSTICO DE INGRESO

PATOLOGIA CERVICAL ASOCIADA

CITOLOGIA INICIAL

BIOPSIA DIRIGIDA POR COLPOSCOPIA

EVOLUCION Y SINTOMAS ASOCIADOS POSTRATAMIENTO

PRIMER CONTROL CITOLOGICO POSTRATAMIENTO

SEGUNDO CONTROL CITOLOGICO POSTRATAMIENTO

BIOPSIA DIRIGIDA POR COLPOSCOPIA POSTRATAMIENTO

CONDUCTA DEFINITIVA

RESULTADOS

La respuesta citológica del epitelio cervicovaginal fué estudiada para proporcionar un entendimiento de los efectos antineoplásicos de la aplicación de 5-Fluoracilo en los tejidos cervicovaginales.

De enero a diciembre de 1992, 500 pacientes con detección citológica de displasia cervical leve y moderada fueron captadas por la consulta externa de Ginecología del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3 Centro Médico la Raza, de éstas, 40 pacientes (8 %) fueron tratadas con aplicación tópica de 5-Fluoracilo, siendo el único criterio de exclusión aquéllas con estado grávido.

La edad promedio de las pacientes fué de 51 años con un rango de 21 a 75 años, de éstas el 47.5 % tenían un nivel socioeconómico bajo y el 52.5% nivel medio; el inicio de vida sexual tuvo como promedio 19 años con un rango de 28 a 14 años; la multiparidad tuvo un rango de 0 a 17 gestas, de éstos el 87 % fué parto vaginal, 3.8 % cesárea y 9% abortos. El promedio de compañeros sexuales fué 1.4 con un rango de 1 a 5, de los cuales 92.9 % fueron no circuncidados. De las 40 pacientes, 72.5 % no tuvieron método de control de fertilidad, 10 % tuvo control con dispositivo intrauterino, 7.5 % con hormonales orales y el 2.5 % con hormonales inyectables mensuales. Se encontró que del total de pacientes 72.5 % se asoció a cervicovaginitis y el 27.5 % a infección del virus del papiloma humano.

El 20 % de pacientes (8) tuvieron diagnóstico de displasia cervical leve y el 80 % (32) displasia cervical moderada, detectada por citología de envío, la cual se repitió al ingreso. (Gráfica 1) Se corroboró además con biopsia dirigida por colposcopia, encontrando que en 9 pacientes cursaban con displasia cervical leve (22.5 %) y 31 pacientes (77.5 %) displasia cervical moderada. (Gráfica 2). Las lesiones más frecuentemente observadas por colposcopia fueron una zona de transformación atípica con reepitelización mixta asociado a cervicitis crónica.

Durante el tiempo de tratamiento (5 semanas) 26 pacientes (65 %) no presentaron efectos colaterales, 8 (20 %) presentaron ardor e irritación vulvar, 4 (10 %) sólo presentaron inflamación y 2 (5 %) no completaron el tratamiento

por intolerancia al mismo. (Gráfica 3)

Trece de las 40 pacientes (32.5 %) tuvieron citología postratamiento Clase I, 16 (40 %) Clase II, 9 (22.5 %) persistieron con displasia, (Gráfica 4) , obteniéndose un segundo control citológico a doce semanas, que tuvo los siguientes resultados: 8 pacientes (20 %) fueron Clase I, 22 pacientes (55 %) fueron Clase II, 8 (20 %) reportaron nuevamente displasia cervical y el 5 % restante no se tomó control por abandono del tratamiento. (Gráfica 5).

De las pacientes con controles citológicos 1 y 2 (75 %) todas fueron dadas de alta de la unidad, recomendando control citológico en 3 y 6 meses en su unidad de adscripción. (Gráfica 8)

De las pacientes con citología positiva postratamiento a displasia cervical 8 (20 %) les fué repetida la colposcopia corroborándose la lesión en 7 pacientes, dos con displasia cervical leve a las que se dió tratamiento posterior con antibiótico antiinflamatorio, enviándose nuevamente a control citológico no contando con el reporte final, cuatro con displasia cervical moderada enviadas a copización cervical, por diagnóstico de displasia cervical persistente sin contar aún con el reporte histopatológico en el momento de captación de datos, finalmente una paciente se programó para histerectomía total abdominal por displasia cervical severa, sin contar con reporte histopatológico final durante la recolección de datos. La paciente restante se diagnosticó como cervicitis crónica inespecífica por biopsia dirigida por colposcopia por lo que fué dada de alta con tratamiento antibiótico antiinflamatorio y nuevo control citológico a 3 y 6 meses en su unidad de adscripción. (Gráficas 6, 7 y 8)

DISCUSION

En Estados Unidos ocurre displasia cervical en más de 50,000 mujeres--- por año, y al parecer su frecuencia es creciente. Se sabe que es un precursor del carcinoma escamoso invasor, la merma del índice de mortalidad depende de la disponibilidad del tratamiento adecuado en los casos detectados. Se desconoce la causa, no obstante pruebas actuales sugieren que se trata de un proceso multifactorial vinculado con diversos factores epidemiológicos y climáticos. Ballon et al en un estudio de 12 pacientes con displasia cervical en contró una edad promedio de 44 años, en éste estudio la edad promedio fué de 54 años, esto implica un tratamiento oportuno en edades más tempranas. El nivel socioeconómico bajo, el tabaquismo, el inicio de vida sexual temprana, la multiparidad, el no control de planificación familiar, múltiples compañeros sexuales no circuncidados y la patología inflamatoria cervical, da-tas aquí analizados y que no difieren de la epidemiología ya conocida, se saben tienen un riesgo relativamente mayor de presentar displasia cervical y éstas pacientes pueden considerarse dentro del grupo de alto riesgo. El tratamiento se basa en el diagnóstico e incluye el grado histopatológico de displasia.

La administración tópica de 5-FU es efectiva en la regresión completa - de la displasia cervical de la zona de transformación. La remisión permanente de la displasia de la zona de transformación, se ha alcanzado con su uso más constante y se ha postulado que un mecanismo de acción del 5-Fluoracilológico se relaciona con su habilidad para alterar el potencial antigénico de las células neoplásicas. (1)

El 5-Fluoracilo crema es un antagonista de pirimidinas por lo tanto es un antimetabolito, es integrado al ácido ribonucleico y forma nucleótidos anormales, también inhibe la sinтетasa timidina, la cual es prerequisite para la sinтesis de ácido desoxiribonucleico. La respuesta favorable ha sido reportada en otros tejidos como el del pene, uretra y ano. (3)

Este estudio demostró que la displasia cervical responde favorablemente

el tratamiento tópico de 5-Fluoracilo, el 75 % tuvo respuesta positiva y el 20 % tuvo falla en el tratamiento, la cual se corroboró por citología, éstas pacientes presentaron lesiones que se extendían al canal endocervical, áreas que fué potencialmente inaccesible a la aplicación del 5-Fluoracilo, esto por análisis colposcópico no satisfactorio.

Todas las lesiones superficiales respondieron al tratamiento tópico de ectocérnix y zonas de transformación. En dos pacientes hubo intolerancia al tra tratamiento debido a la irritación intensa postaplicación. Clagar et al utilizaron 5 gramos de crema al 5 % aplicada diariamente por 5 a 10 días con intervalo de dos semanas, observando recurrencias a los 3 meses, en éste grupo de estudio se observó displasia cervical en 7 pacientes posterior al tratamiento por persistencia no pudiendo hablar aún de recurrencia a las 8 y 12 semanas.

Las principales complicaciones son secundarias al contacto de la crema en genitales externos, pudiendóse evitar completamente con protección de tapón vaginal o bien vaselina. La ventaja de éste tratamiento es la fácil aplicación del mismo por la paciente, además de ser menos caro que otros tratamientos.

La aplicación tópica de 5-Fluoracilo ha sido cada vez más aceptado en años recientes, sobre todo en pacientes jóvenes con lesiones premalignas pudiendóse utilizar como tratamiento conservador, dando oportunidad a la concepción y paridad en el futuro obstétrico de la paciente, así como mantener una vida sexual sin problema de dispareunía.

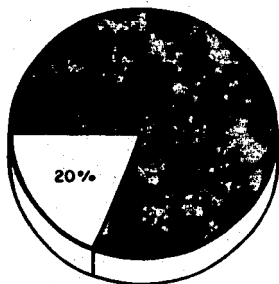
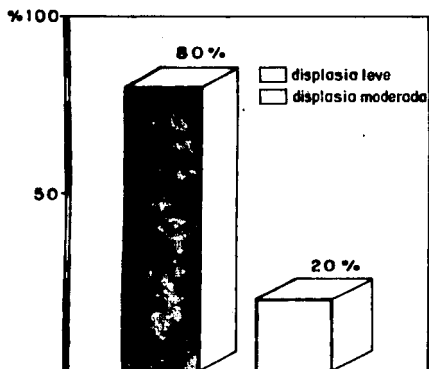
CONCLUSIONES

En éste estudio no se encontraron aspectos epidemiológicos de displasia cervical diferentes de los ya conocidos. En éste estudio se concluye que la aplicación tópica de 5-Fluoracilo en la displasia cervical leve y moderada, con 5 aplicaciones de intervalos semanales cubriéndose con tapón vaginal y realizándose duchas vaginales con vinagre y agua al día siguiente, en caso de irritación, es un tratamiento efectivo para erradicar la displasia cervical leve y moderada, con mínimos efectos colaterales siendo los principales inflamación e irritación vulvar, presentando intolerancia al mismo sólo un pequeño porcentaje, las recidivas no fueron observadas en éste estudio, dado el tiempo de control postratamiento (8 y 12 semanas).

El tratamiento adecuado debe tener en mente la situación social de la paciente ¿ Desea conservar la fertilidad ?. Si la paciente desea embarazarse y no hay evidencia de recidiva de la lesión, es suficiente vigilarla cuidadosamente (durante 3 a 6 meses), si los estudios de vigilancia de la evolución y los frotis continúan negativos, se puede continuar con observación de la paciente e intentar el embarazo; existen sin embargo, casos que a pesar -- del tratamiento persiste o recidiva la displasia cervical, teniendo que tomar otra conducta más agresiva.

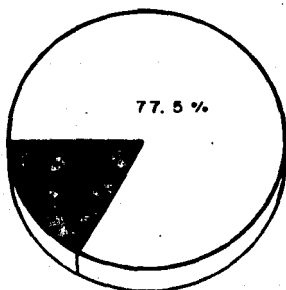
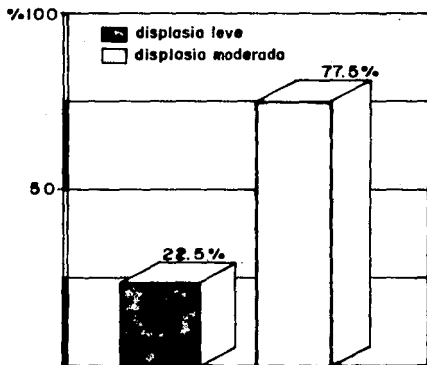
Esperamos que los especialistas puedan tomar en consideración éste antimetabolito como otra opción conservadora de tratamiento en pacientes en edad reproductiva, y sólo dejar el tratamiento quirúrgico para aquéllas pacientes en -- que no existe respuesta.

TRATAMIENTO DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA CON 5-FLUORACILO



Gráfica 1. Pacientes captados en la C. E. con detección citológica de displasia leve y moderada.

TRATAMIENTO DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA CON 5- FLUORACILO



Gráfica 2. Biopsia dirigida por colposcopia donde se corroboró displasia leve y moderada.

TRATAMIENTO DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA CON 5-FLUORACILO

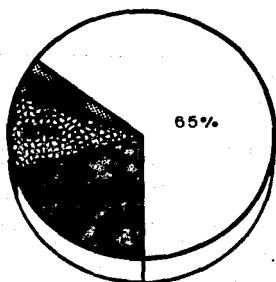
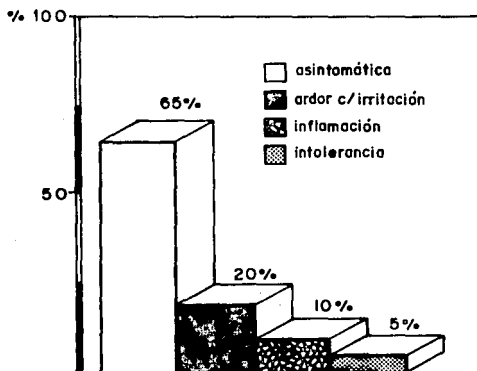
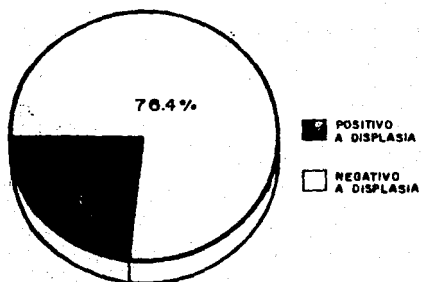
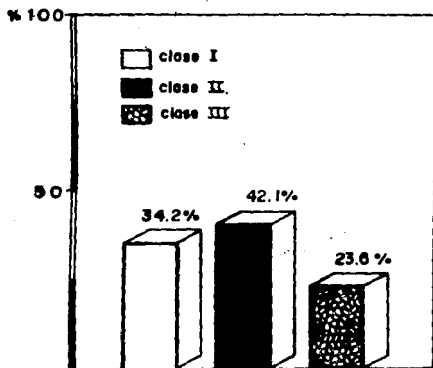


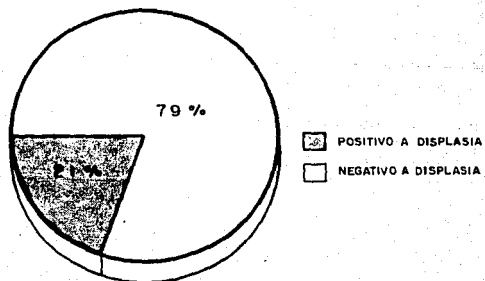
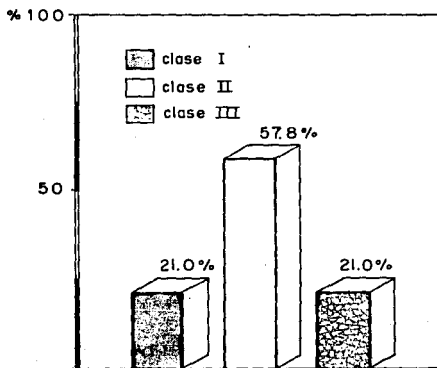
Gráfico 3. Efectos o reacciones secundarias del tratamiento con 5-FU en displasia leve y moderada.

TRATAMIENTO DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA CON 5-FLUORACILO



Gráfica 4. Resultado de ter. control citológico posttratamiento con 5-FU de displasia leve y moderada.

TRATAMIENTO DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA CON 5-FLUORACILO



Gráfica 5. Resultado de segundo control citológico postratamiento a las 12 semanas con 5-FU de la displasia leve y moderada.

**TRATAMIENTO DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA
CON 5-FLUORACILO**

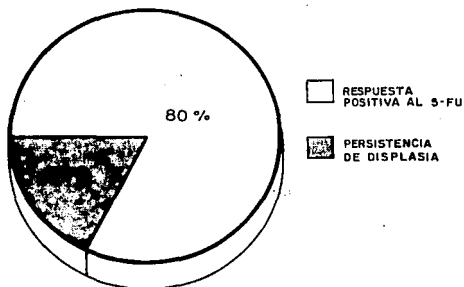


Gráfico 6. Pacientes con persistencia de displasia postratamiento con 5-FU captado por biopsia dirigida por coloscopia

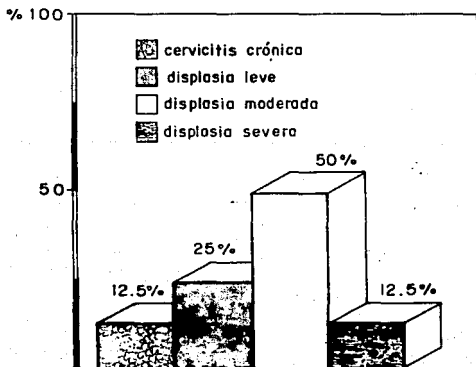


Gráfico 7. Resultado de biopsia por coloscopia realizado en pacientes con citología postratamiento con 5-FU con persistencia de displasia.

TRATAMIENTO DE DISPLASIA LEVE Y MODERADA CON 5-FLUORACILO

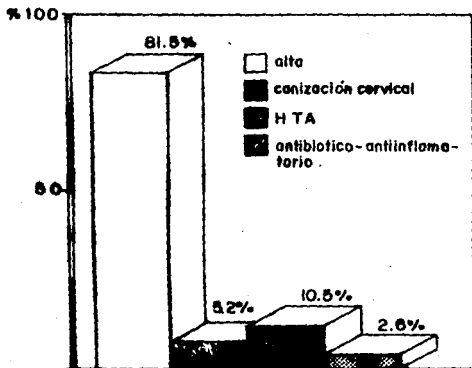


Gráfico 8. Conducta posterior en pacientes tratados con 5-FU con persistencia de displasia leve y moderada.

BIBLIOGRAFIA

1. Glenn L. Pride MD and Chuprevich T. TOPICAL 5-FLUORACILO TREATMENT OF TRANSFORMATION ZONE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF CERVIX AND VAGINA. *Obstet Gynecol* 60; 467-472, 1982.
2. Masuda MD., Sumiyoshi MD., Shiojima MD and cols. LOCAL THERAPY OF CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX: PART I. *Cancer* 48; 1988-1996, 1981.
3. Kirwan P., and Naftalin N. TOPICAL 5-FLUORACILO IN THE TREATMENT OF VAGINAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. *Br J Obstet Gynecol* 92; 287-291, 1985.
4. Ferecny A. COMPARISION OF 5-FLUORACILO AND CO2 LASER FOR TREATMENT OF VAGINAL CONDYLOMATA. *Obstet Gynecol* 64; 773, 1984.
5. Krebs H. USO TOPICO DE 5-FLUORACILO PARA TRATAR CONDILOMAS GENITALES. *Ginecología y Obstetricia, Temas actuales*. Ed. Interamericana 2: 463-472, 1987.
6. De Vita. FLUOROPYRIDIMINAS. *Principios de Oncología*. Ed. Salvat, 154-157. 1982.
7. Goodman and Gilman. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. Ed. Panamericana, 6a. edición; 1249-1251, 1982.
8. Wilkinson MD. et al. FROTIS DE PAPANICOLAOU Y DETECCION DE NEOPLASIA - CERVICOUTERINA. *Clin Obstet y Ginecol*. 4: 741-806, 1990.