

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD EN LESIONES EN VULVA POR EL
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN COMPARACIÓN CON EL 5-FLUORACILO

MARÍA JOSÉ ZAMORA PEÑATE

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con especialidad en Ginecología y Obstetricia

Enero 2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): María José Zamora Peñate

Carné Universitario No.: 201390049

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el trabajo de TESIS **EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD EN LESIONES EN VULVA POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN COMPARACIÓN CON EL 5-FLUORACILO**

Que fue asesorado: Dr. Alejandro Andrews

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 16 de noviembre de 2016



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala 11 de julio 2016

Doctor(a)

Vicente Arnoldo Aguirre Garay

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Hospital Roosevelt

Presente

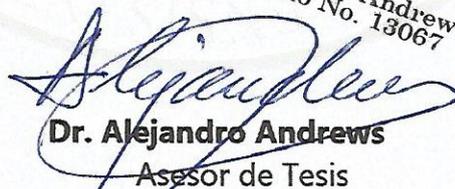
Respetable Doctor **Aguirre**:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora: **María José Zamora Peñate carné 201390049**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula **"EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD EN LESIONES EN VULVA POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN COMPARACION CON EL 5-FLUORACILO"**.

Luego de asesorar, hago constar que la Dra. Zamora Peñate, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

DR: Alejandro Andrews
Colegiado No. 13067


Dr. Alejandro Andrews
Asesor de Tesis

Guatemala 11 de julio de 2016

Doctor(a)

Vicente Arnoldo Aguirre Garay

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Hospital Roosevelt

Presente

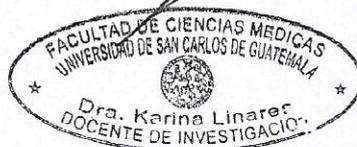
Respetable Doctor **Aguirre:**

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora: **María José Zamora Peñate carné 201390049**, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula **"EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON EMIQUIMOD EN LESIONES EN VULVA POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN COMPARACION CON EL 5-FLUORACILO"**.

Luego de la revision, hago constar que la Dra. Zamora Peñate, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.
Revisor de Tesis



INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN

I. INTRODUCCION.....	1
II. ANTECEDENTES.....	3
III. OBJETIVOS.....	22
IV. MATERIAL Y METODOS.....	23
V. RESULTADOS.....	27
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.....	54
VII. CONCLUSIONES.....	57
VIII. RECOMENDACIONES.....	58
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	59
X. ANEXOS.....	63

INDICE DE GRAFICAS Y TABLAS

I.	GRAFICA NO. 1: TRATAMIENTO UTILIZADO.....	27
II.	GRAFICA NO. 2: EFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 3 SEGUN INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA.....	28
III.	TABLA NO. 1: EFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 3 SEGÚN EL INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA.....	29
IV.	TABLA NO. 2: TEST EXACTO DE FISHER PARA CITA NUMERO 3: VALOR DE P...	29
V.	GRAFICA NO 3: AREAS ANATOMICAS AFECTADAS EN CITA NUMERO 3.....	30
VI.	GRAFICA NO 4: EFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 6 SEGN INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA.....	31
VII.	TABLA NO. 3: EFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 6 SEGÚN EL INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA.....	32
VIII.	TABLA NO.4: TEST EXACTO DE FISHER PARA CITA NUMERO 6: VALOR DE P.....	32
IX.	GRAFICA NO. 5: AREAS ANATOMICAS AFECTADAS EN CITA NUMERO 6.....	33
X.	GRAFICA NO. 6: EFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 9 SEGUN EL INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA.....	34
XI.	TABLA NO. 5: EFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 9 SEGÚN EL ENCUENTRO DE LESIONES QUE PRESENTA.....	35
XII.	TABLA NO. 6: TEST EXACTO DE FISHER PARA CITA NUMERO 9: VALOR DE P...	35
XIII.	GRAFICA NO. 7: AREAS ANATOMICAS AFECTADAS EN CITA NUMERO 9.....	36

XIV. GRAFICA NO. 8: EFECTOS ADVERSOS EN CITA NUMERO 3.....	37
XV. TABLA NO. 7: EFECTOS ADVERSOS EN CITA NO. 3.....	38
XVI. TABLA NO. 8: RIESGO RELATIVO,RRR,ARR,NNT PARA EL ADOR.....	38
XVII.TABLA NO. 9: RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL ERITEMA.....	39
XVIII.TABLA NO. 10: RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL PRURITO.....	40
XIX. GRAFICA NO. 9: EFECTOS ADVERSOS EN CITA NUMERO 6.....	41
XX. TABLA NO. 11: EFECTOS ADVERSOS EN CITA NO. 6.....	42
XXI. TABLA NO. 12: RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL ARDOR.....	42
XXII.TABLA NO. 13: RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL ERITEMA.....	43
XXII. TABLA NO. 14:RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL PRURITO.....	44
XXIII. TABLA NO. 15: RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA IRRITACION INTENSA.	45
XXIV. GRAFICA NO.10: EFECTOS ADVERSOS EN CITA NUMERO 9.....	46
XXV. TABLA NO. 16: EFECTOS ADVERSOS EN CITA NO. 9.....	47
XXVI. TABLA NO. 17: RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL ARDOR.....	47
XXVII. TABLA NO. 18: RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL ERITEMA.....	48
XXVIII.TABLA NO. 19: RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL PRURITO.....	49
XXIX. TABLA NO. 20: RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA IRRITACION INTENSA.....	50
XXXI. TABLA NO. 21: Chi CUADRADO PARA CITA 3 EN CUANTO AL NUMERO DE LESIONES PARA AMBOS GRUPOS DE MEDICAMENTOS.....	51

XXXII. TABLA NO. 22: Chi CUADRADO PARA CITA 6 EN CUANTO AL NUMERO DE LESIONES PARA AMBOS GRUPOS DE MEDICAMENTOS.....52

XXXIII. TABLA NO. 23: Chi CUADRADO PARA CITA 9 EN CUANTO AL NUMERO DE LESIONES PARA AMBOS GRUPOS DE MEDICAMENTOS.....53

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecerle ante todo a Dios por darme la oportunidad de cumplir con mis sueños y por estar a mi lado en todo momento.

Asi mismo a mi esposo Jorge Luis Godinez, a mis papas, Mynor Zamora y Perla De Zamora y a mis hermanos, por su apoyo, amor y paciencia incondicional y por siempre creer en mi.

A mis maestros y asesor de tesis Dr. Alejandro Andrews, Dr. Vicente Aguirre y Dra. Vivian Linares, sin su ayuda y sus enseñanzas no habría sido posible finalizar este logro. Y a Rocael Seijas por su apoyo incondicional.

Finalmente mas no menos importante a mis abuelos Dra. Blanca Rosa Salazar de Zamora y Dr. Daniel Zamora Aguirre, sin su ejemplo a seguir nunca habría dado inicio a este gran sueño, que hoy gracias a ustedes es una realidad.

RESUMEN

Antecedentes: Se estima que el VPH es la infección por transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos.⁽⁵⁾

Los datos existentes acerca de la terapéutica indican que las alternativas disponibles para el manejo de las verrugas producidas por el PVH pueden reducir, pero probablemente no erradican la posibilidad de contagio.⁽¹⁵⁾

Población: Pacientes que asistieron a la consulta externa de ginecología del hospital Roosevelt, con papilomatosis vulvar, para aplicación de tratamiento tópico, fueron 70.

Objetivo: Describir la efectividad entre Imiquimod y el 5 fluoracilo, a través de los efectos adversos y disminución de lesiones.

Metodología: Ensayo clínico controlado durante el mes de enero a octubre del año 2014, se realizó selección aleatoria según el número de registro de cada paciente.

Criterios de inclusión: presentar papilomatosis vulvar, asistir a las citas no. 3,6, y 9 para aplicación de Imiquimod y 5-fluoracilo en consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, Edad mayor de 10 años.ba y los efectos adversos: prurito, ardor, dolor, eritema e irritación.

Resultados: el tratamiento con Imiquimod tiene una diferencia estadísticamente significativa en el menor riesgo de tener efectos adversos frente al 5-fluoracilo, fomentando un mayor apego a la terapéutica. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos medicamentos en cuanto a la reducción de lesiones.

Conclusiones: Se determinó la efectividad del tratamiento con imiquimod frente al uso de 5-fluoracilo encontrando una diferencia estadísticamente significativa a partir de la cita 6 en cuanto a los efectos adversos. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las lesiones con las que contaban las pacientes.

Palabras clave:

- Imiquimod
- 5-Fluoracilo
- HPV
- Verrugas
- Condilomas
- Cérvix
- Papanicolaou
- Citología
- Histología

I. INTRODUCCION

La incidencia de infecciones de transmisión sexual es un problema creciente de salud pública en Guatemala y el mundo.

Dentro de ellas destacan las asociadas al virus Papiloma Humano (VPH). Se conocen alrededor de 120 tipos de VPH que infectan al ser humano (un grupo de ellos está estrechamente asociado a la aparición y desarrollo del cáncer, principalmente serotipos 16 y 18. ⁽¹⁾

Aunque existen diversos tratamientos encaminados a eliminar las diferentes lesiones causadas por este virus aún no se ha llegado a un consenso en la terapéutica.

Según un adecuado análisis epidemiológico se determina que la infección persistente por VPH de alto riesgo se asocia con cáncer cervicouterino, encontrándose positividad en el 99,7% de los casos. La utilización del tratamiento local en los papilomas vulvares subclínicos y clínicos, constituye el tratamiento de primera intención. ⁽²⁾

Múltiples terapias se describen en el tratamiento de las verrugas genitales, tales como, ácido tricloro-acético, podofilina, 5 fluoruracilo tópico, diatermo-coagulación, láser, exéresis quirúrgica entre otros. En la actualidad se ha comenzando a difundir el tratamiento en base a crema de imiquimod al 5% .⁽²⁾

En la actualidad se ha logrado implementar la utilización de algunos tratamientos tópicos, cuya actividad antiviral consiste activando una respuesta inmune local contra el virus, dentro de los que destacan:

El Imiquimod, el cual es una imidazoquinolina de bajo peso molecular, que actúa como un modulador de la respuesta inmune, induciendo citocinas que promueven una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T-colaboradores o una respuesta inmune de tipo celular, fundamentalmente a nivel local. Mientras que el 5-fluorouracilo, también conocido como 5-FU es un potente antimetabolito utilizado en algunas formas de cáncer, algunos de éstos, de la piel, sin embargo, las indicaciones de uso dependen de la vía de administración y se maneja en presentaciones tópicas, crema y solución; o sistémicas, solución inyectable por vía endovenosa. La infección por VPH que afecta a diferentes áreas de tracto genital inferior, presenta gran prevalencia en la población femenina en edad fértil.

El tratamiento de las infecciones con VPH tiene muy poco apego por parte de las usuarias; debido a un inadecuado plan educacional acerca de la infección con dicho virus. Ya que en muchas ocasiones aun no es considerado como una enfermedad de transmisión sexual y no se le brinda la importancia que amerita, a pesar de los múltiples esfuerzos de los facultativos.

En la realización del presente estudio de investigación se realizó un ensayo clínico controlado durante el mes de enero a octubre del año 2014, con los siguientes criterios de inclusión: (que la paciente contara on diagnóstico clínico de papilomatosis vulvar, que asistiera a las citas no. 3,6,y 9 para aplicación de Imiquimod y 5-fluoracilo en consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, Edad mayor de 10 años.

Donde su unidad de medición fue una muestra 70 de pacientes, siendo el total de pacientes que asistieron durante ese período y que fueron tratadas con imiquimod y con 5 – fluorouracilo, y que han sido previamente diagnosticadas mediante signos clínicos los cuales sugieren lesiones papilomatosas, y cuyo seguimiento incluyó entrevista al inicio del estudio, documentando las lesiones mediante fotografías, posteriormente se realizará el segundo seguimiento en las semanas 3, 6 y 9. En cada evolución o seguimiento se registraron también todos aquellos efectos adversos (prurito, ardor, dolor, entre otros) utilizando un instrumento previamente validado y un consentimiento informado brindado a la usuaria con anterioridad.

De esta manera se pudo brindar información acerca de lo comentado anteriormente tanto a la institución en donde se realizó el estudio, como a la casa farmacéutica interesada en patrocinar el medicamento, para que se conociera el resultado final en cuanto a la capacidad curativa, de eliminación y efectividad en base a la evidencia y sobre todo a la paciente para que pueda verse beneficiada del imiquimod que en este caso, resultó siendo el medicamento más efectivo durante este estudio.

Se lograron obtener resultados de esta investigación tales como, comprobar que el tratamiento con Imiquimod resultó más efectivo en el manejo de dichas lesiones, por su mecanismo de acción, mejores resultados en cuanto a la eliminación o disminución del número de lesiones observadas desde la cita inicial, y por su menor incidencia en efectos adversos, fomentando de esta manera un mayor apego a la terapéutica y disminuyendo el periodo de curación de las pacientes para poder brindarles una mejor calidad de vida en cuanto al tratamiento sugerido por su medico tratante.

II. ANTECEDENTES

Desde tiempos remotos, la humanidad ha sido afectada por enfermedades de transmisión sexual que han llegado a infectar grandes grupos poblacionales. ⁽⁴⁾

Este es el caso del SIDA el cual es causado por el VIH, virus que cada vez cobra mayor número de víctimas alrededor de todo el mundo. ⁽⁴⁾

Es evidente que el caso del papilomavirus humano, también están afectando a muchas personas en el mundo entero, fundamentalmente en las edades de mayor actividad sexual. ⁽⁴⁾

A través de varios estudios se ha logrado determinar que el virus del papiloma humano está infectando a gran número de personas al nivel mundial, asociado a lesiones benignas, premalignas y malignas de diferentes localizaciones. ⁽⁴⁾

Aunque existen diversos tratamientos encaminados a eliminar las diferentes lesiones causadas por este virus aún no se ha llegado a un consenso en la terapéutica. ⁽⁴⁾

Se estima que el VPH es la infección por transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos. ⁽⁵⁾

Cerca de 6,2 millones de estadounidenses que se encuentren entre 15 y 44 años de edad se infectaron con VPH genital en el año 2000. De estos, el 74 % tenía entre 15 y 24 años. ⁽⁶⁾

La mayoría de los hombres y mujeres sexualmente activos probablemente adquirirán una infección genital por VPH en algún momento de su vida. ⁽⁷⁾

En el año 2006, las proyecciones de la Asociación Estadounidense de Salud Social fueron aún más pesimistas en cuanto a este virus, prediciendo que cerca del 75 % de la población que se encuentra en edad reproductiva se infectará con VPH genital en algún momento de su vida. ⁽⁸⁾

Un estudio determinó que durante los años 2003 y 2004, un 26,8 % de mujeres entre 14 a 59 años estaban infectadas con al menos un tipo de VPH. Esto fue mayor de lo previamente estimado. ⁽⁵⁾

El 15,2 % estaban infectadas con uno o más de los tipos de alto riesgo que pueden producir cáncer. ⁽⁵⁾

Sin embargo, mientras que hace 50 años el cáncer cervical era la causa principal de los fallecimientos de mujeres en Estados Unidos, en la actualidad la tasa de fallecimientos se ha reducido en dos tercios hasta lograr representar en este momento la octava causa de fallecimientos. ⁽⁹⁾

La mayor parte de esta reducción se debe a la detección temprana gracias a la eficacia del test papanicolaou y la inspección visual del cérvix. ⁽⁹⁾

De acuerdo a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), hacia los 50 años, más del 80 % de las mujeres estadounidenses contraerán al menos uno de los tipos de VPH genital. ^(10,11,12)

Es recomendable que todas las mujeres realizarse anualmente una prueba de papanicolaou para detectar anomalías celulares causadas por VPH. ⁽¹³⁾

Dentro de los antecedentes relacionados con el tratamiento tópico utilizado para el VPH, se ha determinado que el antimetabolito 5-fluoracilo (5FU), con diferentes nombres comerciales (efudex, fluoroplex), actúa inhibiendo la síntesis de DNA y RNA. ⁽⁴⁾

Una terapia tópica con 5FU de las verrugas genitales tiene como resultado buenas tasas de eliminación, pero produce una marcada inflamación. ⁽⁸⁾

Existen evidencias de que la crema, que es altamente cáustica y tiende a causar un alto nivel de irritación local, esta debe aplicarse de 1 a 3 veces por semana y eliminarse dentro de las 3 a 10 h de la aplicación. ⁽⁸⁾

El tratamiento puede continuarse por varias semanas en caso de ser necesario. ⁽⁸⁾

En un estudio realizado donde participaron 359 pacientes, se aplicó 5FU intralesión (30 mg/mL en un gel viscoso que contenía epinefrina 0,1 mg/mL y colágeno bovino) y se obtuvo una tasa de eliminación completa del 61 %. ⁽¹⁴⁾

Evidencias demuestran que este método requiere la inyección individual en cada verruga, es doloroso y está asociado con altas tasas de recurrencia. ⁽¹⁴⁾

El empleo del 5FU durante el período del embarazo está contraindicado por sus efectos teratogénicos. ⁽¹⁴⁾

Para las recomendaciones del tratamiento de esta infección se han seguido los lineamientos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades ⁽¹⁵⁾ y la Guía Asistencial para el Diagnóstico y Manejo de Verrugas Anogenitales Europea ⁽¹⁶⁾.

Estos estudios consisten en revisiones sistemáticas realizadas en los Estados Unidos y el Reino Unido. ⁽¹⁶⁾

Por otra parte es importante destacar que para la evaluación de los tratamientos se utilizó el sistema descrito por la Agencia para Políticas de Cuidado de Salud e Investigación (Agency for Health Care Policy and Research). ⁽¹⁷⁾

Los datos existentes acerca de la terapéutica indican que las alternativas disponibles para el manejo de las verrugas producidas por el PVH pueden reducir, pero probablemente no erradican la posibilidad de contagio. ⁽¹⁵⁾

No es seguro que la reducción del DNA viral como resultado del tratamiento tenga algún impacto en la transmisión de la enfermedad, ⁽¹⁸⁾.

No se ha demostrado que exista evidencia definitiva que demuestre que alguno de los tratamientos disponibles es superior a otros, y tampoco existe un tratamiento ideal para todos los pacientes. ⁽¹⁵⁾

Debido a la posibilidad que ocurra resolución espontánea de las lesiones previamente mencionados, una alternativa aceptable es no realizar tratamiento alguno y esperar la evolución natural de la infección ⁽¹⁵⁾.

Sonnex y colaboradores demostraron la presencia de DNA de PVH en el 38% de las mujeres y 64% de los hombres que cursan con verrugas genitales⁽¹⁹⁾.

En este estudio, se demostró que el 27% de los pacientes tenían la misma especie de virus en las lesiones genitales y en las manos. ⁽¹⁹⁾

Estos hallazgos demuestran la posibilidad de transmisión de PVH por medio del contacto dedos genitales, lo cual también aumenta su incidencia ⁽¹⁹⁾.

PAPILOMATOSIS GENITAL

Cuadro clínico que se remite a los condilomas acuminados o verrugas genitales, las cuales son lesiones benignas producidas por el virus de papiloma humano, siendo los genotipos 6 y 11 responsables de más del 90% de los casos.²⁰

Los serotipos oncogénicos son los tipos 16 y 18 generalmente ocasionan lesiones subclínicas y se asocian con neoplasia intraepitelial en su mayoría y cáncer anogenital. ^{20,21,22}

Las lesiones aparecen en zonas traumatizadas durante el contacto sexual, como lesiones únicas o múltiples, con un diámetro que varía de 1 a 10 mm. Pueden distribuirse en forma aislada o agruparse en placas, lo cual suele verse en individuos inmunocomprometidos²⁰.

Dentro de las localizaciones, las verrugas genitales pueden manifestarse en los genitales externos: pene, vulva, escroto, perineo y piel perianal, cérvix, vagina, uretra, ano y boca. ²¹

Las verrugas intra anales aparecen predominantemente en pacientes que han mantenido sexo anal receptivo, a diferencia de las perianales, que pueden producirse sin antecedentes de sexo anal. ^{21,22}

Se han descrito tres tipos de lesiones:

- a) Verrugas acuminadas: predominan en mucosas (surco balano prepucial, meato urinario, labios menores, introito, vagina, cervix, ano y canal anal) y áreas intertriginosas (ingle, perineo y región perianal).

Las proyecciones digitiformes son muy vascularizadas lo que conforma un aspecto punteado cuando se observan con alta magnificación.²³

- b) Verrugas papulosas: comunes en epitelios queratinizados (prepucio, tronco del pene, escroto, caras laterales de la vulva, pubis, perineo y región perianal), son frecuentemente hiperqueratósicas, hiperpigmentadas y carecen del aspecto de las anteriores.

Cuando se presentan pigmentadas, con aspecto de leucoplasia, o como pápulas rojizas o marrones deben diferenciarse de la papulosis bowenoide.²³

- c) Lesiones maculares: en mucosas, donde se presentan como lesiones planas.

El color de las verrugas varía desde el rosado característico de las no queratinizadas, El color blanco grisáceo asocia a lesiones muy queratinizadas. Finalmente el color marrón grisáceo, que son conocidas como lesiones pigmentadas. Estas últimas generalmente se ven en labios mayores, cuerpo del pene, pubis, ingule, perineo y región perianal.²¹

En el glande deben diferenciarse de las pápulas perladas, denominadas papilomas hirsutoides; que consisten en estructuras acuminadas distribuidas en alrededor del surco coronal y de los condilomas planos de la sífilis secundaria.

²⁴

ETIOLOGIA

Los viriones de VPH son partículas pequeñas, sin envoltura, con simetría icosaédrica. Cada virión está formado por 72 capsómeros, y cada uno de ellos contiene 5 moléculas de la proteína mayor de la cápsida, denominada L1.²⁵

El genoma viral está formado por una molécula de ADN circular de doble hebra, asociada con nucleosomas formados por histonas celulares.²⁵

Los papilomavirus comparten estas características con los virus de la familia Polyomaviridae, pero presentan diferencias con respecto a estos.²⁵

El ciclo de vida del VPH sigue estrictamente el programa de diferenciación del queratinocito.²⁵

Durante la infección del epitelio de las mucosas, los viriones deben alcanzar en primer lugar las células basales no diferenciadas.²⁵

Por ello, se piensa que el virión VPH infecta tejidos epiteliales a través de microabrasiones que permiten un acceso más fácil a las zonas basales del epitelio.²⁵

Una vez en contacto con las células objetivo, el virión se asocia con receptores putativos como son las alfa integrinas, la heparina y las lamininas.²⁵

Los viriones entran en las células epiteliales basales por endocitosis mediada por vesículas recubiertas de clatrina y/o caveolina, dependiendo del tipo de VPH.²⁵

Una vez en el interior celular, el genoma viral es transportado al núcleo por mecanismos desconocidos, donde se mantiene como un minicromosoma circular libre.²⁵

Se transcriben entonces los genes tempranos (E), lo que permite realizar una replicación del ADN inicial que resulta en un número de copias de entre 50-100 genomas virales por célula.²⁵

A partir de este momento, el genoma viral se replica en promedio una vez por ciclo celular, cuando las células basales se dividen, y los genomas virales se reparten a partes iguales entre las células hijas. Este tipo de replicación viral se denomina replicación tipo plásmido.²⁵

Cuando las células basales entran en el proceso de diferenciación que las convertirá en queratinocitos, a medida que migran hacia las capas superiores del epitelio, tiene lugar una explosión en la replicación del ADN viral, conocida como replicación vegetativa.²⁵

Además, en las capas superiores del epitelio del huésped se desencadena un complejo mecanismo de transcripción en cascada y se expresan los genes tardíos L1 y L2, que son las proteínas estructurales que encapsidan los genomas virales amplificados.²⁵

El ensamblaje de los viriones hijos se lleva a cabo en el núcleo, liberándose cuando se descaman las células muertas del epitelio del huésped, de manera que el ciclo de vida viral continua.²⁵

Actualmente se desconocen las señales intracelulares que regulan la transición del virus hacia la replicación vegetativa durante la diferenciación de los queratinocitos.²⁵

CLASIFICACION

Las diferencias genóticas entre los tipos de papiloma virus vienen marcadas por los diferentes aminoácidos que constituyen la proteína L1 (proteína estructural del virus que posee además efecto antigénico).²⁵

Son las características de esta proteína las que hacen que el virus pueda ser tratado como de bajo o alto riesgo y por ello su genotipo específico es el que se usa para poder clasificar a estos virus.²⁵

Según el genotipo de la proteína L1 podremos clasificar los virus como: L1 tipo 16, L1 tipo 18 o como VPH tipo 16, VPH tipo 18. (25) La mayoría de los genomas de los papilomavirus contienen entre 8 y 10 marcos abiertos de lectura.²⁵

El genoma del papilomavirus humano tipo 16 contiene 6 genes de expresión temprana (denominados E1, E2, E3, E4, E5 y E6, por early genes) y 2 de expresión tardía (denominados L1 y L2, por late genes).²⁵

A diferencia con los polyomavirus, todos los ARN mensajeros de los papilomavirus se transcriben a partir de una sola de las hebras del ADN.²⁵

La secuencia que codifica las diferentes proteínas se solapa en algunos casos, lo que permite utilizar de forma eficiente un genoma muy pequeño.²⁵

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación más frecuente de infección por el virus del papiloma humano es la aparición de verrugas cutáneas.²⁶

Existe la evidencia de que algunos tipos cutáneos de VPH, como las VPH-1 y VPH-2, causan verrugas comunes; encontradas con frecuencia en manos y pies, pero pueden aparecer en otras áreas, como rodilla y codo. Estas verrugas tienen una superficie característica de coliflor, y típicamente elevada ligeramente por encima de la piel circundante.²⁶

Los tipos cutáneos de VPH no suele causar usualmente verrugas genitales y no se asocian con el desarrollo de cáncer.²⁶ También se ha identificado la presencia de diferentes tipos de verrugas, según su localización:

Verrugas plantares: se encuentran en la base del pie; y crecen hacia adentro, generalmente causando dolor al caminar.²⁶

Verrugas subunguales o periunguales: se forman debajo de la uña (subungual), alrededor de la uña o en la cutícula (periungual).²⁶

Pueden ser más difícil de tratar que otras verrugas de diferentes lugares.²⁶

Verrugas planas: se ubican comúnmente en los brazos, cara o nuca. Como las verrugas comunes, estas planas se presentan más en niños y adolescentes.

En personas con la función inmune normal, estas verrugas planas no se asocian con el desarrollo de cáncer.²⁶

Las verrugas genitales o anales (Condilomata acuminata o verrugas venéreas) son los signos mas reconocidos de esta infección del VPH genital.

Aunque hay una amplia variedad de tipos de VPH que pueden causar verrugas genitales, los tipos 6 y 11 dan cerca del 90 % de todos los casos.^{26,27}

Los tipos de VPH que tienden a causar verrugas genitales no son los mismos que causan cáncer cervical.²⁶

Sin embargo, desde que un individuo puede infectarse con múltiples tipos de VPH, la presencia de verrugas no es regla de que esté ausente la posibilidad de la presencia de tipos de alto riesgo del virus.^{26,27}

Por otro lado es importante no olvidar hacer mención que una infección de VPH es un factor necesario en el desarrollo de casi todos los casos de cáncer cervical.²⁸

Cerca de una docena de tipos de VPH (incluyendo los tipos 16, 18, 31, 45) se llaman tipos de «alto riesgo» debido a que pueden disparar un cáncer cervical o también cáncer anal, cáncer vulvar, cáncer de pene.²⁸

Desde el punto de vista del cáncer cervical, los dos tipos más importantes son VPH 16 y 18: VPH 16 está asociado con casi el 60 % de los casos de cáncer cervical, y VPH 18 por otro 10 % de los casos.²⁸

Los factores de riesgo de cáncer cervical están relacionados con características tanto del virus como del huésped, e incluyen:

- múltiples compañeros sexuales
- una pareja masculina con muchos compañeros sexuales presentes o pasados
- infecciones urinarias persistentes
- edad temprana en la primera relación sexual
- elevado número de partos
- infección persistente con un VPH de alto riesgo (como VPH 16 o 18)
- inmunosupresión
- ciertos subtipos de HLA (antígenos leucocitarios humanos)
- uso de contraceptivos orales
- uso de nicotina.

Varios tipos de VPH, particularmente el tipo 16, han sido hallados asociados con carcinoma orofaríngeo de células escamosas, una forma de cáncer de cabeza y cuello.²⁸

Los cánceres inducidos por VPH con frecuencia tienen secuencias virales integradas en el ADN celular. Algunos de los genes tempranos de VPH, como E6 y E7, actúan como oncogenes promoviendo la proliferación celular y la transformación tumoral.²⁸

La proteína endógena p53 previene el crecimiento celular en presencia de ADN dañado, activando la apoptosis, primariamente mediante la activación de la transcripción de la proteína proteína X asociada con BCL-2 (BAX) (que bloquea los efectos de la antiapoptosis del receptor BCL-2) mitocondrial).²⁸

Además, p53 es un factor de transcripción que también activa la expresión de la proteína p21, la cual bloquea la formación del complejo ciclina D/Cdk4, que a su vez previene la fosforilación de pRb.²⁸

Esto provoca una parada en la progresión del ciclo celular, ya que se impide la activación de E2F, un factor de transcripción necesario para la activación de genes implicados en la proliferación celular.²⁸

En resumen, p53 es un gen supresor tumoral que detiene el ciclo celular cuando hay ADN dañado. Las proteínas virales E6 y E7 trabajan inhibiendo dos genes supresores de tumores: E6 activa la degradación de p53, y consecuentemente inhibe p21 y pRb, mientras E7 se une directamente e inhibe pRb.²⁸

Como se indicó previamente, la acción conjunta de E7 (inhibiendo pRb) y E6 (degradando p53) produce un efecto sinérgico en la activación del ciclo celular, dando como resultado la proliferación descontrolada de las células infectadas por el virus que, asociado al efecto anti-apoptótico resultante de la inactivación de p53, es una potente combinación oncogénica.²⁸

Los VPH sexualmente transmitidos también pueden causar la mayor fracción de casos de cáncer anal y aproximadamente el 25 % de casos de cáncer de boca y garganta (orofaringe).²⁸

Este último comúnmente presente en el área de las amígdalas; el VPH se enlaza con el incremento de cáncer oral en no fumadores.²⁸

El contacto de sexo anal o de sexo oral con una pareja sexual infectada de VPH puede incrementar el riesgo de desarrollar esos tipos de cánceres.²⁸

Se considera que una historia de infección con uno o más tipos de VPH de alto riesgo es un prerrequisito para el desarrollo de cáncer cervical (y la vasta mayoría de las infecciones VPH no son de alto riesgo); de acuerdo a la ACS (American Cancer Society: Sociedad Estadounidense de Cáncer), las mujeres sin historia de virus no desarrollan ese tipo de cáncer.²⁸

La mayoría de las infecciones de VPH son resueltas rápidamente por el sistema inmune y no progresan a cáncer cervical.²⁹

Debido a que el proceso de transformación de células cervicales normales en cancerosas es lento, el cáncer ocurre en personas que han sido infectadas con VPH por un largo tiempo, usualmente una década o más.^{29,30}

5- FLUOURACILO

DEFINICIÓN

El 5-fluorouracilo (5FU) es un antimetabolito que inhibe la síntesis de DNA y RNA produce desequilibrio en el crecimiento celular y muerte.³¹

Es un fármaco que bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiurídílico para convertirlo en ácido timidílico mediante la inhibición de una enzima que es importante para la síntesis de la timidina, que siendo parte de la molécula de ADN detiene su formación.³¹

El fármaco es específico del ciclo de fase celular, fase S.³¹

La actividad inhibitoria del fármaco, por su analogía con el ácido nucleico uracilo, tiene afectación sobre el veloz crecimiento de las células neoplásicas que aprovechan preferentemente la molécula del uracilo para la biosíntesis del ácido nucleico.³²

Los efectos de una privación de ADN y ARN atacan más a las células que crecen y se multiplican sin control que a las normales.³³

Su eficacia radica en que se une de forma irreversible a la enzima timidilato sintasa, esencial para la síntesis de nucleótidos de timina. La timina es una de las cuatro bases nitrogenadas que forman parte del ADN, y su carencia implica que el ADN no se puede replicar, lo que inhibe la división celular, y por tanto, el crecimiento tumoral.³⁴

USOS

Se usa en el tratamiento de verrugas virales tópico o intralesional, pero la respuesta difiere en la presentación clínica de la lesión.³¹

Se reporta en diferentes estudios un 50 a 60% de aclaramiento de las verrugas vulgares y plantares con 5FU al 5%, con aplicación de hasta 3 meses, a diferencia de la verrugas planas que la tasa de recuperación es más alta.^{31,32}

EFFECTOS ADVERSOS

Entre los efectos adversos locales se han descrito eritema y erosiones superficiales.³⁵

Una vez que se alcanza el grado de inflamación predeterminado estas lesiones curan sin cicatriz. Algunos pacientes experimentan prurito e irritación intensa que requiere estrecho seguimiento y monitoreo de la respuesta terapéutica.³⁵

Por lo tanto se describe que los efectos secundarios más frecuentes reportados son:

- Dolor
- Prurito
- Irritación intensa
- Ardor
- Eritema³²

Las mujeres embarazadas deben evitar el medicamento a menos que el oncólogo tratante lo autorice según su análisis de la historia clínica.³⁴

En la aplicación tópica, la superficie cutánea tratada no debe ser mayor de 500 cm², alrededor de 23 X 23 cm³⁴

IMIQUIMOD

DEFINICIÓN

El imiquimod es una imidazoquinolina de 240,3 Å de peso molecular. Es un sólido cristalino, de color blanco y carente de olor. Es un producto químicamente estable, insoluble en sistemas acuosos y en la mayoría de los solutos orgánicos.³⁵

El imiquimod sublima a una temperatura entre 297-299 °C. Su constante de ionización es de 7,5. Cada gramo de crema al 5% contiene 50 mg de imiquimod en una solución que contiene ácido isoteárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, vaselina blanca, polisorbato 60, monoestearato de

sorbitano, glicerina, goma de xantano, agua purificada, alcohol bencílico, metilparabeno y propilparabeno.³⁶

Diferentes estudios in vitro e in vivo en ratones, cobayas, monos y humanos han demostrado que el imiquimod es un gran inductor de citocinas.

Las experiencias en cultivos tisulares demostraron que las primeras células que responden son las de estirpe monocitaria/macrofágica.³⁵

La principal citocina inducida por el imiquimod fue el interferón alfa IFN- α , pero puede también inducir sus otros cuatro subtipos de forma similar a como lo hace el organismo frente a una infección viral.³⁶

Asimismo, el imiquimod produce un incremento dosis-dependiente de otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina (IL) 1, IL-6, IL-8, IL10e IL-12. Igualmente, el queratinocito y el fibroblasto pueden producir citocinas bajo la inducción del imiquimod.³⁷

La absorción, distribución, metabolismo y excreción del imiquimod han sido bien estudiados en animales y humanos cuando se utiliza por vía oral. Su metabolito sistémico mayor, el S-26704, es un producto hidroxilado equipotente con el imiquimod.³⁷

Cuando se realizaron estudios cinéticos tópicos, las citocinas se detectaron de 1 a 2 h después de la aplicación del imiquimod, con notable incremento de la mayoría de ellas dentro de las primeras 8 horas.³⁷ Su absorción percutánea fue escasa.³⁷

En los primeros estudios en humanos no se observó cifra alguna sérica y su metabolito S-26704 no fue detectado en orina. Menos de 0,9% de su dosis radiomarcada fue excretada en orina y heces.³⁷

Estudios con carbono marcado del S-26704 demostraron que esta sustancia tiene una gran afinidad por unirse a fracciones de la membrana plasmática. Esta unión tanto por saturación como por competición, y no se apreció en el núcleo o en el citoplasma.³⁸

Esto sugiere que se une a un receptor de superficie de los monocitos y macrófagos³⁸.

Posteriormente se estimula la fosforilación de NF-kB (kappa-genenhancer binding protein) y los factores de transcripción del IFN, por la activación de la tirosincinasa o bien de la activación de la protein- cinasa C.³⁹

Estas moléculas activadas forforilizadas regulan múltiples citocinas inducidas por el imiquimod. Los factores activados de transcripción del IFN y el NF-kB actúan sobre el ADN celular induciendo la síntesis del ARN mensajero (ARNm) codificando IFN y otras citocinas.³⁹

La adición de cicloheximida, que bloquea la síntesis proteica, no inhibe la producción de IFN, TNF e IL generada por el imiquimod.³⁹

Esto indica que ninguna de estas citocinas es inducida como una cascada de sucesos, por lo que la inducción de citocinas por el imiquimod es un hecho primario y esta sustancia ocasiona la producción de ARNm de forma directa e independiente³⁹.

El imiquimod es un potente inductor del IFN- α y potencia la actividad citolítica mediada por células contralas dianas virales; también induce la producción de otras citocinas en células mononucleares periféricas.³⁹

Por este efecto sobre la inmunidad, el imiquimod se ha demostrado eficaz en el tratamiento de los CA. Se emplea por vía tópica en crema al5% (5 mg de imiquimod por cada 100 g de crema).³⁹

USOS

El imiquimod es el prototipo de los medicamentos del siglo XXI. Sin ser un fármaco químicamente muy complejo, es capaz de modificar la respuesta inmune, con inducción de grandes cantidades de IFN- α y citocinas como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α .³⁷

Aunque es un fármaco con gran efecto final antiviral y antitumoral, no puede ser calificado per se como tal, ya que sólo es inductor de esta respuesta en el tejido.³⁷

Sus indicaciones más importantes son el tratamiento de las infecciones por el VPH, las queratosis solares y los CCB, aunque el horizonte puede ampliarse en los próximos años al Molluscum contagiosum, los lentigos malignos melanomas, la eritroplasia de Queyrat, la enfermedad de Bowen, etc.³⁷

Es posible que la mayor experiencia en el manejo de este fármaco amplíe considerablemente sus indicaciones en los próximos años.⁴⁰

EFFECTOS ADVERSOS

La toxicidad del imiquimod tiene notables diferencias que dependen de la vía de administración.³⁸

Estudios previos realizados por vía sistémica en ratas, ratones y monos, utilizando vías diferentes (oral, intraperitoneal, subcutánea e intravenosa), revelaron que los efectos secundarios más comunes fueron la hipoactividad y la letargia.³⁸

En dosis letales o próximas a letales se observaron convulsiones.³⁸

No obstante, la dosis media letal es mayor de 5.000 mg/kg, por lo que realmente se trata de un medicamento muy seguro. Otro efecto secundario observado en dosis altas repetidas fue la inducción a cambios de la población linfóide, manifestándose como agrandamiento de órganos linfoides.³⁸

El sistema linfóide periférico se estimuló con dosis altas, superiores a 10-30mg/kg/día, después de su administración diaria durante un mes³⁸

En animales expuestos a altas dosis de imiquimod se observó anemia y trombocitopenia, pero pueden considerarse como unos efectos secundarios esperados ya que el IFN induce una supresión de las células de la médula ósea hematopoyéticas.³⁸

Por el contrario, se produce una plasmocitosis tanto en ganglios como en bazo y médula óseas.³⁸

Si la dosis de 10-30 mg/kg/día se mantenía durante mucho tiempo, se apreciaba un notable descenso de la albúmina, pérdida de peso y muerte del animal.³⁸

No obstante, todos estos efectos sistémicos fueron reversibles, ya que en realidad son farmacológicos y no son consecuencia de la citotoxicidad inducida por el imiquimod.³⁸

Los efectos secundarios del uso del imiquimod por vía tópica son escasos, donde el producto muestra poca absorción sistémica en piel intacta durante un tratamiento prolongado de 16 semanas.⁴¹

Sólo podría ser letal si la dosis fuera mayor de 1.600 mg/m. Si en una aplicación se administra más de 200 mg, puede tener alguna absorción sistémica, manifestándose sobre todo como hipotensión, que se resuelve con facilidad mediante la administración oral de fluidos.³⁸

Grandes dosis tópicas únicas (2.000 y 5.000 mg/kg cada 24 h) de imiquimod aplicado en animales de experimentación no producen la muerte ni signos graves de toxicidad.³⁸

Esto significa que la dosis media letal (LD) dérmica es mayor de 5.000 mg/kg.³⁸

Los efectos secundarios tras el tratamiento tópico con imiquimod van a aparecer principalmente en la piel y, concretamente, en el lugar de la aplicación.⁴¹

Éstos son más comunes en aquellos pacientes tratados con imiquimod crema al 5% que al 1%, y en aquellos con aplicación diaria más que en la pauta de tres veces por semana.⁴¹

Los efectos secundarios locales se deben a la inflamación inducida por las citocinas y/o a la respuesta inmune.

Clínicamente se van a manifestar como:

- Eritema
- Picor
- Dolor
- Erosión
- Quemazón
- Sensibilidad extrema
- Excoriación
- Edema
- Vesículas
- Descamación

- Induración
- Ulceración.⁴¹

Suelen aparecer a las 2 semanas de comenzar el tratamiento y desaparecen a las 2-3 semanas de suspenderlo.³⁸

Los síntomas subjetivos más frecuentes son el picor y la quemazón. Estas reacciones son normalmente leves o moderadas y en muy pocas ocasiones (1%) han causado el abandono del tratamiento por parte del paciente.³⁸

Se ha descrito un caso de re- acciones locales importantes que obligaron a suspender el tratamiento en un paciente inmunodeprimido y no circuncidado.³⁸

A los pacientes varones no circuncidados que se apliquen imiquimod crema bajo el prepucio se les debe advertir de la necesidad de retraer el prepucio diariamente para lavar y secar minuciosamente la zona.⁴²

También se han descrito reacciones cutáneas a distancia (eritema y rash papuloso), normalmente producidas por el contacto accidental con la crema.⁴²

De igual forma, los efectos secundarios sistémicos descritos por la aplicación tópica del imiquimod son muy poco frecuentes.⁴¹

En algunos estudios se califican de nulos, y en otros se mencionan: cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, síndrome seudogripal y mialgias en pacientes tratados con imiquimod crema al 5%, pero estos síntomas no eran estadísticamente significativos respecto a los que aparecían en los pacientes tratados con placebo y con imiquimod crema al 1%.⁴¹

En otro estudio donde se utilizó imiquimod crema al 5% para tratar a 35 pacientes con CCB, se describen como efectos adversos sistémicos: cefalea, fatiga, fiebre, malestar general, náuseas, diarrea y artralgia.⁴²

Estos se daban con mayor frecuencia en aquellos pacientes que recibían mayores dosis (1 o 2 aplicaciones diarias). No se ha demostrado que el imiquimod sea teratogénico, pero sí retraso en el crecimiento óseo y peso ³⁸

Tampoco fue mutagénico ni in vivo ni in vitro asimismo, no ha mostrado actividad mutagénica en ninguno de los tests de toxicidad genética. ⁴²

PRONÓSTICO

El período de incubación del VPH es difícil de determinar, se estima entre pocas semanas y varios meses. ⁴³

Las lesiones se inician por pequeños elementos que tienden a crecer y a confluir en formaciones verrucosas y vegetantes, blandas, sin tendencia a la queratinización en su superficie, a veces presentan disposición lineal en forma de crestas, generalmente múltiples, agrupadas y de tamaño muy variado que pueden ocupar extensas áreas. ⁴³

En la mujer suelen afectar el introito, los labios menores y mayores y con frecuencia la vagina y el cuello uterino. ⁴³

En los dos sexos se observan condilomas acuminados perianales, aunque con mayor frecuencia en la mujer. ⁴³

Las acciones de salud en los niveles primario y secundario de atención han favorecido el diagnóstico temprano y en estadios precoces de la enfermedad, por lo que resulta cada vez más raro encontrar formas agudas de la condilomatosis en cualquier localización genital, con lo cual se evitan los tratamientos quirúrgicos cruentos y deformantes de la anatomía femenina y su consecuente daño psicológico y funcional. ⁴³

Si no se trata dicho cuadro de manera oportuna el pronóstico conduce a la posible aparición de carcinoma, por lo que el tratamiento debe establecerse en el contexto de la realidad de que se van a obtener fracasos terapéuticos y una elevada o moderada tasa de recidivas (8-33%), por lo que el objetivo terapéutico será procurar períodos sin condilomas y no aplicar métodos muy agresivos, teniendo en cuenta que la desaparición de la lesión condilomatosa no significa la eliminación del VPH. ⁴⁴

PRONÓSTICO

La prevención de la infección genital por el VPH es importante para reducir la prevalencia de las verrugas genitales, las pruebas de Papanicolau anormales y el Cáncer.⁴⁵

En México en 2008 se incluyó en la Estrategia de Prevención Integral del Cáncer Cérvico Uterino la aplicación de la vacuna de VPH.⁴⁵

La Secretaría de Salud a partir del 2009 aplicó el esquema ampliado de aplicación en tres dosis, 0, 6, 60 meses, se empezó a administrar a adolescentes mujeres de 9 a 12 años de municipios con menor índice de desarrollo humano del país, ubicados en 7 entidades federativas: Chiapas, Durango, Guerrero, Nayarit, Oaxaca, Puebla y Veracruz.⁴⁵

Las vacunas constituyen una de las medidas sanitarias que mayor beneficio ha producido y sigue produciendo a la humanidad, previniendo de manera profiláctica de numerosas enfermedades.⁴⁵

Algunas de las ventajas de la vacuna son:

1. La efectividad en las adolescentes antes del inicio de la vida sexual.
2. Protege contra la infección de los dos tipos de virus de papiloma humano más frecuente asociados al cáncer cérvico uterino, el 16 y el 18, que ocasionan alrededor del 70% del total de casos.
3. Es una vacuna segura y eficaz que se debe administrar en tres dosis.
4. Disminuirá la angustia de las mujeres y los costos de atención al disminuir la incidencia de las lesiones precursoras y el cáncer.⁴⁵

La información sobre la seguridad de las vacunas contra el VPH previa a su autorización fue obtenida a través de ensayos clínicos hechos en más de 10.000 niñas y mujeres jóvenes para cada una de las dos vacunas.⁴⁵

Desde su autorización en junio de 2006 y hasta mayo de 2009, se han distribuido 24 millones de dosis de Gardasil® en los Estados Unidos y más de 40 millones de dosis en todo el mundo. Hasta mayo del 2009, se habían distribuido siete millones de dosis de Cervarix® en todo el mundo.⁴⁵

Desde la introducción de las vacunas contra el VPH en los Estados Unidos, Australia, Europa y en un número cada vez mayor de países de ingresos medianos, muchas agencias reguladoras nacionales e internacionales han estado vigilando rigurosamente su seguridad.⁴⁵

Estas agencias dan seguimiento a cualquier informe de reacciones adversas para determinar si el problema fue causado o no por la vacunación.⁴⁵

También colaboran para garantizar que las recomendaciones relativas al uso de las vacunas contra el VPH se basen en los resultados de seguridad más recientes.⁴⁵

III.OBJETIVOS

3.1 Objetivo general:

- 3.1.1** Determinar la efectividad del tratamiento con Imiquimod en las lesiones por HPV en vulva frente al uso de 5 Fluoracilo en las pacientes que acuden a la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt durante el año 2014.

3.2 Objetivos específicos:

- 3.2.1** Describir efectos adversos del imiquimod en el manejo de lesiones papilomatosas en vulva.
- 3.2.2** Describir efectos del 5-Fluoracilo en el manejo de lesiones papilomatosas en vulva.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de estudio:

Ensayo Clínico Controlado.

Ya que se determinó la eficacia de un medicamento frente a otro en el tratamiento de lesiones por papiloma virus. (Imiquimod o 5-Fluoracilo) en el departamento de Ginecoobstetricia del Hospital Roosevelt durante el período de Enero a Octubre del año 2014.

4.2 Población:

Pacientes que asistieron a la consulta externa de Ginecología del hospital Roosevelt que contaban con diagnóstico de papilomatosis vulvar, las cuales fueron 70.

4.3 Selección y tamaño de la muestra:

UNIVERSO 2011

76 Pacientes

UNIVERSO 2012

82 Pacientes

Por tanto, se tomó el total de la población durante el período del estudio y que cumplían con los criterios de inclusión.

4.4 Sujeto de estudio:

Pacientes con diagnóstico de papilomatosis vulvar a las que se les aplicó el tratamiento tópico de Imiquimod y 5-fluoracilo en el departamento de Ginecoobstetricia del Hospital Roosevelt.

4.5 Criterios de inclusión:

- a) Pacientes con diagnóstico clínico de papilomatosis vulvar.
- b) Que asistieron a citas No. 3,6 y 9 para aplicación de Imiquimod y 5-fluoracilo en consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, cada semana.
- c) Edad: mayor de 10 años.

4.6 Criterios de exclusión:

- a) Sin enfermedades crónicas de base.
- b) Que no asistieron a las citas no. 3,6 y 9, para la aplicación del tratamiento mencionado.

4.7 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición	Unidad De Medida
Virus del papiloma Humano	Virus ADN de los Papillomaviridae. Algunos tipos de VPH pueden causar verrugas o condilomas, mientras otros pueden generar infecciones subclínicas, que pueden dar lugar a cáncer cervical, de vulva, vagina y ano en mujeres, o cáncer , se transmiten por contacto piel a piel.	Clínica: a) Lesiones en coliflor. b) De color piel. c) Verrucosas. d) Bordes no limitados. e) Superficie elevada.	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente
Efectividad	Capacidad de lograr un efecto deseado, esperado o anhelado. En cambio, eficiencia es la capacidad de lograr el efecto en cuestión con el mínimo de recursos posibles viable.	Mediante fotografías, al inicio del estudio, 5 semanas posteriores al inicio del tratamiento, y al final del estudio. a) Número de lesiones. b) Área que abarcan en los genitales.	a) Cuantitativa b) Cualitativa	a)Intervalo b) Nominal	a)número <5 , 5-10, >5 b)pubis, labios mayores y menores periné
Imiquimod	Amina imidazoquinolina sintética inmunomoduladora, eficaz para el tratamiento tópico de los condilomas acuminados y otros padecimientos dermatológicos.	Se aplicará una gota que abarque toda el área del un hisopo directamente en las lesiones una vez por semana durante 11 semanas.	Cualitativa	Nominal	Si No
5-Fluoracilo	Antimetabolito utilizado en algunas formas de cáncer, se maneja en presentaciones tópicas, crema y solución; o sistémicas.	Se aplicará una gota que abarque toda el área del un hisopo directamente en las lesiones una vez por semana durante 11 semanas.	Cualitativa	Nominal	Si No
Efectos Adversos	Complicaciones fisiológicas del paciente durante el desarrollo de la historia natural de la enfermedad	Dolor Prurito Irritación intensa Ardor Eritema	Cualitativa	Nominal	Tipo

I.

INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS UTILIZADOS PARA LA RECOLECCION DE INFORMACION

Para la selección adecuada de las pacientes, se realizó de manera aleatoria asignando según el número de registro de cada paciente.

Si el número de registro finalizaba en número par se asignó tratamiento con imiquimod y si finalizaba en número impar se le asignó el 5 fluoracilo, para que de esta manera no se diera lugar a sesgo.

Para la recopilación de datos se utilizaron tres hojas de papel bond tamaño carta en donde se describieron según el número de citas la cantidad de lesiones que tenía la paciente en cada una, y las áreas anatómicas que abarca y finalizó en una sección en donde se describieron los efectos adversos encontrados.

PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

El presente trabajo de investigación se fundamentó en los principios básicos de la ética: beneficencia, no maleficencia, respeto por las personas o autonomía y justicia.

En primer lugar se le solicitó la autorización o consentimiento informado de la paciente que formó parte del estudio, previamente se aseguró que toda la información dada a cada participante ha sido comprendida con ello se respeta su individualidad

El estudio se llevó a cabo en la consulta externa de ginecología del hospital Roosevelt.

No se hizo ninguna intervención por parte del investigador, salvo la aplicación del tratamiento indicado y la realización del cuestionario y observación para poderse llenar el documento de recolección de información.

Todas las participantes del estudio tuvieron plena libertad de retirarse del estudio en cualquier momento que así se deseara.

Se les garantizó a las participantes que el uso de la información será únicamente para los fines originales del estudio, previamente mencionados. La información recabada fue reportada por escrito en el presente informe final, el cual será presentado a la Universidad San Carlos de Guatemala y a la institución Hospital Roosevelt, en donde no se emplearon los nombres de las pacientes para cumplir con la confidencialidad.

Las pacientes que participaron, no tuvieron beneficios directos pero contribuyeron, con su información, a evaluar si es necesario complementar o modificar el tratamiento de la papilomatosis vulvar, para poder beneficiar a otras usuarias que acudan con problemas de esta índole.

Así mismo, la institución Hospital Roosevelt se verá beneficiada, al tener datos certeros y verídicos acerca de la evolución de sus pacientes durante la aplicación del tratamiento tópico de las lesiones por papilomatosis vulvar, identificando cual es la mejor alternativa de tratamiento, tanto por sus índices de curación como por la menor cantidad de efectos adversos notificados por las pacientes; para que así mismo, se tenga más seguridad y certeza de estar brindando una buena atención a la población que acude a este centro asistencial.

PROCEDIMIENTO DE ANALISIS DE LA INFORMACION

Durante el proceso de análisis de la información se tomaron en cuenta los objetivos planteados con anterioridad.

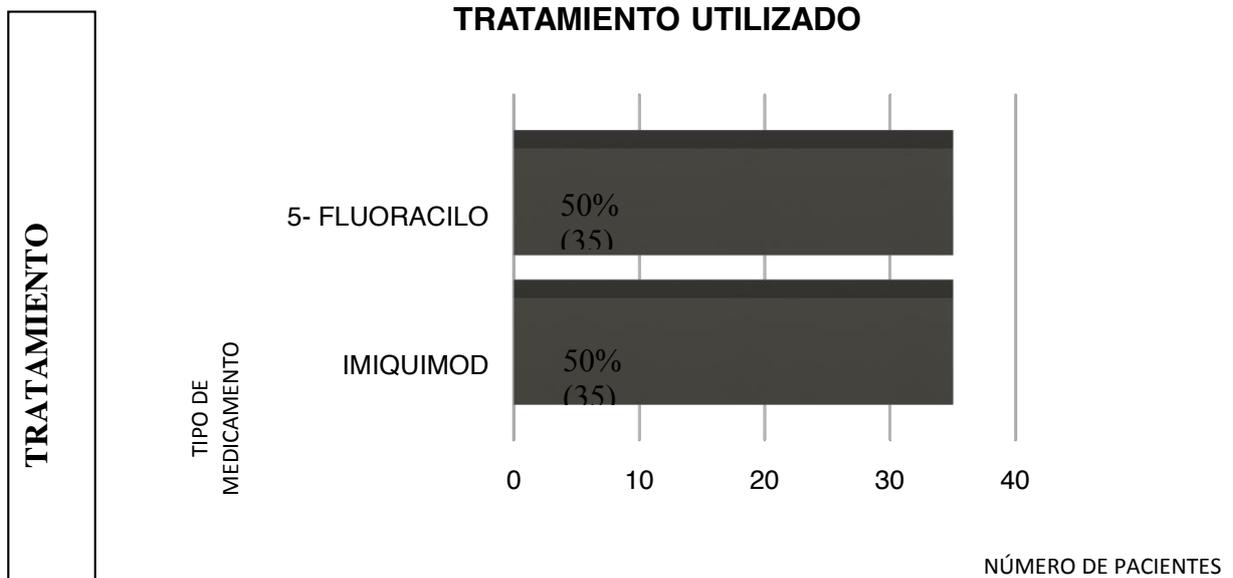
Los resultados que se obtuvieron se sintetizan demostrando que el tratamiento con Imiquimod resultó más efectivo en el manejo de dichas lesiones, por su mecanismo de acción, mejores resultados en cuanto a la eliminación o disminución del número de lesiones observadas desde la cita inicial, y por su menor incidencia en efectos adversos, fomentando de esta manera un mayor apego a la terapéutica y disminuyendo el periodo de curación de las pacientes para poder brindarles una mejor calidad de vida en cuanto al tratamiento sugerido por su médico tratante.

Los mismos se presentan a continuación en forma de gráficas y posteriormente se discuten y se analizan cada grafica de manera individual, se analizaron con ayuda de Excel, Office.

V. RESULTADOS

I. TRATAMIENTO UTILIZADO

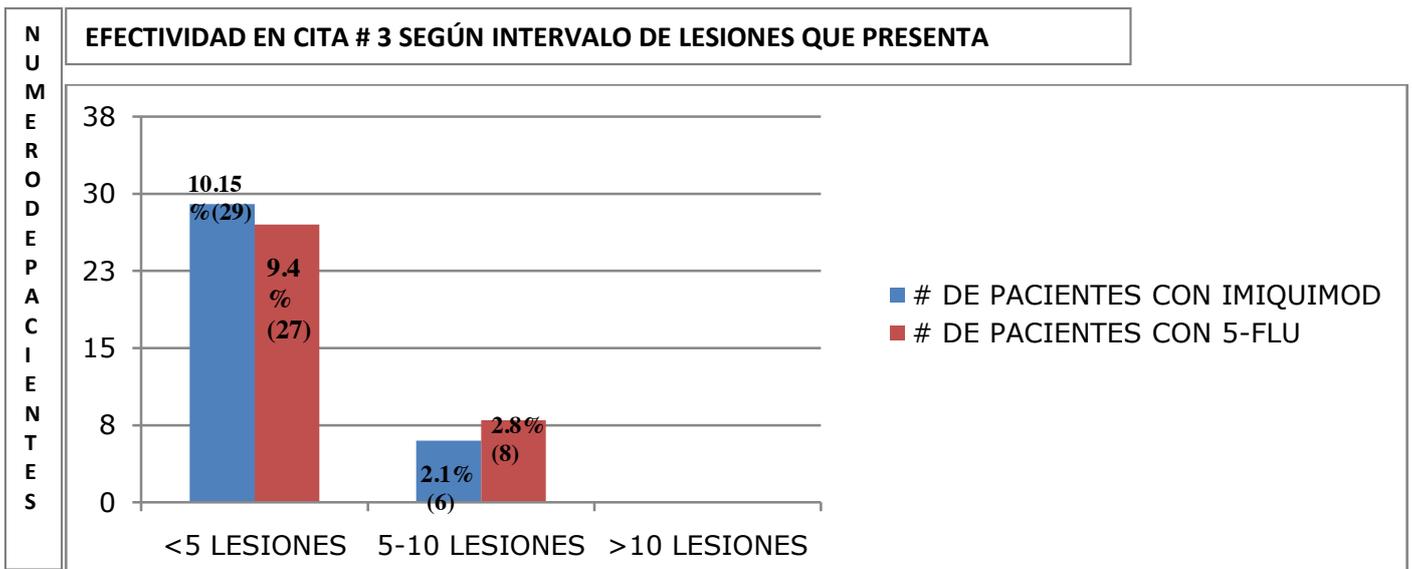
GRAFICA 1



_FUENTE: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Durante el estudio se tuvo una muestra de 70 pacientes a quienes se les asignó de forma aleatoria cada medicamento. 35 recibieron Imiquimod y 35 recibieron 5-fluoracilo.

GRAFICA 2
II. EFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 3 SEGUN EL INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Durante la cita 3 se observaron en el grupo de pacientes con imiquimod 29 que contaban con menos de 5 lesiones y del grupo de 5 fluoracilo 27. Del grupo de imiquimod únicamente 6 contaban con más de 5 lesiones y en el grupo del 5 fluoracilo únicamente 8

TABLA NO. 1
EFFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 3
SEGÚN EL INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA

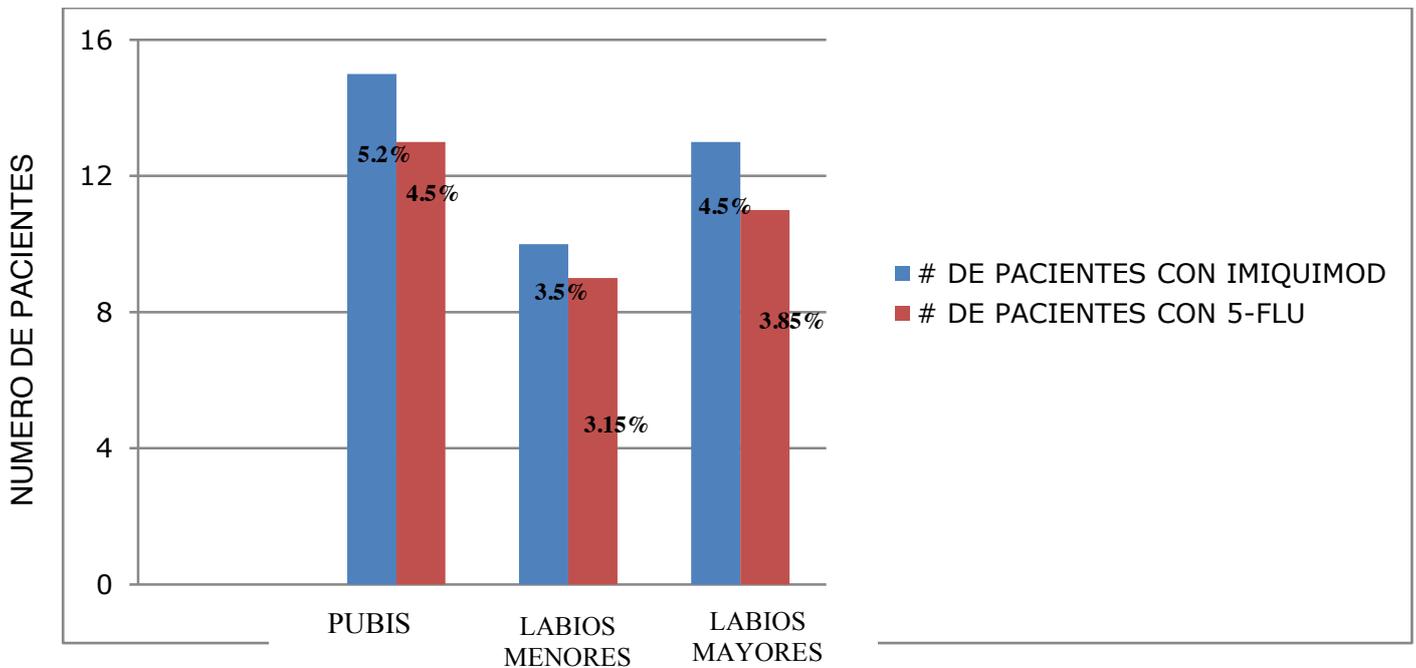
EFFECTIVIDAD EN CITA # 3 SEGÚN INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA	# DE PACIENTES CON IMIQUIMOD	# DE PACIENTES CON 5-FLU	
<5 lesiones	29	27	56
> 5 lesiones	6	8	14
	35	35	70

TABLA NO. 2
TEST EXACTO DE FISHER PARA CITA NUMERO 3
VALOR DE P

	<5 lesiones	> 5 lesiones	Total	
Imiquimod	29	6	35	
5-FU	27	8	35	
Total	56	14	70	

El valor de P equivale a 0.7660. La asociación entre filas y columnas al analizar el test exacto de Fisher muestra que la diferencia no es estadísticamente significativa

GRAFICA 3
III. AREAS ANATOMICAS AFECTADAS EN CITA NUMERO 3

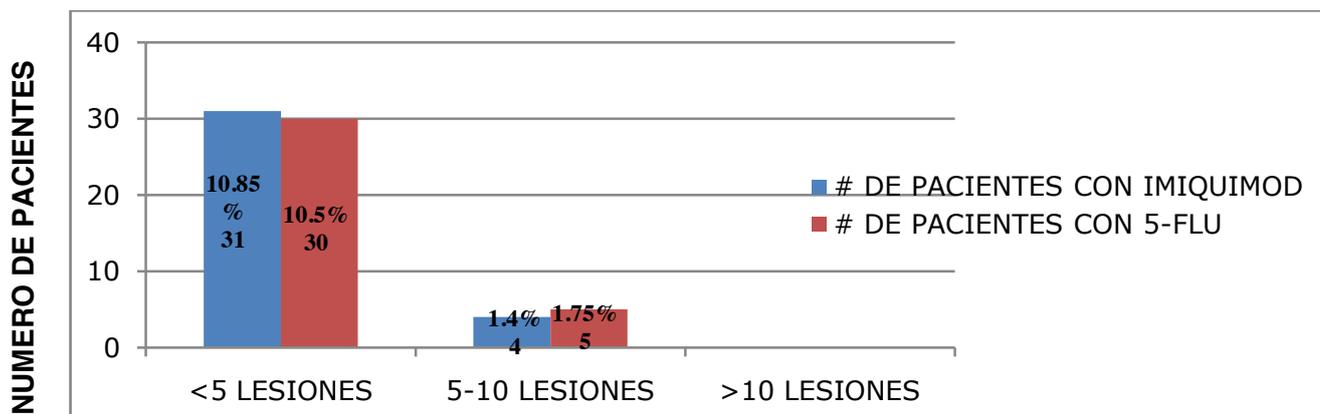


FUENTE: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se evaluó el área anatómica que podía estar afectada en el momento de la cita 3, en donde se evidencia que el área más afectada es el pubis para ambos grupos de pacientes.

GRAFICA 4

IV. EFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 6 SEGUN INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Durante la cita 6 se observa en el grupo con imiquimod que 31 pacientes cuentan con menos de 5 lesiones y solamente 4 cuentan con más de 5 lesiones. En el grupo de 5 fluoracilo, 30 pacientes cuentan con más de 5 lesiones y solamente 5 pacientes con más de 5 lesiones.

TABLA NO. 3
EFFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 6 SEGÚN EL INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA

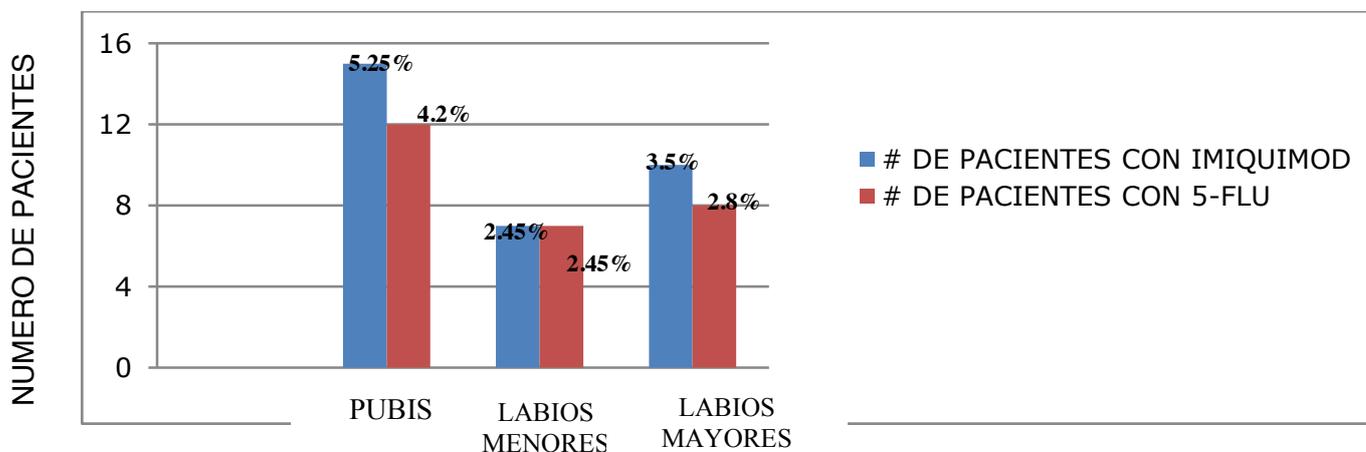
EFFECTIVIDAD EN CITA # 6 SEGÚN INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA	# DE PACIENTES CON IMIQUIMOD	# DE PACIENTES CON 5-FLU	
<5 lesiones	31	30	61
> 5 lesiones	4	5	9
	35	35	70

TABLA NO. 4
TEST EXACTO DE FISHER PARA LA CITA NUMERO 6
VALOR DE P

<5 lesiones	> 5 lesiones	Total	
Imiquimod	31	4	35
5-FU	30	5	35
Total	61	9	70

El valor de P equivale a 1.0000, lo cual es considerado que no es significativamente estadístico.

GRAFICA 5
V. AREAS ANATOMICAS AFECTADAS EN CITA NUMERO 6

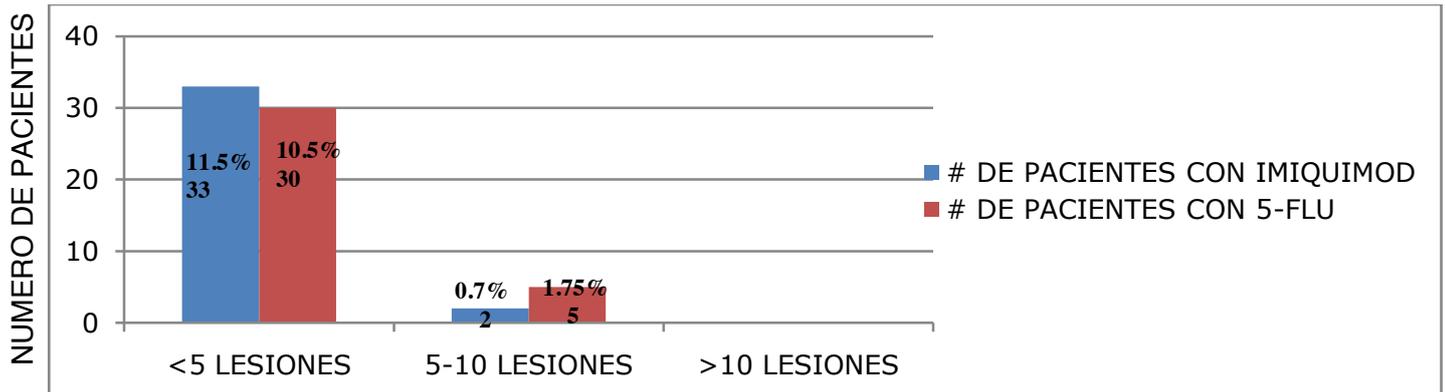


FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Para la cita número 6 aún permanece siendo el pubis el área anatómica más afectada. El área anatómica que involucra labios menores ha disminuido.

GRAFICA 6

VI. EFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 9 SEGUN INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Durante la cita 9 se encontraron 33 pacientes del grupo de imiquimod con menos de 5 lesiones y únicamente 2 con más de 5 lesiones. En el grupo de 5 fluoracilo se encontraron 30 pacientes con menos de 5 lesiones y únicamente 5 pacientes con más de 5 lesiones.

TABLA NO. 5
EFFECTIVIDAD EN CITA NUMERO 9
SEGÚN EL ENCUENTRO DE LESIONES QUE PRESENTA

EFFECTIVIDAD EN CITA # 9 SEGÚN INTERVALO DE LESIONES QUE PRESENTA	# DE PACIENTES CON IMIQUIMOD	# DE PACIENTES CON 5-FLU	
<5 lesiones	33	30	63
> 5 lesiones	2	5	7
	35	35	70

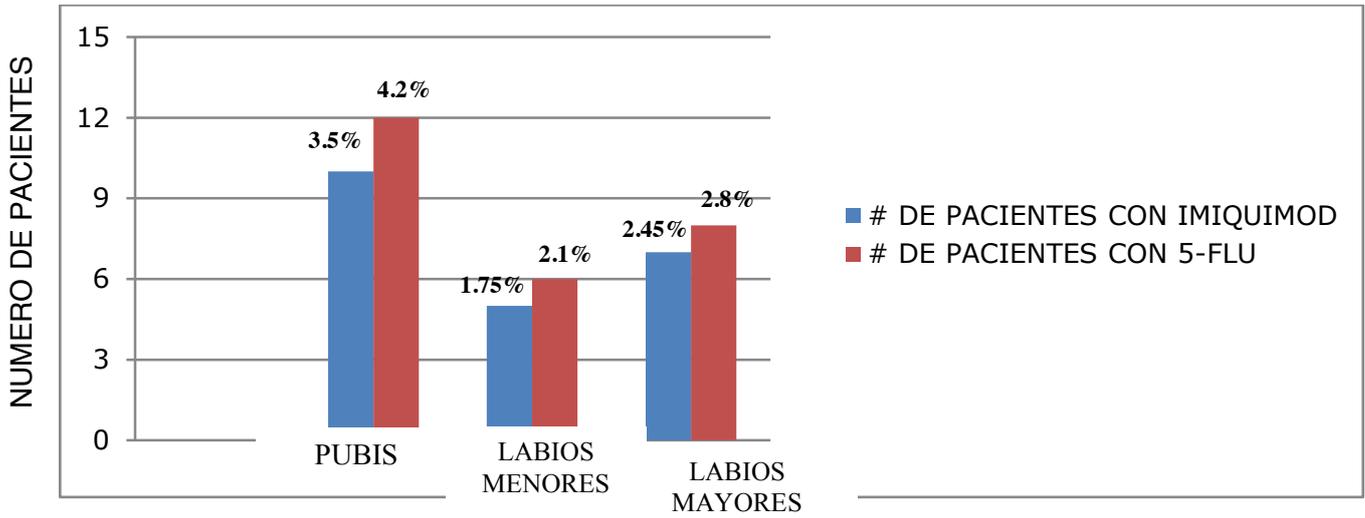
TABLA NO. 6
TEST EXACTO DE FISHER PARA LA CITA NUMERO 9
VALOR DE P

	<5 lesiones	> 5 lesiones	Total	
Imiquimod	33	2	35	
5-FU	30	5	35	
Total	63	7	70	

El valor de P para esta cita equivale a 0.4283

GRAFICA 7

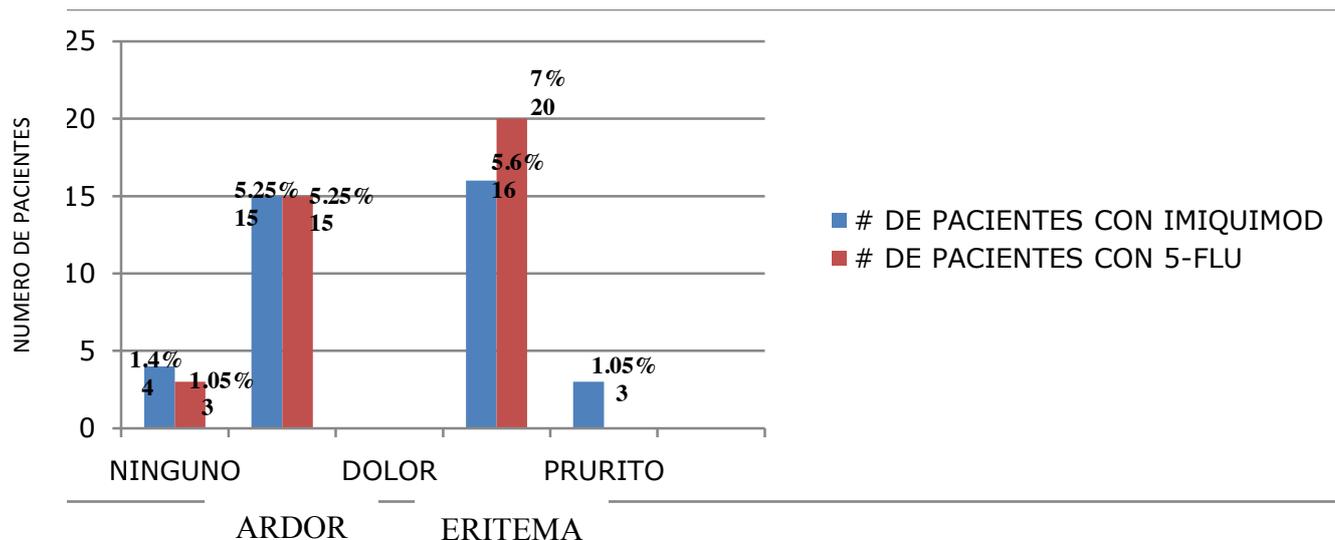
VII. AREAS ANATOMICAS AFECTADAS EN CITA NUMERO 9



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Durante la cita número 9 se encuentra el área anatómica más afectada el pubis al igual que al inicio, en la cita número 3.

GRAFICA 8
VIII. EFECTOS ADVERSOS EN CITA NUMERO 3



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Durante esta cita se observó en el grupo de imiquimod que 4 pacientes no reportaron efectos adversos, 15 reportaron ardor, 16 eritema y solamente 3 manifestaron prurito. En el grupo del 5 fluoracilo 3 pacientes reportaron que no manifestaron ningún síntoma, 15 ardor, 20 pacientes eritema.

TABLA NO. 7
EFFECTOS ADVERSOS EN CITA NO. 3

EFFECTOS ADVERSOS EN CITA # 3	# DE PACIENTES CON IMIQUIMOD	# DE PACIENTES CON 5-FLU
NINGUNO	4	3
ARDOR	15	15
DOLOR	0	0
ERITEMA	16	20
PRURITO	3	0
IRRITACION INTENSA	0	0

TABLA NO. 8
RIESGO RELATIVO,RRR,ARR,NNT PARA EL ADOR

ARDOR	
Riesgo relativo	1
95% IC	0.5303 to 1.8859
z statistic	0
Valor de P	P = 1.0000
RRR	-0.034
95% CI	[-0.791 to 0.403]
ARR	-0.014
95% CI	[-0.233 to 0.207]

Se observa que el ardor durante la cita número 3 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 1 con un valor de P de 1.000, con un intervalo de confianza al 0.95, un RRR en -0.034 y un ARR de -0.014.

TABLA NO. 9
RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL ERITEMA

ERITEMA	
Relative risk	0.8
95% CI	0.4534 to 1.4115
z statistic	0.77
Significance level	P = 0.4412
NNT (Benefit)	17.5
95% CI	11.449 (Harm) to ∞ to 4.960 (Benefit)
RRR	0.2
95% CI	[-0.269 to 0.496]
ARR	0.114
95% CI	[-0.115 to 0.327]

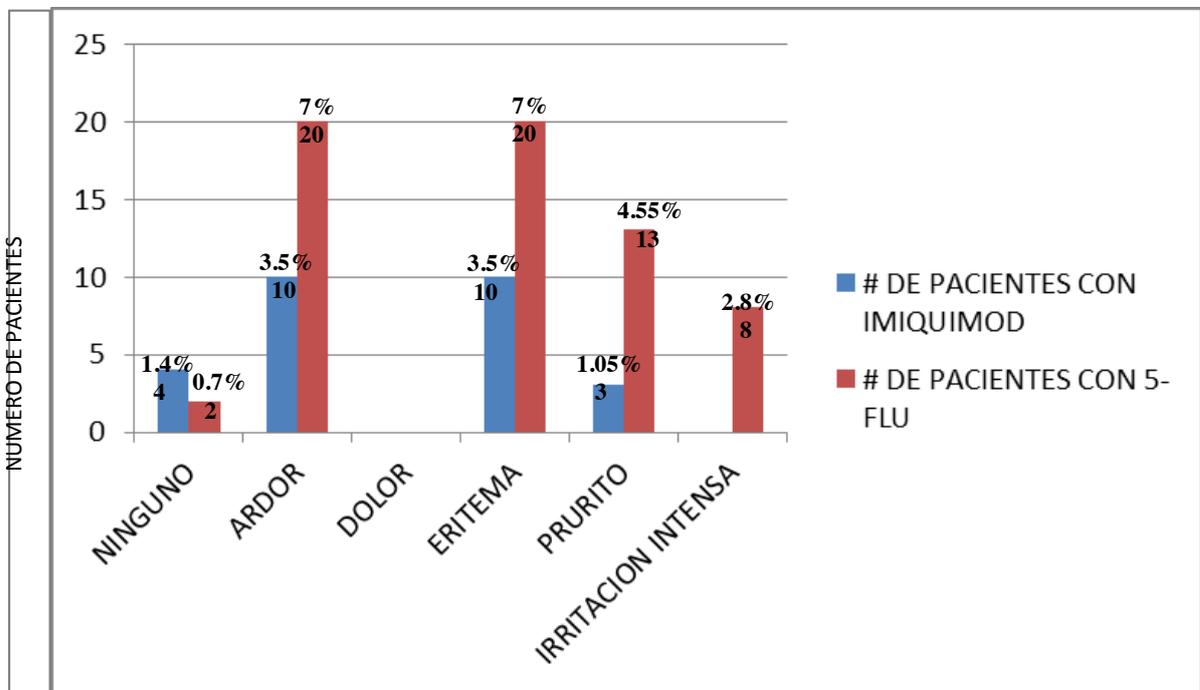
En cuanto al eritema durante la cita número 3 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 0.8 con un valor de P de 0.44 con un intervalo de confianza al 0.95 el RRR fue de 0.2, el ARR fue de 0.114 y el NNT de 17.5

TABLA NO. 10
RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL PRURITO

PRURITO	
Relative risk	7
95% CI	0.3682 to 133.0647
z statistic	1.295
Significance level	P = 0.1953
NNT (Harm)	23.667
95% CI	10.391 (Harm) to ∞ to 85.258 (Benefit)
RRR	-5.462
95% CI	[-119.811 to 0.654]
ARR	-0.076
95% CI	[-0.206 to 0.044]

En cuanto al prurito durante la cita número 3 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 7 con un valor de P de 0.1953 con un intervalo de confianza al 0.95 el RRR fue de -5.462 , el ARR fue de -0.076 y el NNT de 23.66

GRAFICA 9
IX. EFECTOS ADVERSOS EN CITA NUMERO 6



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Durante la cita 6 se evidencian dentro del grupo de imiquimod 4 pacientes que no reportan síntomas, 10 pacientes que manifiestan ardor, 10 manifiestan eritema y 3 prurito. En el grupo que usó 5 fluoracilo únicamente 2 no reportan síntomas, 20 reportan ardor, 20 manifiestan eritema y 8 tuvieron irritación intensa.

TABLA NO. 11
EFFECTOS ADVERSOS EN CITA NO. 6

EFFECTOS ADVERSOS EN CITA # 6	# DE PACIENTES CON IMIQUIMOD	# DE PACIENTES CON 5-FLU
NINGUNO	4	2
ARDOR	10	20
DOLOR	0	0
ERITEMA	10	20
PRURITO	3	13
IRRITACION INTENSA	0	8

TABLA NO. 12
RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL ARDOR

ARDOR	
Relative risk	0.5
95% CI	0.2526 to 0.9899
z statistic	1.989
Significance level	P = 0.0467
NNT (Benefit)	7
95% CI	3.614 (Benefit) to 111.216 (Benefit)
RRR	0.5
95% CI	[0.091 to 0.725]
ARR	0.286
95% CI	[0.054 to 0.478]

En cuanto al ardor durante la cita número 6 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 0.5 con un valor de P de 0.0467 con un intervalo de confianza al 0.95 el RRR fue de 0.5 , el ARR fue de 0.286 y el NNT de 7.

TABLA NO. 13
RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL ERITEMA

ERITEMA	
Relative risk	0.5
95% CI	0.2526 to 0.9899
z statistic	1.989
Significance level	P = 0.0467
NNT (Benefit)	7
95% CI	3.614 (Benefit) to 111.216 (Benefit)
RRR	0.5
95% CI	[0.091 to 0.725]
ARR	0.286
95% CI	[0.054 to 0.478]

En cuanto al eritema durante la cita número 6 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 0.5 con un valor de P de 0.0467 con un intervalo de confianza al 0.95 el RRR fue de 0.5 , el ARR fue de 0.286 y el NNT de 7.

TABLA NO. 14

RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL PRURITO

PRURITO	
Relative risk	0.2308
95% CI	0.0688 to 0.7746
z statistic	2.373
Significance level	P = 0.0176
NNT (Benefit)	7
95% CI	4.072 (Benefit) to 24.912 (Benefit)
RRR	0.769
95% CI	[0.26 to 0.928]
ARR	0.286
95% CI	[0.089 to 0.46]

En cuanto al prurito durante la cita número 6 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 0.2308 con un valor de P de 0.0176 con un intervalo de confianza al 0.95 el RRR fue de 0.769 , el ARR fue de 0.286 y el NNT de 7.

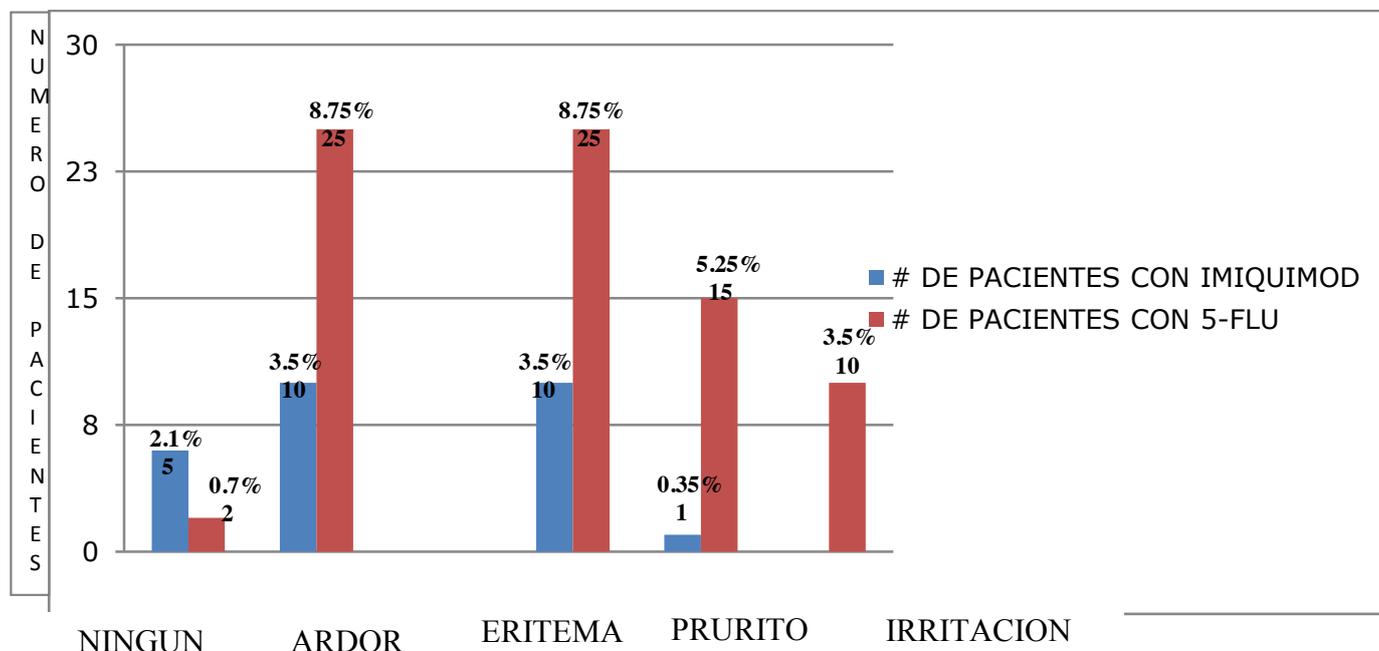
TABLA NO. 15
RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA LA IRRITACION INTENSA

IRRITACIÓN INTENSA	
Relative risk	0.0588
95% CI	0.0035 to 1.0000
z statistic	1.96
Significance level	P = 0.0500
NNT (Benefit)	8.875
95% CI	5.245 (Benefit) to 28.820 (Benefit)
RRR	0.941
95% CI	[0.019 to 0.996]
ARR	0.222
95% CI	[0.07 to 0.382]

En cuanto a la irritación intensa durante la cita número 6 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 0.0588 con un valor de P de 0.0500 con un intervalo de confianza al 0.95 el RRR fue de 0.941 , el ARR fue de 0.222 y el NNT de 8.875.

GRAFICA 10
X. EFECTOS ADVERSOS EN CITA NUMERO 9

EFECTOS ADVERSOS EN CITA # 9



FUENTE: BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Durante la cita 9 en el grupo de pacientes que utilizó imiquimod se encontraron 5 pacientes que no manifestaron ningún síntoma, 10 manifestaron ardor, 10 eritema y 1 reportó prurito. En el grupo que utilizó 5 fluoracilo 2 pacientes no reportaron ningún síntoma, 25 reportaron ardor, 25 eritema, 15 manifestaron prurito y 10 tuvieron irritación intensa.

TABLA NO. 16
EFFECTOS ADVERSOS EN CITA NO. 9

EFFECTOS ADVERSOS EN CITA # 9	# DE PACIENTES CON IMIQUIMOD	# DE PACIENTES CON 5-FLU
NINGUNO	6	2
ARDOR	10	25
DOLOR	0	0
ERITEMA	10	25
PRURITO	1	15
IRRITACION INTENSA	0	10

TABLA NO. 17
RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL ARDOR

ARDOR	
Relative risk	0.4286
95% CI	0.2222 to 0.8268
z statistic	2.527
Significance level	P = 0.0115
NNT (Benefit)	5.25
95% CI	3.064 (Benefit) to 18.321 (Benefit)
RRR	0.6
95% CI	[0.297 to 0.772]
ARR	0.429
95% CI	[0.195 to 0.602]

En cuanto al ardor durante la cita número 9 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 0.4286 con un valor de P de 0.0115 con un intervalo de confianza al 0.95 el RRR fue de 0.6 , el ARR fue de 0.429 y el NNT de 5.25.

TABLA NO. 18
RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL ERITEMA

ERITEMA	
Relative risk	0.4286
95% CI	0.2222 to 0.8268
z statistic	2.527
Significance level	P = 0.0115
NNT (Benefit)	5.25
95% CI	3.064 (Benefit) to 18.321 (Benefit)
RRR	0.6
95% CI	[0.297 to 0.772]
ARR	0.429
95% CI	[0.195 to 0.602]

En cuanto al eritema durante la cita número 9 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 0.4286 con un valor de P de 0.0115 con un intervalo de confianza al 0.95 el RRR fue de 0.6 , el ARR fue de 0.429 y el NNT de 5.25.

TABLA NO. 19
RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA EL PRURITO

PRURITO	
Relative risk	0.0667
95% CI	0.0090 to 0.4911
z statistic	2.658
Significance level	P = 0.0079
NNT (Benefit)	5
95% CI	3.333 (Benefit) to 10.006 (Benefit)
RRR	0.933
95% CI	[0.522 to 0.991]
ARR	0.4
95% CI	[0.211 to 0.565]

En cuanto al prurito durante la cita número 9 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 0.0667 con un valor de P de 0.0079 con un intervalo de confianza al 0.95 el RRR fue de 0.933 , el ARR fue de 0.4 y el NNT de 5.

TABLA NO. 20
RIESGO RELATIVO,RRR,ARR, NNT PARA LA IRRITACION INTENSA

IRITACIÓN INTENSA	
Relative risk	0.0476
95% CI	0.0028 to 0.7973
z statistic	2.118
Significance level	P = 0.0342
NNT (Benefit)	7.1
95% CI	4.431 (Benefit) to 17.853 (Benefit)
RRR	0.952
95% CI	[0.218 to 0.997]
ARR	0.278
95% CI	[0.116 to 0.441]

En cuanto a la irritación intensa durante la cita número 9 se calculó el riesgo relativo entre ambos medicamentos y este fue de 0.0476 con un valor de P de 0.0342 con un intervalo de confianza al 0.95 el RRR fue de 0.0952 , el ARR fue de 0.278 y el NNT de 7.1

. TABLA NO. 21
Chi CUADRADO PARA CITA 3 EN CUANTO AL NUMERO DE LESIONES PARA AMBOS
GRUPOS DE MEDICAMENTOS

[Chi cuadrado]	imiquimod	5 fluoracilo	<i>Marginal Row Totals</i>
>5 lesiones	6 [0.14]	8 [0.14]	14
< 5 lesiones	29 [0.04]	27 [0.04]	56
<i>Marginal Column Totals</i>	35	35	70 (Gran Total)

Para ambos grupos de medicamentos se obtuvo un [Chi cuadrado] de 0.14 en las pacientes que contaban con más de 5 lesiones, y de 0.04 en las que tenían menos de 5 lesiones.

TABLA NO. 22
Chi CUADRADO PARA CITA 6 EN CUANTO AL NUMERO DE LESIONES
PARA AMBOS GRUPOS DE MEDICAMENTOS

[Chi cuadrado]	imiquimod	5 fluoracilo	<i>Marginal Row Totals</i>
>5 lesiones	4 [0.06]	5 [0.06]	9
< 5 lesiones	31 [0.01]	30 [0.01]	61
<i>Marginal Column Totals</i>	35	35	70 (Gran Total)

Para ambos grupos de medicamentos se obtuvo un [Chi cuadrado] de 0.06 en las pacientes que contaban con más de 5 lesiones, y de 0.01 en las que tenían menos de 5 lesiones.

TABLA NO. 23
Chi CUADRADO PARA CITA 9 EN CUANTO AL NUMERO DE LESIONES PARA AMBOS
GRUPOS DE MEDICAMENTOS

[Chi cuadrado]	imiquimod	5fluoracilo	<i>Marginal Row Totals</i>
<5 lesiones	33 [0.07]	30 [0.07]	63
>5 lesiones	2 [0.64]	5 [0.64]	7
<i>Marginal Column Totals</i>	35	35	70 (Gran Total)

Para ambos grupos de medicamentos se obtuvo un [Chi cuadrado] de 0.07 en las pacientes que contaban con menos de 5 lesiones, y de 0.64 en las que tenían más de 5 lesiones.

VI. DISCUSION Y ANALISIS

Es de mucha satisfacción para el investigador evidenciar que las ideas planteadas en un inicio con el anteproyecto del trabajo se cumplieron a lo largo del estudio, las cuales fueron basadas en los hallazgos y resultados de artículos realizados en otros países, citados previamente.

Como ya se ha mencionado cabe mencionar nuevamente que durante el proceso de recolección de datos llevado a cabo durante los meses de Enero a Octubre de 2014, se contó con la participación de quienes accedieron a través de un consentimiento informado (anexo 1) formar parte presente estudio, las cuales fueron 70.

A cada una de ellas se les asignó un medicamento escogido de forma aleatorizada según el número en que finaliza su número de registro: si finalizaba en número par se asignó tratamiento con imiquimod y a quienes su número de registro finalizara en número impar se les asignó tratamiento con 5-fluoracilo. El estudio se dividió en tres momentos importantes a lo largo del tratamiento: a la cita 3, cita 6 y cita 9, cada cita se le da a la paciente una vez por semana.

Se pudo describir que área anatómica estaba afectada y el número de lesiones con las que contaban las pacientes en cada paciente.

Posteriormente se realizó una comparación entre ambos medicamentos. Dicha comparación se realizó mediante tablas y gráficas en donde se colocaron ambos medicamentos utilizados en una misma gráfica, según los distintos momentos en los que se aplicaron para poder determinar cuál de los dos es más efectivo en cuanto a la capacidad para disminuir el número de lesiones y en cuanto a la menor frecuencia de efectos adversos reportados por las pacientes. Mediante la realización del Test exacto de Fisher y de esta forma identificar si se encontraba diferencia estadísticamente significativa entre un medicamento y otro.

Se identificaron 35 pacientes que utilizaron imiquimod, representando el 50 % de la muestra y 35 utilizaron 5-fluoracilo, lo que representa el otro 50 %.

Al inicio la mayoría de pacientes contaban con un intervalo de lesiones de menos de 5 lesiones; siendo el área anatómica más afectada al inicio del estudio el pubis.

Se documentó la cantidad de lesiones que presentaban las mismas pacientes en la cita número 3 en comparación con la cita número 6 y 9, se logró evidenciar a través del Test exacto de Fisher que no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos medicamentos al

observar que el valor de P en los tres momentos de aplicación de ambos medicamentos en ambos grupos de pacientes fue mayor a 0.05. Este resultado se atribuye probablemente a que durante el estudio se contó con una muestra insuficiente o escasa para poder realizar un mejor cálculo estadístico de los datos.

El área anatómica afectada permaneció igual, sin embargo se observa una disminución en el porcentaje de pacientes que presentaron lesiones en el área de labios menores y mayores, esto podría atribuirse a que ambos medicamentos tienen una mejor absorción en mucosas.

Para poder realizar una comparación entre ambos medicamentos y poder evidenciar con cuál de los dos la usuaria corre menos riesgo de presentar efectos adversos se calculó el riesgo relativo entre ambos fármacos con un intervalo de confianza del 0.95 (95%), y posteriormente se determinó el valor de P para poder identificar si se encontraba o no una diferencia estadísticamente significativa.

Se calculó también la reducción del Riesgo Relativo, porque la intervención con imiquimod según los resultados obtenidos reduce la incidencia de un efecto adverso en comparación con el 5 fluoracilo.

Dentro de los efectos adversos documentados se encontraron: dolor, prurito, ardor, y eritema, e irritación intensa.

Durante la cita número 3, en las pacientes que utilizaron imiquimod, se identifica que el riesgo de padecer ardor, eritema y prurito, que fueron los síntomas manifestados por las pacientes en el momento de esta cita, es igual en relación al uso de 5 fluoracilo ya que no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los dos grupos. Se identificó durante esta cita en el grupo de más de 5 lesiones un valor de chi cuadrado del 40 %, y en las que tenían menos de 5 lesiones del 4%. El tratamiento con imiquimod redujo el riesgo de presentar ardor en un 50% en relación a las pacientes que utilizaron Fluoracilo, un 20 % el eritema, y un 7 % el prurito en relación al uso de 5 fluoracilo. Además se logró determinar que de cada 70 pacientes sometidas al tratamiento con imiquimod y 5 fluoracilo, durante la cita tres 20 pacientes manifestaran síntomas adversos al tratamiento utilizado.

En la cita número seis en las usuarias de imiquimod, se logró determinar que el riesgo de padecer ardor, eritema, prurito e irritación intensa, síntomas manifestados en este momento, es menor es menor en relación al uso de 5 fluoracilo ya que en todos los síntomas que reportan las pacientes

en este momento se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Se identificó durante esta cita en el grupo de más de 5 lesiones un valor de chi cuadrado del 6 %, y en las que tenían menos de 5 lesiones del 1%. El tratamiento con imiquimod redujo el riesgo de presentar ardor en un 50% en relación a las pacientes que utilizaron Fluoracilo, un 20 % el eritema, y un 70 % el prurito, además de un 90% en cuanto a la irritación intensa, en relación al uso de 5 fluoracilo. Además se logró determinar que de cada 70 pacientes sometidas al tratamiento con imiquimod y 5 fluoracilo, durante la cita seis, 7 pacientes manifestaran síntomas adversos al tratamiento utilizado.

Durante la cita número 9, en las pacientes a quienes se les aplicó el tratamiento con imiquimod, se identifica que el riesgo de padecer de ardor, eritema, prurito e irritación intensa, durante esta cita, es menor en relación a todas aquellas que utilizaron 5 fluoracilo, puesto a que en todos los síntomas manifestados se encuentra diferencia estadísticamente significativa. Se identificó durante esta cita en el grupo de más de 5 lesiones un valor de chi cuadrado del 1 %, y en las que tenían menos de 5 lesiones del 6%. El tratamiento con imiquimod redujo el riesgo de presentar ardor en un 60% en relación a las pacientes que utilizaron Fluoracilo, un 60% el eritema, y un 95% el prurito, además de un 95% en cuanto a la irritación intensa, en relación al uso de 5 fluoracilo. Además se logró determinar que de cada 70 pacientes sometidas al tratamiento con imiquimod y 5 fluoracilo, durante la cita nueve, 5 pacientes manifestaran síntomas adversos al tratamiento utilizado.

Es grato evidenciar que las tendencias estadísticas según el análisis de resultados realizado durante el período del estudio, tienden a tener el mismo comportamiento que el que se describe en la literatura, en cuanto a que el imiquimod frente al 5 fluoracilo tiene menores efectos adversos, lo cual se comprueba con certeza a partir de la cita número 6.

Es importante resaltar una vez más que la distribución de medicamentos se realizó de forma aleatorizada, asignada según el número con el que finaliza su registro médico, para que de esta manera se hiciera una distribución equitativa del medicamento y evitar cualquier clase de sesgo. No se logró encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos medicamentos en cuanto a la disminución de las lesiones, sin embargo se logró cumplir con los objetivos específicos planteados al inicio del estudio en donde se pretendía describir los efectos adversos de cada medicamento utilizado. Así mismo se logró determinar satisfactoriamente que el riesgo de padecer de efectos adversos es menor en relación al uso de imiquimod.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 Se identificaron los efectos adversos tanto de imiquimod como de 5- fluoracilo al ser utilizados para tratar lesiones por HPV en vulva, en las pacientes que acudieron a la consulta externa de ginecología del Hospital Roosevelt durante el periodo del estudio, Así mismo se logró determinar satisfactoriamente que el riesgo de padecer efectos adversos es menor con el uso de imiquimod frente al 5-fluoracilo.

6.1.2 No se logró encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes que tuvieron tratamiento con imiquimod frente al uso de 5-fluoracilo, en relación a la disminución de lesiones por HPV en vulva.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Realizar nuevamente el mismo estudio pero procurar aumentar la muestra de pacientes que participen en el para que de esta manera se pueda determinar con certeza si existe o no una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de imiquimod frente al 5-fluoracilo en el tratamiento de lesiones por HPV en vulva y poder de esta manera recomendar o sugerir un tratamiento más dirigido.

6.2.2 Utilizar imiquimod en el manejo o tratamiento de las lesiones por HPV en vulva ya que este presenta menores efectos adversos que el 5-fluoracilo

6.2.3 Colocar en consulta externa anuncios o panfletos que cuenten con información acerca de cómo prevenir la enfermedad del virus del papiloma humano y de la importancia de su asistencia a temprana a un centro especializado para el pronto manejo de las lesiones y evitar situaciones más severas con el contagio de serotipos oncogénicos y con esto consiguiente desarrollo de cáncer de cérvix, lo cual es prevenible.

6.2.4 Hacer una invitación a las casas farmacéuticas para la participación e introducción de productos de alta calidad a las farmacias del hospital o del patronato para poder brindar a las usuarias medicamentos como los utilizados durante el estudio y poder obtener resultados similares a los encontrados durante el mismo. Agregar el imiquimod al listado de medicamentos de la farmacia del hospital para que este pueda brindárseles a las pacientes, dado que no se encuentra presente en dicho listado.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización». Comisión de Salud Pública/Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (febrero 2007).
2. Schiffman M, Castle PE (August 2003). «Human papillomavirus: epidemiology and public health». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **127** (8): pp. 930-934. PMID12873163
3. Acheson, Nicholas H.. «Ch.11 Papillomaviruses». *Fundamentals of Molecular Virology* (1st edición). John Wiley & Sons Inc. ISBN 0-471-35151-2.
4. Rev Cubana Med 2004; 43(1): Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología Actualización de la terapéutica del papilomavirus humano. Terapia Convencional Lic. Maité Hernández Menéndez,1 Lic. María de los Ángeles Ríos Hernández,2 Dr. Orlando Aguilar Vela de Oro3 y Dr. Andrés Torres Chávez4
5. Fan Q, Tay SK, Shen K. Loop electrosurgical excision procedure: a valuable method for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia .Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2001 May;36(5):271-4.
6. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Human papillomavirus DNA in CO2 laser-generated plume of smoke and its consequences to the surgeon. *Obstet Gynecol* 1990;75:114-8.
7. Abdullah AN, Walzman M, Wade A. Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis* 1993;20:344-5.
8. Pride GL. Treatment of large lower genital tract condylomata acuminata with topical fluorouracil. *J Reprod Med* 1990;35:384-7
9. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M, Thin RN. Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in

- treating genital warts. *Genitourin Med* 1987;63:390-2.
10. Lee AN, Mallory SB. Contact immunotherapy with squaric acid dibutylester for the treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:595-9.
 11. Shelley WB, Shelley ED. Intralesional bleomycin sulphate therapy for warts. *Arch Dermatol* Actualización de la terapéutica del papilomavirus humano. *Terapia convencional* 1991;127:234-6.
 12. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. National Cancer Institute Workshop. Interim guidelines for the management of abnormal cervical cytology. *J Am Med Assoc* 1994; 271:1866-9.
 13. Ahn WS, Lee JM, Namkoong SE, Lee HY, Kim SJ. Effect of retinoic acid on HPV titration and colposcopic changes in Korean patients with dysplastic of the uterine cervix. *J Cell Biochem* 1997; 28-29:133-9.
 14. Swinehart JM, Sperling M, Phillips S, Kraus S, Gordon S, McCarty JM et al. Intralesional fluorouracil/epinephrine injectable gel for treatment of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 1997;133:67-73.
 15. Zahm DM, Nindl I y Schneider A. General principles of diagnosis papillomavirus detection. In Gross GE y Barrasso R Editores. *Human Papillomavirus Infection*. Ullstein Mosby. Berlín. 1997; 21-45.
 16. Syrjänen K y Syrjänen S. Epidemiology of human papillomavirus infections and genital neoplasia. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 60: 7-17.
 17. US Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. *Clinical Practice Guidelines N° 1*. Rockville MD: AHCP. Publication N° 92-0023. 1993; 107.
 18. Workowski K y Levine W. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51 (N° RR-6).

19. Von Krogh G. Podophyllotoxin in serum: absorption subsequent to three-day repeated application of a 0.5 % ethanol preparation on condylomata acuminata. *Sex Trans Dis* 1982; 9: 26-30.
20. Gross G, Ikenberg H, Gissmann L y col. Papillomavirus infection of the anogenital region: correlation between histology. Clinical picture and virus type. *J Invest Dermatol* 1985; 85: 147-152.
21. Syrjänen K y Syrjänen S. Epidemiology of human papillomavirus infections and genital neoplasia. *Scand J Infect Dis Suppl* 1990; 60: 7-17.
22. Syrjänen KJ. Long term consequences of genital HPV infections in women. *Ann Med* 1992; 24: 233-245.
23. Gross GE y Barrasso R. General principles of treatment. In Gross GE y Barrasso R Editores. *Human Papillomavirus Infection*. Ullstein Mosby. Berlín. 1997; 21-45.
24. Lever WF y Schaumburg-Lever GS. *Histopathology of the skin*. 7ª Edición. JB, Lippincott Co. Philadelphia. 1990; 399-425.
25. Acheson, Nicholas H.. «Ch.11 Papillomaviruses». *Fundamentals of Molecular Virology* (1st edición). John Wiley & Sons Inc. ISBN 0-471-35151-2.
26. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al (1995). «Distribución de tipo de papilomavirus humano (VPH), y respuesta serológica a partículas de virus VPH tipo 6 en pacientes con verrugas genitales». *J. Clin. Microbiol.* **33** (8): pp. 2058-63.
27. Gearheart PA, Randall TC, Buckley RM Jr (2004).
28. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al (1999). «El papilomavirus humano es una causa necesaria para propagar el cáncer cervical invasivo, mundialmente». *J. Pathol.* **189** (1): pp. 12-9.
29. Greenblatt R.J. 2005. Virus del papiloma humano: enfermedades, diagnosis, y posible vacuna. *Clinical Microbiology Newsletter*, 27(18), 139-145.
30. Sinal SH, Woods CR (2005). «Infecciones de papilomavirus humano en tracto genital y respiratorio de jóvenes». *Seminars in pediatric infectious diseases* **16** (4): pp. 306-16.

31. Berman B, Weinstein A. Treatment of warts. *Dermatol Therapy*. 2000;13:290-301
32. Klaus D. Topical chemotherapy with 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:633-49.
33. Data On File: Literatura médica, Productos ROCHE. 1991.
34. Fluorinated pyrimidines: A New Class of Tumor-inhibitory Compounds. Autores: C. Heidelberger y colaboradores. *Nature*. 1957.
35. Neville J., Welch E., Leffell D.: Management of Nonmelanoma Skin Cancer in 2007. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(8):432-469.
36. Tomai MA, Birmachu W, Case MT. Imiquimod: In vivo and in vitro characteristics and toxicology. En: Aly R, Beutner KR, Maibach H, editors. *Cutaneous Infections and Therapy*. Nw York: M. Deckker Inc Ed, 1997; p. 405-11.
37. Testerman TL, Gerster JF, Imberston LM, et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Leukoc Biol* 1995;58:365-72.
38. Miller RL, Gester JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier a new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:1-14.
39. Miller R, Birmachu W, Gester J, et al. Imiquimod: Cytokine induction and antiviral activity. *Int Antiviral News* 1995;3:111-3.
40. Tying S. Immune response modification: imiquimod. *Australas J Dermatol* 1998;39(Suppl 1): S11-S3
41. Beutner KR, Tying SK, Trofatter Kf Jr, et al. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:789-94.
42. Perry CM, Lamb HM. Topical imiquimod. *Drugs* 1999;8(2):375-9.
43. Muñoz N. New perspectives for cervical cancer prevention based on human papilloma virus. *Biomedical* 2006; 26:471-474.
44. Bychkou V, Isaacs, JH. Pathology of the vulva. En: *Pathology in the practice of Gynecology*. Chapter Three: Mosby.1995,p.23–90.
45. Luengo Matos S, Muñoz Van den Eynde A. Uso de la citología de cribado de cérvix y factores relacionados con el uso de la prueba en España. *Atención Primaria*. 2004; 33(5):229-36.

IX. ANEXOS

ANEXO 1:

CONSENTIMIENTO INFORMADO

A Continuación se le hace la invitación de participar en el estudio de investigación:

Efectividad de tratamiento con Imiquimod en lesiones en vulva por el virus del papiloma humano, en comparación con el 5-fluoracilo.

Ensayo Clínico Controlado en pacientes que asisten a consulta externa del departamento de Ginecología del Hospital Roosevelt durante el período de enero a octubre del año 2014.

El propósito del presente documento es poderle informar que la Dra. María José Zamora Peñate está realizando un estudio de investigación, por parte de la Universidad San Carlos de Guatemala, el cual es requisito para graduación de Ginecóloga y Obstetra de la investigadora y tiene como objetivo evaluar los resultados y mejoría en cuanto al tratamiento de las lesiones por papiloma virus que presente en sus genitales, utilizando dos medicamentos distintos llamados: 5-Fluoracilo e Imiquimod, ambos previamente probados por las casas farmacéuticas y por la administración de alimentos y drogas, que se encargan en velar por la seguridad de un medicamento, en pacientes con estas mismas lesiones, únicamente para evaluar cual de los dos medicamentos resulta más beneficioso en cuanto a la eficacia y a la disminución de la aparición de efectos secundarios. Ambos medicamentos se le proporcionarán por parte del investigador y se le aplicará en la consulta externa de Ginecología del hospital Roosevelt.

Se elegirá a las pacientes según el número de registro que tengan en su carné así: Todo número de registro que termine en número par se le asignará el tratamiento con Imiquimod y al que termine con número impar se les asignará tratamiento con 5-fluoracilo.

Es importante que sepa que algunos pacientes que utilizan 5 fluoracilo experimentan picazón, dolor, irritación intensa, ardor y enrojecimiento del área.

Por otra parte a todas aquellas que utilicen Imiquimod puede que manifiesten enrojecimiento, picazón, dolor, ardor, irritación, sensación de quemazón, sensibilidad, hinchazón, ampollas, piel pelada, sensación de área dura.

Ulceración.

En caso de que usted presente cualquiera de estos síntomas o malestares puede comunicarse de inmediato con la Dra. María José Zamora Peñate al número de teléfono: 30286986, 66352123, Y con el Dr. Alejandro Andrews Bauer al Teléfono 57044124, quienes le atenderán las 24 horas del día, los siete días de la semana, para resolverle cualquier pregunta que le surja durante el estudio, así como atención médica, y brindarle medicamentos o consultas con especialistas si así fuera necesario.

Su participación consistirá en permitir que el médico tratante, previamente capacitado le aplique el medicamento asignado ya sea uno de estos dos previamente mencionados, en las lesiones por papiloma virus en sus citas de seguimiento de consulta externa.

Se tomarán eventualmente algunas fotografías únicamente a sus lesiones, para poder documentar el número de lesiones, sus características y los efectos secundarios que puedan presentar. Estas serán completamente confidenciales, identificadas únicamente con su número de registro, al inicio del tratamiento, a las 5 semanas, y al final del tratamiento.

Finalmente tendrá que contestar si que presentó efectos secundarios y cuales fueron.

Es necesario que esté segura de que toda la información dada ha sido comprendida, de lo contrario puede preguntar en cualquier momento para resolverle las dudas.

El estudio se llevará a cabo en la consulta externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, participarán aproximadamente 76 pacientes, durante el periodo de enero a octubre del año 2014. (38 pacientes con 5-fluoracilo y 38 pacientes con imiquimod)

Si usted no asiste a las citas 3, 6, y 9, el investigador podrá retirarle del estudio y de igual forma si tuviera algún efecto que pudiera dañarle.

Usted no recibirá ningún pago por su participación. No tendrá que pagar ningún costo por su medicamento ni por formar parte del estudio.

Sus respuestas y su participación podrán ser usadas para mejorar el tratamiento de otras usuarias que cursen con el mismo problema que usted.

La información proporcionada por usted, será confidencial, es decir su nombre nunca será revelado

Se le garantiza también que el uso de la información será únicamente para los fines originales del estudio, previamente mencionados.

Usted recibirá una copia del presente documento completamente firmada.

HE LEIDO EL PRESENTE DOCUMENTO Y HE REALIZADO LAS PREGUNTAS POR MIS DUDAS Y SE ME HA RESPONDIDO A CADA UNA DE ELLAS. ENTIENDO QUE NO TENGO NECESIDAD DE PARTICIPAR Y SI DECIDO HACERLO EN FORMA VOLUNTARIA. PUEDO NEGARME A PARTICIPAR O RETIRARME EN CUALQUIER MOMENTO.

3/4

NO RECIBIRÉ DINERO A CAMBIO. RECIBO UNA COPIA DEL PRESENTE DOCUMENTO COMPLETAMENTE FIRMADO.

Nombre: _____ Firma: _____
Identificación: _____ Fecha: _____

(En el Caso de un analfabeta:)

Nombre de Testigo: _____ Firma: _____
Identificación: _____ Fecha: _____

Nombre de quien obtuvo el consentimiento: _____
Fecha: _____
Firma: _____

Nota: En cada nombre, fecha e identificación, DEBE SER LA PERSONA RESPECTIVA LA QUE LO ESCRIBA DE SU PUÑO Y LETRA.

Anexo 2

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Efectividad de tratamiento con Imiquimod en lesiones en vulva por el virus del papiloma humano, en comparación con el 5-fluoracilo.

Ensayo Clínico Controlado en pacientes que asisten a consulta externa del departamento de Ginecología del Hospital Roosevelt durante el período de enero a octubre del año 2014.

✓ Registro Médico: _____

Medicamento: Imiquimod: _____ 5- Fluoracilo: _____

A la cita # 3:

Fecha: _____

✓ Número de lesiones:

<5 _____ 5-10 _____ >5 _____

✓ Área anatómica que abarca:

Pubis _____ labios mayores y menores _____ periné _____

✓ Efectos adversos:

Dolor _____ Prurito _____ Ardor _____ Eritema _____

A la cita # 6:

Fecha: _____

✓ Número de lesiones:

<5 _____ 5-10 _____ >5 _____

✓ Área anatómica que abarca:

Pubis_____ labios mayores y menores_____ periné_____

✓ Efectos adversos:

Dolor_____ Prurito_____ Ardor_____ Eritema_____

A la cita # 9:

Fecha:_____

✓ Número de lesiones:

<5 _____ 5-10 _____ >5 _____

✓ Área anatómica que abarca:

Pubis_____ labios mayores y menores_____ periné_____

✓ Efectos adversos:

Dolor_____ Prurito_____ Ardor_____ Eritema_____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON IMIQUIMOD EN LESIONES EN VULVA POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN COMPARACION CON EL 5-FLUORACILO"

para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca su reproducción o comercialización total o parcial.