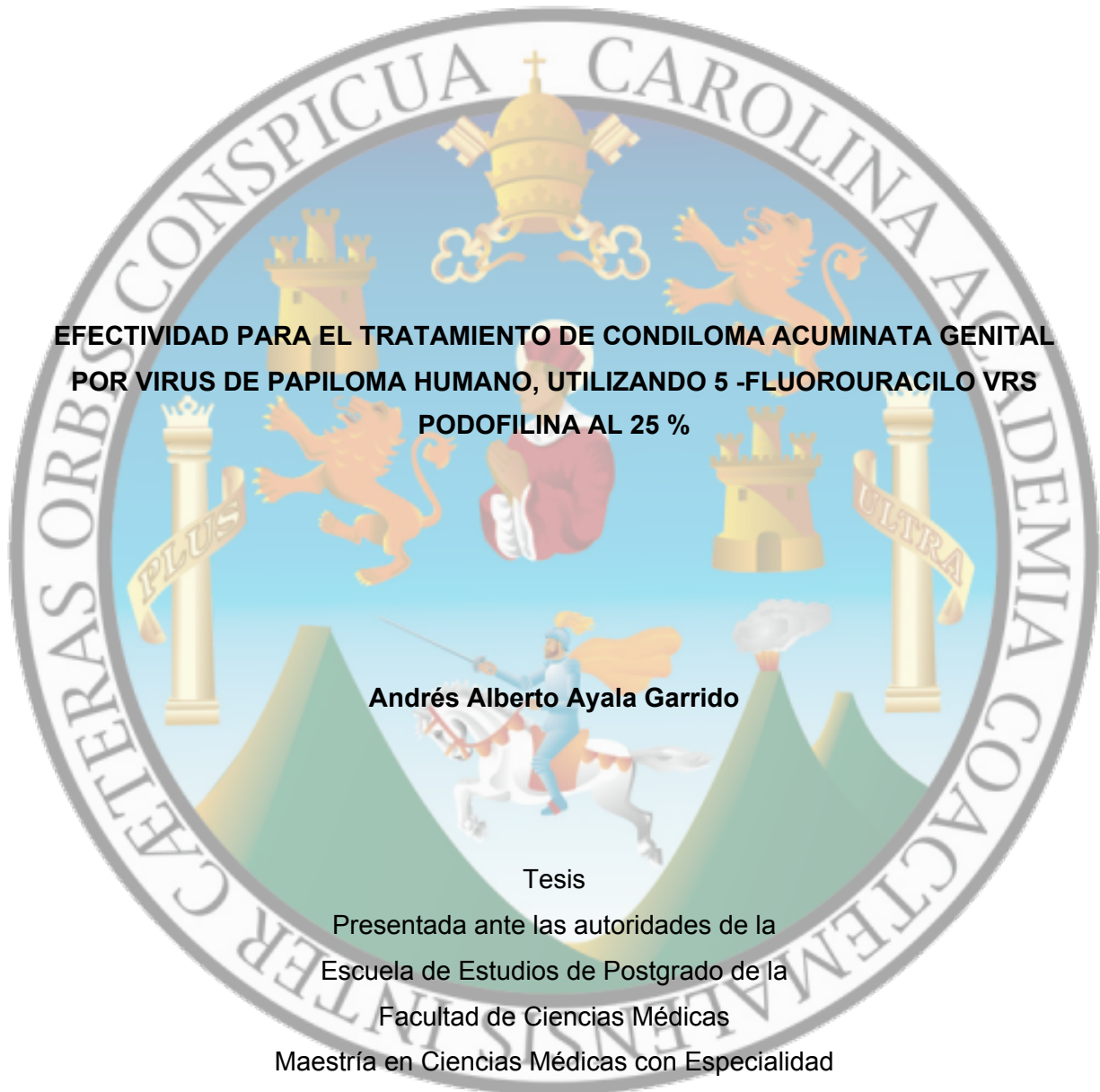


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA,
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**EFFECTIVIDAD PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMA ACUMINATA GENITAL
POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO, UTILIZANDO 5 -FLUOROURACILO VRS
PODOFILINA AL 25 %**

Andrés Alberto Ayala Garrido

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
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en
Ginecología y Obstetricia

Enero 2018

Guatemala, 27 de septiembre del 2017

Doctor

Vicente Arnoldo Aguirre Garay

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia

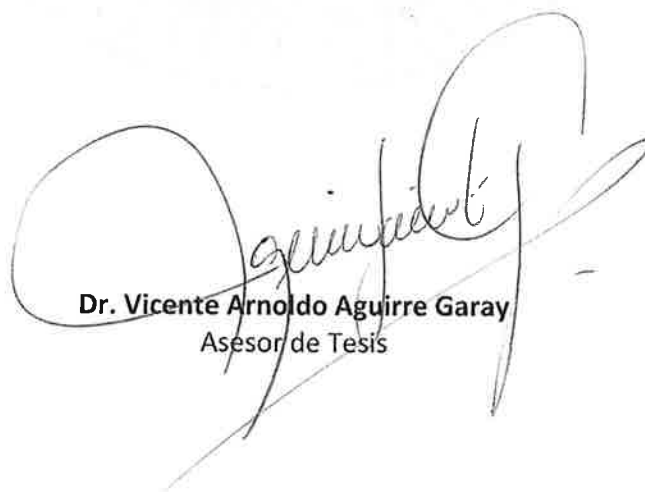
Hospital Roosevelt

Respetable Dr. Aguirre:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el **DOCTOR ANDRÉS ALBERTO AYALA GARRIDO** carné 200515194 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el cual se titula **EFFECTIVIDAD PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMA ACUMINATA GENITAL POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO, UTILIZANDO 5 – FLUOROURACILO VRS PODOFILINA AL 25%**.

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. Ayala Garrido, 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. Vicente Arnoldo Aguirre Garay
Asesor de Tesis

Guatemala, 27 de septiembre del 2017


Doctor
Vicente A. Aguirre Garay
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con
Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Hospital Roosevelt

Respetable Dr. Aguirre:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el **DOCTOR ANDRÉS ALBERTO AYALA GARRIDO** carné 200515194 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el cual se titula **EFFECTIVIDAD PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMA ACUMINATA GENITAL POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO, UTILIZANDO 5 – FLUOROURACILO VRS PODOFILINA AL 25%**.

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. Ayala Garrido, 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

A: Dr. Vicente A. Aguirre G., MSc.
Docente responsable
Escuela de Estudios de Postgrado

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 4 de Octubre 2017

Fecha de dictamen: 5 de Octubre de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

ANDRES ALBERTO AYALA GARRIDO

Título

EFFECTIVIDAD PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMA ACUMINATA GENITAL POR VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO , UTILIZANDO 5 FLUOROURACILO VRS PODOFILINA AL 25%

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar examen privado.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



ÍNDICE

RESUMEN	iv
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	4
III. OBJETIVOS.....	17
IV. METODOLOGIA	18
V. RESULTADOS.....	25
VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	31
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS.....	35
VIII. ANEXOS	40

INDICE DE TABLAS

TABLA 1	25
TABLA 2	28
TABLA 3	29
TABLA 4	30
TABLA 5	30
TABLA 6	30

INDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1	26
GRÁFICA 2	27
GRÁFICA 3	27

RESUMEN

Las verrugas vulvares y vaginales son una de las manifestaciones clínicas de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). No hay evidencia de alta calidad de que cualquier tratamiento sea significativamente superior a otro o apropiado para todos los pacientes y todo tipo de verrugas. Las principales indicaciones para el tratamiento de las verrugas vulvovaginales son los síntomas molestos y / o trastornos psicológicos.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio fue determinar que medicamento es más eficaz para el tratamiento de condiloma acuminata genital entre Podofilina 25 % y 5 Fluorouracilo.

Metodología: Se realizó un ensayo clínico controlado en el que se incluyeron un total de 84 pacientes que acudieron por condiloma acuminata a la consulta externa del Hospital Roosevelt. Se asignó a las pacientes a dos grupos, el primero para recibir tratamiento con Podofilotoxina al 25% y el segundo a 5-FU. El resultado principal a medir fue la resolución completa de las verrugas genitales. Una resolución parcial se consideró como un tratamiento ineficaz. Además se evaluaron los principales efectos adversos de éstos medicamentos (dolor, prurito, ulceración, ardor y eritema).

Resultados: Las pacientes se re-evaluaron a las 2, 4 y 8 semanas después de iniciado el tratamiento. En el grupo de podofilina (n=43) un 81.4% (35) logró una resolución completa de las verrugas, comparado con un 51.16% (22) de las pacientes en el grupo de 5-FU (n=22). La respuesta al tratamiento fue mejor para la podofilina, obteniendo una $p < 0.05$. El efecto adverso más común fue el eritema. No hubo diferencia significativa entre los efectos adversos de ambos medicamentos.

Conclusiones: La podofilina al 25% es más eficaz para el tratamiento de las verrugas genitales.

Palabras clave: HPV, condiloma acuminado, verrugas genitales, podofilina 25%, 5-FU, efectividad

I. INTRODUCCIÓN

Las verrugas vulvares y vaginales son una de las manifestaciones clínicas de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Aproximadamente el 90 por ciento de las verrugas anogenitales están asociadas con los tipos 6 y/o 11 del VPH, que son de bajo potencial oncogénico. Pueden identificarse otros tipos de VPH (incluidos los tipos de alto riesgo oncogénico), pero usualmente como co-infecciones con VPH 6 ó 11.

Para la mayoría de las pacientes, la presencia de verrugas genitales es preocupante debido a su aspecto cosmético, asociado con una enfermedad de transmisión sexual, síntomas molestos, ausencia de cura y estigma social. Aunque el tratamiento puede erradicar las verrugas, la recurrencia de la enfermedad es común y ocurre en 20 a 30 por ciento de pacientes en general.

La principal indicación para el tratamiento de las verrugas vulvovaginales es el alivio de los síntomas molestos (prurito, sangrado, ardor, sensibilidad, secreción vaginal, dolor, obstrucción de la vagina, dispareunia) o trastornos psicológicos. Las verrugas no plantean riesgos serios para la salud o la fertilidad; Por lo tanto, algunas pacientes sintomáticas pueden elegir el manejo expectante para ver si las verrugas se resuelven espontáneamente. En los ensayos de tratamiento controlados con placebo, la regresión espontánea ocurrió en hasta en un 40 por ciento de los casos; El resto permaneció estable o aumentó en tamaño o número.

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

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

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

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

Es por eso que se necesitan estudios comparativo a manera de ensayo clínico que sean lo suficientemente competente para demostrar que medicamento podría ser mejor para las pacientes y para la problemática económica que ello recibe, ya que el departamento escasamente puede proveer medicamentos como el 5-fluorouracilo, el cual es un medicamento de alto valor económico, en comparación con la podofilina, que es más económica; sin embargo el 5-fluorouracilo se utiliza en el tratamiento de verrugas genitales en el Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital Roosevelt. Por lo anterior descrito, que se realizó un ensayo clínico controlado comparando la efectividad de los medicamentos podofilina 25% y 5-fluorouracilo para el tratamiento de verrugas genitales en las pacientes que acudieron a la unidad de colposcopia de la consulta externa del hospital Roosevelt, durante el periodo de Enero – Octubre de 2015.

Por medio de este estudio se pretendió determinar una alternativa para el tratamiento y crear un protocolo para las verrugas genitales (condiloma acuminata) y con eso reducir costos para

tomar medidas en base a los resultados como por ejemplo crear un protocolo y establecerlo en el departamento de Ginecología para poder tratar efectivamente este problema de importancia que afecta cada vez más a un número creciente de pacientes, y a reducir costos en base a efectividad y tipo de tratamiento.

En este estudio se pretendió evaluar la efectividad de la podofilina en comparación con el 5-FU para el tratamiento de las verrugas genitales. El resultado final principal fue la eliminación completa de las verrugas a las 8 semanas post-tratamiento. Las resoluciones parciales se consideraron como una falla en el tratamiento. En general, las pacientes en el grupo de tratamiento con podofilina tuvieron un mayor número de resoluciones completas en comparación de las pacientes asignadas a 5-FU y esta diferencia alcanzó significancia estadística $p < 0.01$ ($n=35$ vrs $n=22$).

En cuanto a los efectos adversos, no se encontró una diferencia significativa entre ambos medicamentos. Aunque la podofilina tuvo una tendencia a incrementar el ardor y la ulceración, esta tendencia no alcanzó significancia estadística. La tasa de efectos adversos fue bastante alta, lo que es de esperarse ya que ambos medicamentos son cito-tóxicos.

II. ANTECEDENTES

El cáncer cervico-uterino ocupa los primeros lugares como causa de muerte en mujeres en todo el mundo (1). Una infección persistente del virus del papiloma humano (HPV) de tipos virales de alto riesgo oncogénico es el factor etiológico principal en el desarrollo de esta neoplasia. Se conoce que solo una pequeña fracción de lesiones cervicales infectadas con HPV, evolucionan a lesiones de alto grado o cáncer.

EPIDEMIOLOGIA

La mayor parte del HPV de alto riesgo oncogénico se encuentra en África y América Latina con los tipos 16, 18, 31, 33, 35,45, 51, 52, 58,59. El HPV 16 es el más frecuente en el mundo, excepto Argelia e Indonesia donde el HPV 18 es el más frecuente. El HPV 45 tiene alta incidencia en África occidental. Los tipo 33, 39 y 59 se encuentran con mayor frecuencia en Centro América y Sudamérica.(11)

La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más común en personas sexualmente activas menores de 30 años. La mayoría de los casos de VPH son asintomáticos y desaparecen en unos meses o en unos pocos años. No obstante, la infección persistente por VPH puede dar lugar a lesiones de bajo grado o premalignas, de alto grado o carcinoma in situ y cáncer invasivo del cuello uterino. Los hombres con infección por cepas de VPH de bajo riesgo pueden desarrollar condiloma acuminado y transmitir la infección a sus parejas sexuales4,5.

El cáncer cervical es un asunto de salud pública importante en países menos desarrollados, con una incidencia de más de 300, 000 casos al año en el mundo(3). En México, el cáncer cervical es la causa de muerte en más de la tercera parte de las muertes por cáncer en la población general y la primera causa de muertes en mujeres con cáncer.(3)

El virus de papiloma humano (VPH) es quizá la infección transmitida sexualmente más común en los Estados Unidos. Existen 5.5 millones de nuevos casos de VPH cada año y aproximadamente 20 millones de americanos están infectados. Existen mas de 100 tipos de VPH y aproximadamente 20 a 30 tipos infectan el tracto genital femenino; ciertamente el VPH está asociado a varias condiciones clínicas, VPH 6 y 11 causan comúnmente los condilomas genitales, aunque el VPH 16 y 18 causan neoplasia intraepitelial cervical y cáncer invasivo.(3)

Históricamente se pensaba que el embarazo tenía un efecto adverso en la evolución del cáncer cervical, sin embargo estudios más recientes demostraron que no existe diferencia en la supervivencia entre embarazadas e ingravidas con cáncer cervical, cuando se comparan por edad, etapa y año del diagnóstico. Al parecer, el embarazo no altera de manera importante el avance o el pronóstico del cáncer cervical.(3) La función más importante del frotis de Papanicolaou anormal y la colposcopia durante el embarazo es identificar células de lesiones precursoras y cáncer cervicouterino.(4)

El riesgo de neoplasia cervical y sus precursores es similar entre embarazadas e ingravidas, con una incidencia de 1.26 a 2.2% de lesiones intraepiteliales escamosas detectadas en la citología durante el embarazo. Alrededor de 86% de las lesiones intraepiteliales escamosas que se identifican durante la gestación se clasifican como neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de bajo grado (NIC 1). El otro 14% son lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC 2, 3). En 0.19 a 0.53% de embarazadas se encuentra NIC diagnosticada histológicamente, pero el carcinoma del cuello uterino es raro y sólo ocurre en 1 de 3,000 embarazos.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL CERVIX

Existen cambios fisiológicos normales del embarazo que alteran la morfología cervical y dificultan la identificación de alteraciones. Se alteran los componentes celulares debido a la elevación de estrógenos. Se observan cambios en el cérvix tales como el aumento de la vascularidad, edema, hiperplasia de las glándulas, metaplasia inmadura, decidualización del estroma cervical y reacción. En 30% de las embarazadas ocurre decidualización del estroma en el segundo y tercer trimestre. Las reacciones deciduales pueden producir cambios notables en el contorno de la superficie y parecer sospechosos de lesión.(4)

HISTORIA NATURAL DEL VPH

El virus del papiloma humano está involucrado en la mayoría de las lesiones preinvasivas e invasivas del cérvix. Ambos tipos oncogénicos y no oncogénicos. La infección por VPH con tipos oncogénicos pueden conducir a una citología cervical anormal detectada la cual requiere un diagnóstico oportuno y en casos indicados realizar tratamiento.(1)

El efecto del embarazo en la historia natural de la lesión intraepitelial cervical es controversial. Algunos autores reportan que el embarazo no modifica la progresión de las lesiones moderadas a severas, otros describen una alta incidencia de regresión en el postparto.(5)

En un estudio de 138 mujeres con citología cervical anormal durante el embarazo, Ahdoot y colaboradores, reportaron un porcentaje de regresión postparto en células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) del 65%, en lesiones intraepiteliales escamosas de 64% y en lesión intraepitelial escamosa de alto grado del 47%.(5) En un estudio australiano en donde se incluyeron 811 pacientes con citología anormal anteparto, encontraron un porcentaje de regresión similar a Adhoot y colaboradores; pero reportaron un porcentaje de progresión del 7% a lesión intraepitelial de alto grado.(5)

Hasta la fecha no existe evidencia de que los efectos del embarazo modifican la infectividad, prevalencia o persistencia de las infecciones por VPH.(1)

CITOLOGIA ANORMAL

El examen citológico es la oportunidad ideal para realizar un tamiz de neoplasia cervical, por lo que se recomienda realizar un Papanicolaou en la primera oportunidad posible en mujeres con actividad sexual manifiesta, lo que ha mostrado reducir el porcentaje de falso negativo.(1) Sin embargo la exactitud diagnóstica del Papanicolaou puede ser alterada debido a los cambios fisiológicos del embarazo.(5)

La prevalencia de la citología anormal en el embarazo se estima de aproximadamente 0.5 a 3.0%. Los estudios realizados de PAP anormales, reportan los siguientes hallazgos citológicos durante el embarazo: abundancia de células deciduales degeneradas que pueden simular una lesión intraepitelial escamosa de alto grado, morfológicamente solo difieren por el mayor tamaño celular. El citotrofoblasto se distingue tan sólo por la presencia de un nucleolo prominente, también puede confundirse con lesión intraepitelial escamosa de alto grado, las células del sinciotrofoblasto pueden confundirse con el VPH, la metaplasia inmadura se ve con frecuencia, y también puede tener una imagen similar a lesión intraepitelial escamosa de alto grado en una citología. Las células de reacción Arias-Stella con 2citoplasma vacuolado y núcleos atípicos agrandados con un nucleolo prominente puede imitar anormalidades citológicas asociadas con adenocarcinoma endocervical.(5)

Londo y colaboradores, en un estudio retrospectivo de 1377 citologías de pacientes obstétricas reveló que las células endocervicales estuvieron presentes en solo 44.1% de las muestras prenatales en comparación al 82% de las muestras en las citologías postparto.(5) Todos las citologías anormales deben ser evaluadas de una forma similar al estado de no embarazo, siendo importante mencionar que no se deberá realizar curetaje endocervical en el

embarazo, y no se repetirá el Papanicolaou en menos de 6 semanas postparto.

FACTORES DE RIESGO

Un factor de riesgo es aquel que aumenta sus probabilidades de padecer una enfermedad como el cáncer. Distintos tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. Por ejemplo, la exposición de la piel a la luz solar intensa es un factor de riesgo para el cáncer de piel. El hábito de fumar es un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer. Pero tener uno o incluso varios factores de riesgo no significa que usted padecerá la enfermedad. Varios factores de riesgo aumentan su probabilidad de padecer cáncer de cuello uterino. Las mujeres sin estos factores de riesgo raramente padecen dicha enfermedad. Aunque estos factores de riesgo aumentan las probabilidades de padecer cáncer de cuello uterino, muchas mujeres que los tienen, no lo padecen. Cuando una mujer tiene cáncer de cuello uterino o cambios precancerosos, puede que no sea posible decir con seguridad que un factor de riesgo en particular haya sido la causa. Al considerar estos factores de riesgo, es útil enfocarse en los que se pueden cambiar o evitar (tales como fumar o una infección con el virus del papiloma humano), en vez de enfocarse en los que no se pueden cambiar (tales como su edad y antecedentes familiares). Sin embargo, sigue siendo vital conocer los factores de riesgo que no se pueden cambiar ya que resulta aún más importante para las mujeres que tienen estos factores hacerse la prueba de Papanicolaou para detectar el cáncer de cuello uterino en las primeras etapas. Los factores de riesgo del cáncer de cuello uterino incluyen: Infección por el virus del papiloma humano El factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello uterino es la infección con el virus del papiloma humano (VPH o HPV, por sus siglas en inglés). El VPH es un grupo de más de 150 virus relacionados, algunos de los cuales causan un tipo de crecimiento llamado papiloma, lo que se conoce más comúnmente como verrugas. El VPH puede infectar a las células de la superficie de la piel, y aquellas que revisten los genitales, el ano, la boca y la garganta, pero no puede infectar la sangre o los órganos internos como el corazón o los pulmones.

El VPH se puede transmitir de una persona a otra durante el contacto con la piel. Una manera en la que el VPH se transmite es mediante las relaciones sexuales, incluyendo coito vaginal, penetración anal e incluso durante el sexo oral. Los diferentes tipos de VPH causan verrugas en diferentes partes del cuerpo. Algunos tipos causan verrugas comunes en las manos y los pies; otros tipos tienden a causar verrugas en los labios o la lengua. Ciertos tipos de VPH pueden causar verrugas en o alrededor de los órganos genitales femeninos y masculinos, así como en el área del ano. Estas verrugas pueden ser apenas visibles o pueden tener varias pulgadas de diámetro. Se conocen como verrugas genitales o condiloma acuminado. Los tipos VPH6 o el VPH11 causan la mayoría de los casos de verrugas genitales. A estos tipos se les llama VPH de bajo riesgo porque rara vez están asociados con el cáncer.

A otros tipos de VPH se les llama tipos de alto riesgo porque están fuertemente vinculados con cánceres, incluyendo cáncer de cuello uterino, vulva y vagina en mujeres, cáncer de pene en los hombres, y cáncer de ano, boca y garganta tanto en hombres como en mujeres. Los tipos de alto riesgo incluyen VPH 16, VPH 18, VPH 31, VPH 33 y VPH 45, entre otros. Puede que no se presenten signos visibles de infección por un VPH de alto riesgo hasta que se originen cambios precancerosos o cáncer. Los médicos creen que una mujer tiene que estar infectada con VPH para desarrollar cáncer de cuello uterino. Aunque esto puede resultar de una infección con cualquier tipo de alto riesgo, alrededor de dos tercios de todos los cánceres de cuello uterino son causados por VPH 16 y 18. La infección por VPH es común, y en la mayoría de las personas el organismo puede eliminar la infección por sí mismo. Algunas veces, sin embargo, la infección no desaparece y se torna crónica. Una infección crónica, especialmente cuando es causada por ciertos tipos de VPH de alto riesgo, puede eventualmente causar ciertos cánceres, como el cáncer de cuello uterino.

La prueba de Papanicolaou detecta cambios en las células cervicales causados por la infección con VPH. Otras pruebas detectan infecciones mediante la búsqueda de genes (ADN) del VPH en las células. A algunas mujeres se les hace la prueba de VPH junto con la prueba de Papanicolaou como parte de la detección. Cuando el resultado de una prueba de Papanicolaou en una mujer es ligeramente anormal, la prueba de VPH también se puede usar para ayudar a decidir cuál será el próximo paso. Si los resultados de la prueba muestran un tipo de VPH de alto riesgo, esto puede significar que ella necesitará una evaluación completa con un procedimiento de colposcopia.

Aunque actualmente no hay cura para la infección de VPH, existen maneras de tratar las verrugas y el crecimiento celular anormal que causa el VPH. Para más información sobre cómo

prevenir la infección por VPH, consulte la sección “Qué hacer para prevenir los precánceres” en este documento o lea nuestro documento Virus del Papiloma Humano (VPH), cáncer y la vacuna contra el VPH – Preguntas frecuentes.

Tabaquismo

Cuando alguien fuma, tanto el fumador como las personas que le rodean están expuestos a muchas sustancias químicas cancerígenas que afectan otros órganos, además de los pulmones. Estas sustancias dañinas son absorbidas a través de los pulmones y conducidas al torrente sanguíneo por todo el cuerpo. Las fumadoras tienen aproximadamente el doble

de probabilidades respecto a las no fumadoras de padecer cáncer de cuello uterino. Se han detectado subproductos del tabaco en la mucosidad cervical de mujeres fumadoras. Los investigadores creen que estas sustancias dañan el ADN de las células en el cuello uterino y pueden contribuir al origen del cáncer de cuello uterino. Además, fumar hace que el sistema inmunológico sea menos eficaz en combatir las infecciones con VPH.

Inmunosupresión

El virus de inmunodeficiencia humana (VIH o HIV, en inglés), el virus que causa el SIDA (AIDS), causa daño al sistema inmunológico y ocasiona que las mujeres estén en un mayor riesgo de infecciones con VPH. Esto podría explicar por qué las mujeres con sida tienen un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino (cervical). El sistema inmunológico es importante para destruir las células cancerosas, así como para retardar su crecimiento y extensión. En las mujeres infectadas con VIH, un precáncer de cuello uterino puede transformarse en un cáncer invasivo con mayor rapidez de la normal. Otro grupo de mujeres en riesgo de cáncer de cuello uterino son aquellas que reciben medicamentos para suprimir sus respuestas inmunes, como aquellas mujeres que reciben tratamiento para una enfermedad autoinmune (en la cual el sistema inmunológico ve a los propios tejidos del cuerpo como extraños, atacándolos como haría en el caso de un germen) o aquellas que han tenido un trasplante de órgano.

Infección con clamidia

La clamidia es una clase relativamente común de bacteria que puede infectar el sistema reproductor, y se contrae por contacto sexual. La infección con clamidia puede causar inflamación de la pelvis que puede conducir a la infertilidad. Algunos estudios han indicado

que las mujeres cuyos resultados de análisis de sangre muestran evidencia de una infección pasada o actual con clamidia tienen mayor riesgo de cáncer de cuello uterino que las mujeres con un análisis de sangre normal. A menudo, las mujeres que están infectadas con clamidia no presentan síntomas. De hecho, puede que no sepan que están infectadas a menos que se les practique un examen de clamidia durante un examen pélvico.

Alimentación

Las mujeres con una alimentación que no incluya suficientes frutas, ensaladas y verduras pueden tener un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino. Las mujeres que tienen sobrepeso tienen una mayor probabilidad de padecer adenocarcinoma del cuello uterino.

Píldoras anticonceptivas

Existe evidencia de que el uso de píldoras anticonceptivas por períodos prolongados aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino. La investigación sugiere que el riesgo de cáncer de cuello uterino aumenta mientras más tiempo una mujer tome las píldoras, pero el riesgo se reduce nuevamente después de suspender las píldoras. En un estudio, el riesgo de cáncer de cuello uterino se duplicó en las mujeres que tomaron píldoras anticonceptivas por más de 5 años, pero el riesgo regresó a lo normal después de 10 años

de haber dejado de tomarlas. La Sociedad Americana Contra El Cáncer opina que una mujer y su médico deben considerar si los beneficios de usar píldoras anticonceptivas superan los riesgos potenciales. Una mujer con múltiples parejas sexuales, independientemente de que use otro tipo de contraceptivo, debe usar condones (preservativos) para reducir el riesgo de enfermedades de transmisión sexual. Uso de un dispositivo intrauterino Un estudio reciente encontró que las mujeres que en algún momento han usado un dispositivo intrauterino tenían un menor riesgo de cáncer de cuello uterino. El efecto en el riesgo se observó incluso en mujeres que tuvieron un dispositivo intrauterino por menos de un año, y el efecto protector permaneció después que los dispositivos fueron removidos. El uso de un dispositivo intrauterino también podría reducir el riesgo de cáncer de endometrio (uterino). Sin embargo, los dispositivos intrauterinos presentan algunos riesgos. Una mujer interesada en el uso de un dispositivo intrauterino debe primero hablar con su médico sobre los riesgos y beneficios potenciales. Además, una mujer con múltiples parejas sexuales, independientemente de qué otro tipo de contraceptivo use, debe usar condones para reducir el riesgo de enfermedades de transmisión sexual.

Multiparidad

Las mujeres que han tenido tres o más embarazos a término tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de cuello uterino. Nadie sabe realmente la razón de esto. Una teoría consiste en que estas mujeres pudieron haber tenido relaciones sexuales (coito) sin protección para quedar embarazadas, por lo que pudieron haber estado más expuestas al VPH. Además, algunos estudios han indicado que los cambios hormonales durante el embarazo podrían causar que las mujeres sean más susceptibles a infección con VPH o crecimiento tumoral. También se cree que las mujeres embarazadas podrían tener sistemas inmunológicos más débiles, lo que permite la infección con VPH y crecimiento tumoral. Edad temprana en el primer embarazo a término (completo) Las mujeres que tuvieron su primer embarazo a término a la edad de 17 años o menos son casi dos veces más propensas a llegar a tener cáncer de cuello uterino posteriormente en la vida que las que tuvieron su primer embarazo a los 25 años o después.

Pobreza

La pobreza es también un factor de riesgo para el cáncer de cuello uterino. Muchas personas con bajos ingresos no tienen acceso fácil a servicios adecuados de atención a la salud, incluyendo las pruebas de Papanicolaou. Esto significa que es posible que no se hagan las pruebas de detección ni reciban tratamiento para precánceres de cuello uterino.

Dietilestilbestrol (DES)

El dietilestilbestrol (DES) es un medicamento hormonal que se suministró a algunas mujeres para prevenir abortos espontáneos entre 1940 y 1971. Las mujeres cuyas madres tomaron DES (cuando estaban embarazadas de ellas) presentan adenocarcinoma de células claras de vagina o de cuello uterino con mayor frecuencia de lo que normalmente se esperaría. Este tipo de cáncer se presenta muy rara vez en mujeres que no hayan sido expuestas al DES. Existe alrededor de un caso de este tipo de cáncer en cada 1,000 mujeres cuyas madres tomaron DES durante el embarazo. Esto significa que aproximadamente 99.9% de las "hijas del DES" no padecen de estos cánceres. El adenocarcinoma de células claras relacionado con DES es más común en la vagina que en el cuello uterino. El riesgo parece ser mayor en mujeres cuyas madres tomaron el medicamento durante sus primeras 16 semanas de embarazo. La edad promedio de las mujeres al momento del diagnóstico de adenocarcinoma de células claras relacionado con el DES es 19 años. Como la Administración de Alimentos y Drogas de EE.

UU. (FDA) prohibió en 1971 el uso de DES durante el embarazo, hasta las hijas más jóvenes de madres que tomaron DES son mayores de 35 años - pasada la edad de mayor riesgo. Aun así, no hay una edad límite en la que estas mujeres estén a salvo de desarrollar cáncer relacionado con DES. Los médicos no saben con exactitud cuánto tiempo estas mujeres estarán en riesgo. Las hijas del DES también pudieran tener un riesgo aumentado de cánceres de células escamosas y precánceres de cuello uterino asociados con el VPH.

Antecedentes familiares de cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino puede presentarse con mayor frecuencia en algunas familias. Si su madre o hermana tuvieron cáncer de cuello uterino, sus probabilidades de padecer esta enfermedad aumentan de dos a tres veces en comparación a si nadie en la familia lo hubiera padecido. Algunos investigadores sospechan que algunos casos de esta tendencia familiar son causados por una condición hereditaria que hace que algunas mujeres sean menos capaces de luchar contra la infección con VPH que otras. En otros casos, una mujer de la misma familia, al igual que una paciente que ha sido diagnosticada, podría estar más propensa a tener uno o más de los otros factores de riesgo no genéticos.

TRATAMIENTO

Hasta la actualidad, no existe ningún tratamiento específico de la infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) que consiga una erradicación del DNA viral, de forma que todas las estrategias terapéuticas tradicionales están enfocadas hacia la exéresis o destrucción de las lesiones exofíticas (verrugas genitales o condilomas) en un intento de disminuir su contagiosidad y eliminar los síntomas acompañantes, así como de las lesiones intraepiteliales asociadas, habiendo demostrado todos los tratamientos, tanto quirúrgicos como médicos, una efectividad sub-óptima, en menor o mayor grado, en la prevención de las recurrencias. Los tratamientos de la infección genital por VPH pueden ser invasivos, quirúrgicos (ablativos y escisionales) y no invasivos, médicos, existiendo una tercera alternativa terapéutica, que son los tratamientos mixtos, en los que se combina un tratamiento quirúrgico con otro médico o dos tratamientos médicos, opción que a veces hay que adoptar en “casos difíciles”, como son los de lesiones extensas y/o multicéntricas o lesiones recidivantes o de pacientes con defectos inmunológicos acompañantes.

El objetivo primario del tratamiento médico de la infección genital por el VPH es la eliminación de los condilomas genitales (CG) visibles y sintomáticos, aunque la tendencia habitual es a tratarlos todos, pese a la posibilidad de una regresión espontánea, con la intención de prevenir su transmisión y controlar lo más posible la difusión de la enfermedad, como ETS que es, aliviar la ansiedad de la paciente, cuyas lesiones le resultan estéticamente inaceptables, y mejorar su autoestima.

PODOFILINA

Se absorbe a través de la piel, particularmente cuando se usa en áreas intertriginosas. Se distribuye en la mayoría de los tejidos, incluyendo el SNC, debido a su alta liposolubilidad. El efecto depende de su concentración local y no de la absorción.

5 FLUOROURACILO

el fluorouracilo es un antimetabolito del tipo de los análogos de la pirimidina. Se considera que el fluorouracilo es ciclocelular específico para la fase S de la división celular. Su actividad se debe a la conversión del fluorouracilo en los tejidos a un metabolito activo e incluye la inhibición de la síntesis del ADN y del ARN. El fluorouracilo tópico, selectivamente, destruye rápidamente las células en proliferación. Distribución: atraviesa la barrera hematoencefálica; los metabolitos activos se localizan intracelularmente. Metabolismo: rápido (en 1 hora), por medio de una complicada vía en los tejidos para producir un metabolito activo, monofosfato de floxuridina. La degradación catabólica se produce en el hígado.

Vida media: intravenosa-

fase alfa: 10 a 20 minutos.

fase beta: prolongada debido al almacenamiento en los tejidos (metabolitos); se postula que es de aproximadamente 20 horas. Excreción: ruta primaria- respiratoria (60 a 80% como dióxido de carbono). ruta secundaria- renal (7-20% aproximadamente sin alterar, 90% en la primer hora).

TRATAMIENTO CON 5 FLUOROURACILO

Estudios clínicos controlados han mostrado la eficacia del 5 fluorouracilo en el tratamiento de lesiones displásicas causadas por HPV, un estudio en argentina muestra 33% de eficacia en comparación con el uso de Podofilina al 25% el cual mostro 27%, tomando en consideración

variables como tamaño de lesión y grado de displasia, aunque el estudio no fue concluyente ya que la muestra no fue considerable. (13)

Un factor de riesgo es aquel que aumenta sus probabilidades de padecer una enfermedad como el cáncer. Distintos tipos de cáncer tienen diferentes factores de riesgo. Por ejemplo, la exposición de la piel a la luz solar intensa es un factor de riesgo para el cáncer de piel. El hábito de fumar es un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer. Pero tener uno o incluso varios factores de riesgo no significa que usted padecerá la enfermedad. Varios factores de riesgo aumentan su probabilidad de padecer cáncer de cuello uterino. Las mujeres sin estos factores de riesgo raramente padecen dicha enfermedad. Aunque estos factores de riesgo aumentan las probabilidades de padecer cáncer de cuello uterino, muchas mujeres que los tienen, no lo padecen. Cuando una mujer tiene cáncer de cuello uterino o cambios precancerosos, puede que no sea posible decir con seguridad que un factor de riesgo en particular haya sido la causa. Al considerar estos factores de riesgo, es útil enfocarse en los que se pueden cambiar o evitar (tales como fumar o una infección con el virus del papiloma humano), en vez de enfocarse en los que no se pueden cambiar (tales como su edad y antecedentes familiares). Sin embargo, sigue siendo vital conocer los factores de riesgo que no se pueden cambiar ya que resulta aún más importante para las mujeres que tienen estos factores hacerse la prueba de Papanicolaou para detectar el cáncer de cuello uterino en las primeras etapas. Los factores de riesgo del cáncer de cuello uterino incluyen: Infección por el virus del papiloma humano El factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello uterino es la infección con el virus del papiloma humano (VPH o HPV, por sus siglas en inglés). El VPH es un grupo de más de 150 virus relacionados, algunos de los cuales causan un tipo de crecimiento llamado papiloma, lo que se conoce más comúnmente como verrugas. El VPH puede infectar a las células de la superficie de la piel, y aquellas que revisten los genitales, el ano, la boca y la garganta, pero no puede infectar la sangre o los órganos internos como el corazón o los pulmones.

El VPH se puede transmitir de una persona a otra durante el contacto con la piel. Una manera en la que el VPH se transmite es mediante las relaciones sexuales, incluyendo coito vaginal, penetración anal e incluso durante el sexo oral. Los diferentes tipos de VPH causan verrugas en diferentes partes del cuerpo. Algunos tipos causan verrugas comunes en las manos y los pies; otros tipos tienden a causar verrugas en los labios o la lengua. Ciertos tipos de VPH pueden causar verrugas en o alrededor de los órganos genitales femeninos y masculinos, así

como en el área del ano. Estas verrugas pueden ser apenas visibles o pueden tener varias pulgadas de diámetro. Se conocen como verrugas genitales o condiloma acuminado. Los tipos VPH6 o el VPH11 causan la mayoría de los casos de verrugas genitales. A estos tipos se les llama VPH de bajo riesgo porque rara vez están asociados con el cáncer.

Los HPV de alto riesgo aumentan su probabilidad de padecer cáncer de cuello uterino. Las mujeres sin estos factores de riesgo raramente padecen dicha enfermedad. Aunque estos factores de riesgo aumentan las probabilidades de padecer cáncer de cuello uterino, muchas mujeres que los tienen, no lo padecen. Cuando una mujer tiene cáncer de cuello uterino o cambios precancerosos, puede que no sea posible decir con seguridad que un factor de riesgo en particular haya sido la causa. Al considerar estos factores de riesgo, es útil enfocarse en los que se pueden cambiar o evitar (tales como fumar o una infección con el virus del papiloma humano), en vez de enfocarse en los que no se pueden cambiar (tales como su edad y antecedentes familiares). Sin embargo, sigue siendo vital conocer los factores de riesgo que no se pueden cambiar ya que resulta aún más importante para las mujeres que tienen estos factores hacerse la prueba de Papanicolaou para detectar el cáncer de cuello uterino en las primeras etapas. Los factores de riesgo del cáncer de cuello uterino incluyen: Infección por el virus del papiloma humano El factor de riesgo más importante para el cáncer de cuello uterino es la infección con el virus del papiloma humano (VPH o HPV, por sus siglas en inglés). El VPH es un grupo de más de 150 virus relacionados, algunos de los cuales causan un tipo de crecimiento llamado papiloma, lo que se conoce más comúnmente como verrugas. El VPH puede infectar a las células de la superficie de la piel, y aquellas que revisten los genitales, el ano, la boca y la garganta, pero no puede infectar la sangre o los órganos internos como el corazón o los pulmones.

La podofilotoxina (podofilox) contiene el compuesto biológicamente activo de la resina podophyllum. Utilizando un hisopo de algodón, el paciente aplica un 0,5 por ciento de gel o solución a las verrugas genitales externas dos veces al día durante tres días consecutivos [6, 30]. No más de 0,5 ml de podofilox deben aplicarse en un día. Luego se mantiene el tratamiento durante cuatro días y repite este ciclo semanalmente hasta cuatro veces. Las áreas grandes (10 cm² o más) no deben ser tratadas en una sola aplicación porque el dolor es probable cuando el área se vuelve necrótica. La Resina Podophyllum es una planta de resina que bloquea la división celular en metafase y conduce a la muerte celular. El clínico aplica una solución del 25 por ciento directamente a las verrugas con un hisopo de algodón (o dispositivo similar). No se debe aplicar más de 0,5 ml durante cada sesión de tratamiento y las áreas

grandes (10 cm² o más) no deben tratarse en una sola aplicación debido a un dolor potencial cuando el área se vuelve necrótica. La zona debe airearse antes de que el paciente se vista. En contraste con la podofilotoxina, se ha documentado la absorción sistémica y la toxicidad. Se debe usar una solución más débil (10 por ciento) cuando se tratan las grandes verrugas para minimizar la absorción sistémica total y se debe evitar la aplicación de lesiones o heridas abiertas. Se instruye a la paciente a lavar el área de una a cuatro horas después de la aplicación del medicamento, de lo contrario la irritación de la piel excesiva y la absorción sistémica puede ocurrir. El tratamiento se repite semanalmente durante cuatro a seis semanas, o hasta que las lesiones han desaparecido. Los efectos adversos van desde irritación cutánea leve hasta ulceración y dolor, dependiendo de la concentración utilizada y el tiempo que queda en la piel.

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un antimetabolito de pirimidina que interfiere con la síntesis de ADN al bloquear la metilación del ácido desoxirribonucleico, lo que conduce a la muerte celular. En los Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) no ha aprobado ninguna formulación de 5-FU para el tratamiento de las verrugas anogenitales y su uso está contraindicado en el embarazo. Una desventaja de la 5-FU tópica es que a menudo es mal tolerada debido a la quemadura, dolor, inflamación, edema, úlceras dolorosas. Por estas razones, el 5-FU tópico tiene un papel limitado en la terapia primaria de verrugas vulvares o vaginales. Un gel que consta de 5-fluorouracilo y epinefrina en una matriz de colágeno bovino purificada está bajo investigación. El gel se inyecta intradérmicamente directamente debajo de la verruga para crear una roncha que lo abarca y 5 mm de tejido circundante. Esto proporciona una alta concentración de fármaco durante un período prolongado de tiempo. Las inyecciones se realizan una vez por semana durante un máximo de seis semanas. Las tasas de aprobación del 65 por ciento después de una mediana de cuatro tratamientos se han informado, pero el 40 por ciento de los pacientes con una respuesta completa tuvo una recurrencia a los 90 días de seguimiento [32]. Los efectos secundarios incluyen dolor local, erosión, ulceración y uretrovulvo-vaginitis. Alternativamente, una fina capa de crema de 1 o 5 por ciento se ha aplicado a las lesiones vulvares o vaginales para causar una desquamación química [33 - 38]. Se han sugerido varios protocolos de dosificación, que van desde la aplicación de dos veces al día hasta una vez por semana durante varias semanas. La crema de óxido de zinc o vaselina puede aplicarse a áreas no afectadas como una barrera para ayudar a proteger contra la ulceración

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

1. Determinar que medicamento entre 5 Flououracilo y Podofilina 25 % presenta mejor eficacia para el tratamiento de Condiloma acuminata genital en pacientes que acudieron a la Consulta Externa de Ginecología del Hospital Roosevelt, durante el período de enero a octubre de 2015.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar que Rango de edades de pacientes presentó mejor respuesta al tratamiento con 5 Flououracilo y Podofilina al 25%.
2. Evaluar los efectos adversos de ambos medicamentos (5-Flououracilo y Podofilina al 25%)

IV. METODOLOGIA

1) TIPO DE ESTUDIO : Ensayo clínico controlado.

Se utilizó este tipo de estudio debido a que es un estudio comparativo entre dos medicamentos, se analizó cada población y se comparó los resultados obtenidos durante el periodo de enero a octubre 2015.

2) POBLACIÓN:

Pacientes que acudan a consulta externa y que tengan diagnóstico de condiloma acuminata genital

3) SUJETO DE ESTUDIO

Pacientes que presentes lesiones de condiloma acuminata genital y que se sometan al tratamiento con 5 fluorouracilo o podofilina al 25%.

4) CÁLCULO DE MUESTRA

Se tomó todas las pacientes que acudan con diagnóstico de lesiones de condiloma acuminata genital durante el periodo de estudio, enero a octubre 2,015

5) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Toda paciente que acudió a consulta externa con diagnóstico de lesión de condiloma acuminata genital.

6) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Paciente que presentó lesiones condilomatosas diagnosticadas y tratadas o que sean recidiva de un tratamiento previo.
- b) Paciente que presentó alergia a cualquiera de los medicamentos.
- c) Paciente que presentó enfermedades crónicas de base
- d) Paciente que no acudieron a las 16 aplicaciones de los medicamentos

7) DESCRIPCION DEL PROCESO DE SELECCION DE SUJETOS

- Se presentó el tema al asesor Dr. Vicente Aguirre quien aprobó el tema de investigación.
- Se obtuvo el permiso para realizar dicho estudio en el departamento de consulta externa de Ginecología

- Se presentó el tema a investigar al docente de investigación del Hospital Roosevelt Dr. Eddy Rodríguez, el cual fue aprobado.
- Se evaluó a toda paciente que presente lesiones de condiloma acuminata genital diagnosticadas por primera vez en el departamento de ginecología y se aplicó tratamiento médico; Podofilina 25% o 5 Fluorouracilo dependiendo de elección de médico tratante.
- Las pacientes fueron sometidas a examen físico para evaluación y seguimiento.
- De acuerdo con los datos obtenidos se procedió a realizar lo siguiente:
 - a) Tabulación, descripción y cuadros. Se utilizó estadística descriptiva. Seguidamente se discutirán y analizarán los datos obtenidos, obteniendo las conclusiones y dando recomendaciones.

8) DESCRIPCIÓN DEL INSTRUMENTO PARA RECOLECTAR LA MUESTRA

El instrumento fue tomado a los pacientes que presentaron lesiones condiloma acuminata genital diagnosticadas por clínica y/o colposcopia y se anotó que medicamento recibió, así como la evolución que este tuvo a lo largo de 8 semanas o 16 aplicaciones.

9) PRINCIPIOS ÉTICOS

Todo el estudio fue enfocado al diagnóstico de la paciente, no se utilizaron nuevas técnicas o un grupo de control por lo que a todas las pacientes se les trató de la misma forma y se respetó la confidencialidad de los resultados.

10) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron gráficos de pie y barras para la presentación de resultados, así como el sistema Epi-info para el análisis estadístico.

11) RECURSOS UTILIZADOS

HUMANOS

- Investigador
- Asesor
- Revisor
- Pacientes

MATERIALES

- Computadora
- Impresora
- Internet
- Hojas papel bond
- Lapiceros
- Podofilina al 25%
- 5-Flourouracilo tópico
- Expedientes clínicos
- Instalación de la consulta externa de Ginecología

12) COSTOS APROXIMADOS

No se incrementan los costos del hospital ya que no serán utilizados nuevas técnicas o implementos nuevos

- Papel bond Q20.00
- Impresión Q250.00
- Lapiceros Q10.00
- Internet Q50.00

Total Q Q330.00

13) CUADRO DE OPERACIONABILIDAD DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo De Variable	Escala De Medición	Unidad De Medida
Edad	Tiempo cronológico vivido por una persona contado en años	Edad que muestra la paciente al momento del estudio	Numérica	18 años en adelante	años
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	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.	Al inicio del estudio, 4 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	Si No

5 Flourouracilo	Medicamento antineoplásico que inhibe la replicación celular a través del bloque de la síntesis de ADN.	Se aplicará una gota que abarque toda el área del un hisopo directamente en las lesiones una vez por semana durante 8 semanas.	Cualitativa	Nominal	Si No
Podofilina 25%	Medicamento derivado de las raíces de la planta Podophyllumpeltatum que actua sobre el ADN de células displasicasepidérmicas	Medicamento utilizado para tratar lesiones cervicales de bajo grado	Cualitativa	Nominal	Si No
Efectos Adversos	Complicaciones fisiológicas del paciente durante el desarrollo de la historia natural de la enfermedad.	Dolor Prurito Ulceración Ardor Eritema	Cualitativa	Nominal	Si No

14) PROCEDIMIENTOS

INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS UTILIZADOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

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 podofilina y si finalizaba en número impar se le asignó el 5 fluorouracilo, 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 abarcaba y finalizó en una sección en donde se describieron los efectos adversos encontrados.

PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

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 como se describió 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 ciertos 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 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

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 Podofilina 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 gráfica de manera individual, se analizaron con ayuda de Excel, Office.

V. RESULTADOS

Se realizó un ensayo clínico controlado en el que se incluyeron un total de 84 pacientes. El total de la población que acudió a consulta en el período en el que se llevó a cabo el estudio fue de 101 pacientes con lesiones primarias de condiloma acuminata en vulva, sin embargo 7 pacientes no completaron el tratamiento en el grupo de podofilina y 10 en el grupo de 5-FU, por lo que se les excluyó del estudio. También se excluyeron a las pacientes que tenían más de 20 lesiones o un área equivalente a 10 cm². Del total de 84 pacientes, 43 fueron aleatorizadas al grupo de podofilina y 41 al de 5-FU. Las características de las pacientes se resumen en la tabla 1 y fueron similares para ambos grupos, incluyendo el número promedio de papilomas y el área promedio de papilomas.

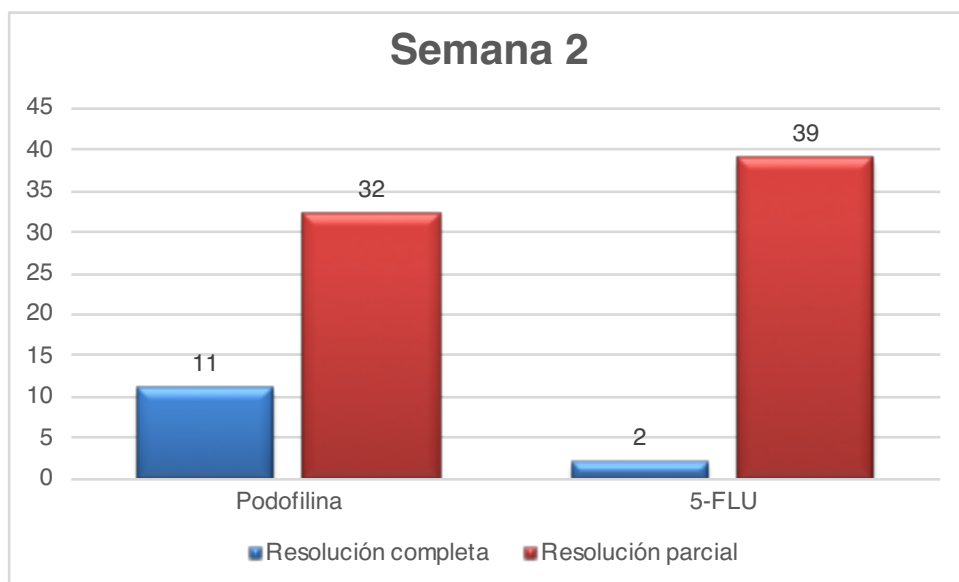
Tabla. 1 Características clínicas generales de las pacientes

	Podofilina (n=43)	5- FU (n=41)
Edad promedio, años (\pm DS)	28.8 (\pm 3.66)	29.6 (\pm 3.21)
Duración con papilomas \leq 12 meses	9	10
Duración con papilomas $>$ 12 meses	10	9
Paridad, promedio	2.9	3.2
Número de papilomas (\pm DS)	8.1 (\pm 1.09)	9.5 (\pm 1.34)
Área promedio en mm ² (\pm DS)	86.2 (\pm 18.32)	97.4 (25.6)

Las pacientes asignadas al grupo de podofilina recibieron la aplicación del medicamento 3 veces por semana hasta que desaparecieron las lesiones por completo o llegaron a un máximo de 4 semanas. Las pacientes que recibieron la aplicación de 5-FU en crema recibieron la aplicación 1 vez al día hasta que no había lesión macroscópica evidente o un máximo de 6 semanas.

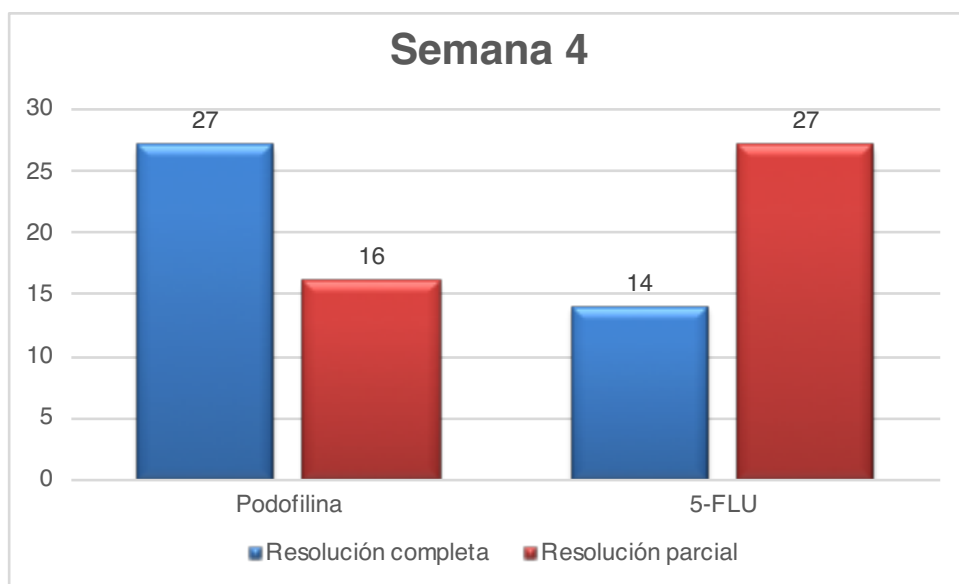
Las pacientes que recibieron podofilina tuvieron una disminución significativa en comparación con las pacientes que recibieron 5-FU. El número de las lesiones fue evaluado en la semana 2, semana 4 y semana 8 de tratamiento. En la semana 2, en el grupo de podofilina, un 25.58% (n=11) de las pacientes tuvieron una resolución completa, comparado con un 4.65 % (n=2) de las pacientes que recibieron 5-FU (ver Gráfica 1).

Gráfica 1. Efectividad en la semana 2 de tratamiento.



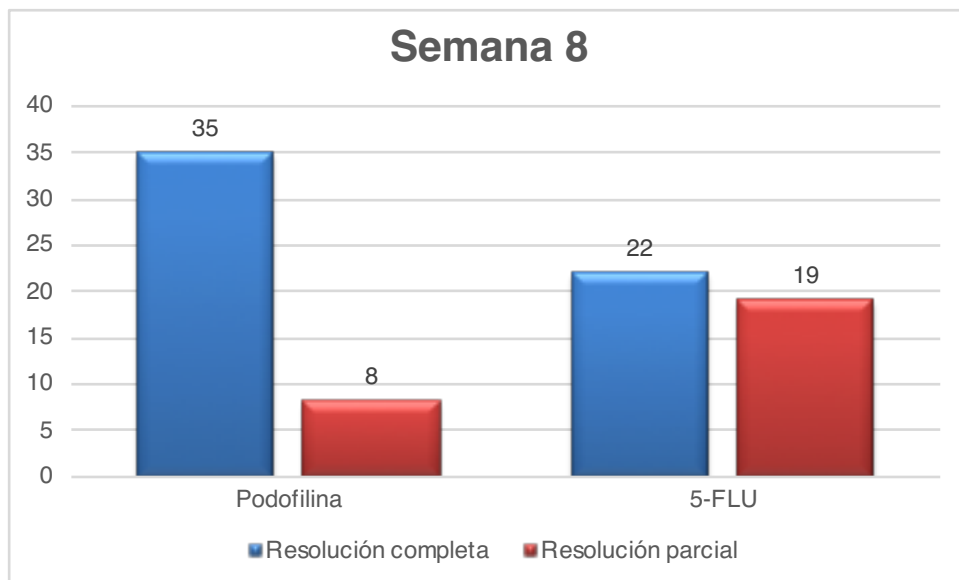
En la semana 4, en el grupo de podofilina, un 62.79% (n=27) de las pacientes habían alcanzado una resolución completa, comparado con un 32.56 % (n=14) de las pacientes que recibieron 5-FU (ver Gráfica 2).

Gráfica 2. Efectividad en la semana 4 de tratamiento.



En la semana 8, en el grupo de podofilina, un 81.40% (n=35) de las pacientes habían alcanzado una resolución completa, comparado con un 51.16 % (n=22) de las pacientes que recibieron 5-FU (ver Gráfica 3).

Gráfica 3. Efectividad en la semana 8 de tratamiento.



Al comparar estadísticamente ambos grupos en la semana 2, se obtuvo con el test exacto de Fisher un valor de 0.014, lo que no es significativo para una $p < 0.01$. Para la semana 4, el valor encontrado con el test de Fisher fue de 0.009, resultado que sí fue significativo para $p < 0.01$. Y en la semana 8, el resultado final, el valor obtenido fue de 0.0097, resultado que también fue significativo para $p < 0.01$.

Los efectos adversos para ambos medicamentos fueron evaluados también en las semanas 2, 4 y 8, obteniendo los resultados mostrados en la tabla 2. Como se puede apreciar en dicha tabla, el efecto adverso más común fue el eritema, que se presentó en el 79.07% de las pacientes con podofilina y 87.80% de las pacientes con 5-FU. En la semana 2 de tratamiento, el número de efectos adversos fue más alto en el grupo de las pacientes con podofilina, sin embargo, a través del tiempo, esta relación se fue invirtiendo. El ardor y la ulceración fueron más frecuentes en el grupo que recibió podofilina, con un 65.12% vs 63.41% y 32.26% vs 17.07% respectivamente. Los efectos adversos de dolor, eritema y prurito fueron más frecuentes en las pacientes que recibieron 5-FU comparadas con las pacientes que recibieron podofilina (46.34% vs 39.53%, 87.80% vs 79.07% y 32.56% vs 17.07% respectivamente).

Tabla 2. Efectos adversos entre las pacientes que recibieron podofilina y 5-FU en las semanas 2, 4 y 8 y acumulativo (podofilina n=43 y 5-FU n=41).

EFECTOS	Semana 2		Semana 4		Semana 8	
	Podofilina	5-FLU	Podofilina	5-FLU	Podofilina	5-FLU
ARDOR	19	44.19%	22	51.16%	7	16.28%
<i>acumulativo</i>	19		26		28	65.12%
DOLOR	11	25.58%	17	39.53%	5	11.63%
<i>acumulativo</i>	11		15		17	39.53%
ERITEMA	16	37.21%	27	62.79%	3	6.98%
<i>acumulativo</i>	16		31		34	79.07%
PRURITO	3	6.98%	5	11.63%	0	0.00%
<i>acumulativo</i>	3		8		8	18.60%
ULCERACIÓN	4	9.30%	11	25.58%	4	9.30%
<i>acumulativo</i>	4		12		14	32.56%
NINGUNO	4	9.30%	3	6.98%	25	58.14%
					1	2.44%
					19	46.34%

* El valor acumulativo es el número de pacientes acumulados que presentó efectos adversos.

Tabla No. 3 Riesgos relativos del grupo con podofilina en relación al grupo con 5-FU para las semanas 2, 4 y 8.

EFECTOS ADVERSOS	Semana 2	Semana 4	Semana 8
	RR (95% IC)	RR (95% IC)	RR (95% IC)
Ardor	1.51 (0.84 to 2.70)	1.17 (0.74 to 1.83)	1.51 (0.84 to 2.70)
Dolor	1.75 (0.71 to 4.29)	1.16 (0.66 to 2.03)	1.75 (0.71 to 4.29)
Eritema	0.76 (0.46 to 1.26)	0.89 (0.66 to 1.20)	0.76 (0.46 to 1.26)
Prurito	2.86 (0.31 to 26.40)	1.59 (0.41 to 6.23)	2.86 (0.31 to 26.40)
Ulceración	3.81 (0.44 to 32.72)	1.17 (0.54 to 2.52)	3.81 (0.44 to 32.72)
Ninguno	1.27 (0.30 to 5.34))	2.86 (0.31 to 26.40)	1.27 (0.30 to 5.34)

En la tabla no.3 se listan los riesgos relativos con sus respectivos índices de confianza a 95% para los efectos adversos en las semanas 2, 4 y 8 de tratamiento. Como se puede observar, a pesar de que hubo cierta diferencia entre las pacientes de ambos grupos, ninguno de los valores alcanzó significancia estadística.

En la tabla no. 4 se encuentran los riesgos relativos para los efectos adversos acumulados. La ulceración y el ardor fueron efectos adversos que predominaron en el grupo de podofilina, pero ninguno de los dos alcanzó significancia estadística. Tampoco hubo diferencia entre los otros tres efectos adversos que fueron más frecuentes en el grupo de 5-FU. En el grupo de podofilina hubo una menor cantidad de pacientes que no presentaron ningún efecto adverso (6.98% vrs 2.44% respectivamente), sin embargo la diferencia entre ambos grupos no fue significativa. Todos los efectos adversos fueron transitorios y resolvieron espontáneamente al terminar la aplicación del tratamiento en ambos grupos. Además, los efectos adversos notados en ambos grupos fueron leves a moderados. En ninguno de los dos grupos hubo necesidad de suspender el tratamiento por la severidad de los efectos adversos.

Tabla no. 4 Riesgos relativos para los efectos adversos acumulados del grupo con podofilina en relación al grupo con 5-FU

	RR	(95% IC)
Ardor	1.03	(0.77 to 1.41)
Dolor	0.85	(0.52 to 1.40)
Eritema	0.90	(0.74 to 1.09)
Prurito	0.85	(0.36 to 1.98)
Ulceración	1.91	(0.86 to 4.24)
Ninguno	2.86	(0.31 to 26.40)

Las recurrencias de las verrugas genitales después el tratamiento está descrito en la literatura médica y, dependiendo del tratamiento, puede llegar hasta un 40%. Sin embargo, el objetivo de este estudio no contemplaba el seguimiento de las pacientes a largo plazo para evaluar recurrencias, por lo que estos datos no están disponibles.

El número de pacientes con resolución completa de las lesiones por HPV por grupo etéreo se encuentran en la tabla no. 4.

Tabla no. 5 Distribución por grupo de edades de ambos grupos tratados

Grupo etéreo (años)	Grupo de Podofilina	Grupo de 5-FU
18 – 25	14	9
25 – 35	12	7
> 35	9	6

Comparando ambos grupos se obtiene una χ^2 de 0.0399 con un valor de $p=0.9802$, es decir que no existe una diferencia significativa para $p < 0.05$.

Se calculó la reducción de riesgo absoluto (ARR) y la reducción de riesgo relativo para cada uno de los efectos adversos, los cuales se muestran en la tabla no. 5.

Tabla no. 6 Reducción de riesgo absoluto y reducción de riesgo relativo para los efectos adversos acumulados del grupo con podofilina en relación al grupo con 5-FU

	ARR	RRR
ARDOR	7.14%	7.14%
DOLOR	-27.15%	-32.09%
ERITEMA	-50.33%	-90.59%
PRURITO	-21.07%	-23.05%
ULCERACIÓN	67.24%	57.35%

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Hay dos grandes categorías de terapia médica para el tratamiento del condiloma acuminata: las que destruyen directamente el tejido verrugoso (terapias cito-destructivas) y las que funcionan a través del sistema inmune del paciente para eliminar la verruga (terapias inmunomediadas). Algunos de estos métodos sólo pueden aplicarse en la oficina del médico, mientras que otros pueden ser auto-administrados por la paciente en casa. Todas las terapias médicas son más útiles para pacientes que tienen una enfermedad limitada (por ejemplo, ≤ 5 pequeñas verrugas, razón por la que en este estudio se limitó a las pacientes que tenían menos de 20 lesiones o un área equivalente a 10 cm^2). Aunque la podofilotoxina puede ser administrado por la propia paciente, la podofilina está restringida en su aplicación a un médico o proveedor de salud, al igual que el 5-fluorouracilo. Tampoco se ha llegado a un consenso universal sobre la dosis y el intervalo entre dosis óptimo de ambos medicamentos, así como la duración óptima del tratamiento. En este estudio, los medicamentos se aplicaron de acuerdo al protocolo establecido en el Hospital Roosevelt para dichos medicamentos.

Los tratamientos médicos para condiloma acuminata pueden ser bastante insatisfactorios debido a las respuestas al tratamiento a menudo bajas, los efectos adversos y la alta tasa de recurrencias. Ambos medicamentos utilizados en el estudio ejerce su acción ejerciendo propiedades cito-destructivas.

En este estudio se pretendió evaluar la efectividad de la podofilina en comparación con el 5-FU para el tratamiento de las verrugas genitales. El resultado final principal fue la eliminación completa de las verrugas a las 8 semanas post-tratamiento. Las resoluciones parciales se consideraron como una falla en el tratamiento. La recurrencia de las lesiones fue evaluada hasta las 8 semanas post-tratamiento. En general, las pacientes en el grupo de tratamiento con podofilina tuvieron un mayor número de resoluciones completas en comparación de las pacientes asignadas a 5-FU y esta diferencia alcanzó significancia estadística $p < 0.01$ ($n=35$ vrs $n=22$). En la evaluación inicial a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento, el número de resoluciones completas no varió significativamente entre ambos grupos $p=0.014$ (25.58% vrs 4.65%). Sin embargo en las semanas 4 y 8, si hubo una diferencia significativa entre la resolución de las lesiones, siendo mayor en el grupo de podofilina. La diferencia de este resultado se puede deber a que la acción de ambos medicamentos no es inmediata y tarda de varios días a algunas semanas en hacer efecto completamente. El área de las lesiones y el

número de éstas también pueden influenciar el tiempo que transcurre entre el tratamiento y la eliminación de las verrugas. Otros factores que pueden influir son el grado de queratinización de las verrugas (no medido en este estudio) y el estado inmunológico de la paciente. Se ha visto una tasa de eliminación de verrugas en mujeres que puede estar relacionado a regresión espontánea o a una mayor facilidad de erradicación de verrugas en áreas no queratinizadas.

En cuanto a los efectos adversos, no se encontró una diferencia significativa entre ambos medicamentos. Aunque la podofilina tuvo una tendencia a incrementar el ardor y la ulceración, esta tendencia no alcanzó significancia estadística. La tasa de efectos adversos fue bastante alta, lo que es de esperarse ya que ambos medicamentos son cito-tóxicos. Ninguna de las pacientes reportó reacciones sistémicas al uso de cualquiera de los dos tratamientos. Probablemente una aplicación más cuidadosa y limitada al área de la verruga genital, es decir sin extenderse a la piel, pudiera mitigar un poco el número de efectos adversos, pero la técnica de aplicación de los medicamentos no fue evaluada en este estudio. Hay que hacer notar que todos los efectos adversos fueron leves a moderados, y ninguna de las pacientes abandonó el tratamiento por causa de los mismos. De las pacientes que no regresaron o continuaron el tratamiento (y que fueron excluidas), ninguna pudo ser localizada para preguntar sobre la razón del abandono del tratamiento, así que no se pueden sacar conclusiones sobre ellas. La reducción de riesgo absoluto evidencia que hay un mayor riesgo de padecer ardor y ulceración en comparación con el 5-fluorouracilo. La reducción de riesgo relativo dio resultados similares.

En este estudio se demostró que la podofilina al 25% es superior en la eliminación de verrugas genitales por HPV, en comparación con el 5-FU. En una revisión de Cochrane del 2010, que involucró 6 estudios y 988 pacientes, donde se evaluó la efectividad y seguridad del 5-FU para tratamiento de verrugas genitales en pacientes no-inmunocomprometidas, se encontró que el 5-FU tuvo mejores resultados que la podofilina al 2%, 4% y 25%, sin embargo los estudios evaluados eran altamente variables en cuanto a metodología y calidad. La conclusión fue que a pesar de que el 5-FU tiene un efecto terapéutico, los beneficios y riesgos no se han determinado con claridad y es necesario realizar más estudios. (19)

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 La podofilina al 25% fue más eficaz que el 5-fluorouracilo para erradicar lesiones por condiloma acuminata.
- 6.1.2 No se encontró una diferencia estadística entre los grupos etéreos y la tasa de curación de las verrugas genitales.
- 6.1.3 Los efectos adversos de ambos medicamentos fueron similares y no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 En base a lo encontrado en este estudio, se recomienda utilizar podofilina al 25% para el tratamiento de verrugas genitales sobre el tratamiento con 5-fluorouracilo.
- 6.2.2 En caso de no haber podofilina al 25%, puede considerarse el tratamiento de las verrugas genitales con 5-fluorouracilo.
- 6.2.3 Se recomienda instruir al personal médico una técnica cuidadosa de aplicación de ambos medicamentos, para no involucrar áreas de piel adyacentes a las verrugas y así reducir el número y/o la severidad de los efectos adversos.
- 6.2.4 Se puede considerar la terapia co-adyuvante con otros tratamientos como la crioterapia, para mejorar la respuesta al tratamiento.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÀFICAS

1. Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-28.
2. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, Yates M, Rollason TP, Young LS. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831-36.
3. Syrjanen K, Mantyjarvi R, Vayrynen M, Syrjanen S, Parkkinen S, Yliskoski M, Saarikoski S, Castren O. Evolution of human papillomavirus infections in the uterine cervix during a long-term prospective follow-up. *ApplPathol* 1987; 5: 121-35.
4. Paraskevoidis E, Kalantaridou SN, Koliopoulos G, Pappa L, Malamou-Mitsi V, AgnantisNj, Kitchener HC, Lolis DE. Spontaneous evolution of human papillomavirus infection in the uterine cervix. *Anticancer Res* 1999; 19(4C): 3473-8.
5. Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RHM, Meijer CJLM. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358: 1782-83.
6. Teale GR, Moffitt DD, Mann CH, Luesley DM. Management guidelines for women with normal colposcopy after low grade cervical abnormalities: population study. *BMJ* 2000; 320: 1693-6.
7. Matsuura Y, Kawagoe T, Toki N, Sugihara K, Kashimura M. Low grade cervical intraepithelial neoplasia associated with human papillomavirus infection. Long-termfollow-up. *Acta Cytol* 1998; 42: 625-30.
8. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya 1998 (2663): 7424
9. Luengo S, Muñoz A. Use of Pap Tests for cervical cancer screening and factors related with use in Spain. *Aten Primaria* 2004; 33: 229-34.
10. Borrás JM, Guillén M, Sánchez V, Junca S, Vicente R. Educational level, voluntary private health insurance and opportunistic cancer screening among women in Catalunya (Spain). *Eur J CancerPrev* 1999; 8: 427-34.
11. FernándezCalvo MT, Hernández Rubio A, Rosell Aguilar I. Cervical cancer screening in Spain. *Eur J Cancer* 2000; 36: 2250-4.

12. Oncins R, Fuente C, Najar M. Descriptive study of cervical intraepithelial neoplasia grade III (CIN III) cases in the area of the hospital of Barbastro. *Aten Primaria* 2001; 28: 457-62.
13. Walsh JM. Cervical cancer: developments in screening and evaluation of abnormal Pap smear. *West J Med* 1998; 169: 304-10.
14. Raffle AE, Alden B, Mackenzie EFD. Detection rates for abnormal cervical smears: what are we screening for? *Lancet* 1995; 345: 1469-73.
15. Schmolling Y, Barquín JJ, Zapata A, Merino R, Rodríguez B, León E. Anomalías citológicas de cérvix y lesiones precancerosas subsecuentes en un área sanitaria. *Aten Primaria* 2002; 29: 223-9.
16. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJLM. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20-5.
17. Klaes R, Benner A, Friedrich T, Ridder R, Herrington S, Jenkins D, Kurman R, Schmidt D, Stoler M, Doeberitz M. p16INK4a Immunohistochemistry Improves Interobserver Agreement in the Diagnosis of Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J SurgPathol* 2002; 26: 1389-99.
18. Agoff SN, Lin P, Morihara J, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA. p16INK4a Expression Correlates with Degree of Cervical Neoplasia: A Comparison with ki-67 Expression and Detection of High-Risk HPV Types. *ModPathol* 2003; 16: 665-73.
19. Batista CS, Atallah AN, Saconato H, da Silva EMK. 5-FU for genital warts in immunocompromised individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4.
20. Aubin F, Prétet JL, Jacquard AC, et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminate condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis* 2008; 47:610.
21. Steben M, LaBelle D. Genital warts: Canadians' perception, healthrelated behaviors, and treatment preferences. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16:409.
22. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A metaanalysis. *Sex Transm Dis* 2002; 29:725.

23. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1.
24. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. External genital warts: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2002; 35:S210.
25. Lacey CJ, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:e263.
26. Stern PL, van der Burg SH, Hampson IN, et al. Therapy of human papillomavirus-related disease. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 5:F71.
27. Sycuro LK, Xi LF, Hughes JP, et al. Persistence of genital human papillomavirus infection in a long-term follow-up study of female university students. *J Infect Dis* 2008; 198:971.
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. Number 61, April 2005. Human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005; 105:905.
29. Bashi SA. Cryotherapy versus podophyllin in the treatment of genital warts. *Int J Dermatol* 1985; 24:535.
30. A comparison of interferon alfa2a and podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. The Condylomata International Collaborative Study Group. *Genitourin Med* 1991; 67:394.
31. Jensen SL. Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet* 1985; 2:1146.
32. Stone KM, Becker TM, Hadgu A, Kraus SJ. Treatment of external genital warts: a randomised clinical trial comparing podophyllin, cryotherapy, and electrodesiccation. *Genitourin Med* 1990; 66:16.
33. Claesson U, Lassus A, Happonen H, et al. Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J STD AIDS* 1996; 7:429.
34. Greenberg MD, Rutledge LH, Reid R, et al. A double-blind, randomized trial of 0.5% podofilox and placebo for the treatment of genital warts in women. *Obstet Gynecol* 1991; 77:735.

35. Tyring S, Edwards L, Cherry LK, et al. Safety and efficacy of 0.5% podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998; 134:33.
36. Recurrent condylomata acuminata treated with recombinant interferon alpha2a. A multicenter double-blind placebo-controlled clinical trial. *Condylomata International Collaborative Study Group. Acta Derm Venereol* 1993; 73:223.
37. Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen K, et al. Cryotherapy and CO₂ laser vaporization in the treatment of cervical and vaginal human papillomavirus (HPV) infections. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68:619.
38. Gunter J. Genital and perianal warts: new treatment opportunities for human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:S3.
39. Gotovtseva EP, Kapadia AS, Smolensky MH, Lairson DR. Optimal frequency of imiquimod (aldara) 5% cream for the treatment of external genital warts in immunocompetent adults: a metaanalysis. *Sex Transm Dis* 2008; 35:346.
40. Garland SM, Waddell R, Mindel A, et al. An open-label phase II pilot study investigating the optimal duration of imiquimod 5% cream for the treatment of external genital warts in women. *Int J STD AIDS* 2006; 17:448.
41. Meltzer SM, Monk BJ, Tewari KS. Green tea catechins for treatment of external genital warts. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:233.e1.
42. Cook K, Brownell I. Treatments for genital warts. *J Drugs Dermatol* 2008; 7:801
43. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, et al. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect* 2003; 79:270.
44. Fine P, Ball C, Pelta M, et al. Treatment of external genital warts at Planned Parenthood Federation of America centers. *J Reprod Med* 2007; 52:1090
45. Massad LS, Xie X, Darragh T, et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol* 2011; 118:831
46. Maniar KP, Ronnett BM, Vang R, Yemelyanova A. Coexisting high grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and condyloma acuminatum: independent lesions due to different HPV types occurring in immunocompromised patients. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:53

47. Saiag P, Bauhofer A, Bouscarat F, et al. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparative study. *Br J Dermatol* 2009; 161:904.
48. Viazis N, Vlachogiannakos J, Vasiliadis K, et al. Earlier eradication of intraanal warts with argon plasmacoagulator combined with imiquimod cream compared with argon plasma coagulator alone: a prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:2173.



VIII. ANEXOS

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EFFECTIVIDAD PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMA ACUMINATA GENITAL POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO, UTILIZANDO 5 -FLUOROURACILO VRS PODOFILINA 25 %

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 2015.

✓Registro Médico: _____

Medicamento: Podofilina: _____ 5- Fluoracilo: _____

A la cita semana 2:

Fecha: _____

✓Número de lesiones:

<5 _____ 5-10 _____ 10 - 20 _____

✓Área anatómica que abarca:

Pubis _____ labios mayores y menores _____ periné _____

✓Efectos adversos:

Dolor _____ Prurito _____ Ardor _____ Eritema _____

A la cita semana 4:

Fecha: _____

✓Número de lesiones:

<5 _____ 5-10 _____ 10 - 20 _____

✓Área anatómica que abarca:

Pubis _____ labios mayores y menores _____ periné _____

✓Efectos adversos:

Dolor _____ Prurito _____ Ardor _____ Eritema _____

A la cita semana 8:

Fecha: _____

✓Número de lesiones:

<5 _____ 5-10 _____ 10 - 20 _____

✓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 PARA EL TRATAMIENTO DE CONDILOMA ACUMINATA GENITAL POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO, UTILIZANDO 5 -FLUOROURACILO VRS PODOFILINA 25 % 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 a su reproducción o comercialización total o parcial.