



Experiencia en el manejo del virus del papiloma humano en el Hospital Juárez de México

Carlos Viveros Contreras,* Juan A. Lugo García,** Rubén Moreno Romero,*** Juan de la Cruz Trejo,*** Luis Hernández Valenzo,**** Jorge Baylón Revelin****

RESUMEN

La prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) en la población masculina es de 40%, tres veces más que en la mujer (14%). Los condilomas acuminados de los genitales externos, eran conocidos desde los tiempos antiguos y ya descritos con precisión por griegos y romanos. La transmisión sexual de los condilomas genitales fue demostrada por Barret y cols., en 1954, y posteriormente confirmada por Dunny Ogievie y por Oriel y Almeida. A mediados de la década de los 70, Della Torre con el advenimiento de la biología molecular, se permitió superar la imposibilidad de cultivar virus y condujo al conocimiento de la heterogeneidad de este género viral. Hoy en día se cuenta con abundantes estudios que implican al VPH en la génesis del carcinoma del tracto genital femenino así como del pene y ano. La vía sexual, es la modalidad de contagio más común y una infección clínica que cuenta con elevada carga viral, es más contagiosa que la infección subclínica. Los tipos 16,18, 31, 33, 35, 45 y 56 son más comunes en displasias premalignas y Ca Cu. La infección en el hombre en forma de condilomas acuminados puede inmiscuir glándula, corona, prepucio, surco balanoprepucial, meato uretral, cuerpo del pene, escroto, región anorrectal y perianal e ingle, así mismo se han encontrado lesiones en uretra distal y vejiga. El diagnóstico de infección por VPH se hace mediante observación directa de genitales externos, observación con penoscopia o lentes de aumento simple o aplicando ácido acético a 5% con lo cual también se valoran lesiones subclínicas. En lo referente al manejo del VPH, hacemos referencia a nuestra experiencia utilizando dos estudios de investigación que se realizaron en el Hospital Juárez de México en 1999 y 2000, en el primero de ellos utilizamos el 5FU y en el otro Imiquimod, ambos con buenos resultados.

Palabras clave: *Papiloma, virus, humano.*

ABSTRACT

The prevalence of the Virus of the Human Papiloma (VPH) in the male population is 40% 3 times more than in the woman in which is of 14%. The condilomas acuminate of the external genital, were known from the old times, already described accurately for Greek and Roman. The sexual transmission of the genital condilomas was demonstrated by Barret and cols. in 1954 and later on confirmed by Dunny Ogievie and for Oriel and Almeida. By the middle of the decade of the 70 Della Torre with the coming of the molecular biology, it was allowed to overcome the impossibility of cultivating virus and it drove to the knowledge of the heterogeneity of this viral gender. Today there are many studies that imply the VPH in the genesis of the carcinoma of the female genital tract as well as of the penis. The sexual way, is the modality of more common infection and the clinical infection that he/she has a high viral load it is more contagious than the subclinic infection. The types 16,18, 31, 33, 35, 45 and 56 are more common in malignant dysplasia and Cancer of the cervix. The infection in the men in form of acuminate condiloma can interest to the glans, crown, foreskin, furrow balanoprepucial, meato uretral body of the penis, scrotum, anorectal region and perianal and groin, likewise they have been lesions in uretra distal and in bladder. The infection diagnosis for VPH is made by means of, direct observation of external genital, observation with penoscopy or eyeglasses of simple increase or applying acetic acid to 5% with that which subclinical lesions are also valued. Regarding the handling of the VPH we make reference to our experience using two investigation studies that were carried out in the Hospital Juárez de México at the year of 1999 and in the 2000, the first of them uses the 5-FU and in the other one the Imiquimod, both with good results.

Key words: *Papiloma, virus, human.*

* Jefe del Servicio de Urología. Hospital Juárez de México.

** Adscrito al Servicio de Urología. Hospital Juárez de México.

*** Residentes del Servicio de Urología. Hospital Juárez de México.

**** Exresidentes del Servicio de Urología. Hospital Juárez de México.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) en la población masculina es muy difícil de determinar debido a que en la mayoría de las ocasiones no da sintomatología y por lo tanto no es motivo de consulta, sin embargo, en un estudio del Instituto Nacional de Salud Pública se demostró que la prevalencia de VPH en la población masculina es de 40%, tres veces más que en la mujer, en la cual es de 14%.

El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica en su boletín No. 40, Vol. 22 reporta que en 2005 hasta la semana epidemiológica 39, un total de 595 nuevos casos de VPH fueron detectados en masculinos y 17,310 en mujeres en los 32 estados de la república mexicana a diferencia de 2004 donde fueron un total de 16,461 casos.¹

Sin embargo, a pesar de la elevada prevalencia las lesiones atribuidas a este virus en el varón, sólo se presentan en 5% y los cánceres atribuidos a este virus son reducidos, como el cáncer de pene.

El VPH pertenece a la familia de los papovavirus o *papomaviridae*. Los géneros del VPH no pueden cultivarse y no inducen infecciones en otras especies ya que son específicos del huésped y de los tejidos. Los VPH se caracterizan por su pequeño diámetro (50 micras) y por su genoma, el cual alcanza los 8 mil pares de bases con un peso molecular de 5.2×10 Dalton.²

Los VPH difieren entre sí en las secuencias de nucleótidos de ADN. Los condilomas acuminados de los genitales externos, eran conocidos desde los tiempos antiguos, ya descritos con precisión por griegos y romanos.³

En los textos del siglo XV, eran considerados signos de sífilis, en el siglo XIX el condiloma se relacionó con la falta de higiene personal y de las secreciones vaginales; hacia finales del mismo siglo se describió la similitud histológica entre verrugas cutáneas y condilomas gigantes. En 1907 la etiología viral de las verrugas cutáneas fue puesta en evidencia por Ciuffo estableciéndose esta etiología de manera definitiva.

La transmisión sexual de los condilomas genitales fue demostrada por Barret y cols., en 1954, y posteriormente confirmada por Dunny Ogivie y por Oriel y Almeida.⁴

A mediados de la década de los 70, Della Torre, con el advenimiento de la biología molecular, se permitió superar la imposibilidad de cultivar virus y condujo al conocimiento de la heterogeneidad de este género viral.⁵

Hoy en día se cuenta con abundante literatura que implica al VPH en la génesis del carcinoma del tracto genital femenino así como del pene y ano.⁶⁻¹²

La infección por VPH, del aparato genital inferior, se divide en: clínica, subclínica y latente. La infección clínica

se evidencia mediante la observación a simple vista, localizándose en regiones que han estado expuestas mediante la relación sexual y tienen una característica: son húmedas; las zonas de mayor frecuencia son, en la mujer, labios menores y vestibulo, en el hombre, glande, prepucio y surco balanoprepucial. La infección subclínica cuya forma se evidencia con el uso del colposcopio o en el varón por penoscopia, previa aplicación de ácido acético a 5%, diferenciándose de la forma clínica únicamente a nivel macroscópico, desde el punto de vista histológico las lesiones son iguales. La infección latente es la única forma que se evidencia por técnicas de hibridación del ADN en individuos con tejidos clínica e histológicamente normales. Después del contagio, el virus puede desaparecer vencido por los mecanismos de defensa del huésped o permanecer latente aún por periodos prolongados de tiempo, se atribuye que la latencia del virus puede ser responsable de la renuencia al tratamiento y esta latencia hace imposible el diagnóstico entre persistencia y reinserción. Se considera que el contagio es provocado por la forma latente.

PATOGENIA

La vía sexual es la modalidad de contagio más común y una infección clínica que tiene una elevada carga viral es más contagiosa que la infección subclínica; existen otras formas de contagio como son: materno-fetal y otra muy rara por manipulación genital.

El contagio con VPH se produce por pequeños fragmentos de tejido infectado que penetran a través de microabrasiones producidas como consecuencia del traumatismo durante el coito, el VPH penetra inicialmente en las células del estrato basal expuestas a una serie de microtraumatismos, los viridiones pierden su involucro proteico y el genoma viral llega al núcleo de la célula, donde se establece en forma episódica. Histológicamente encontramos hiperplasia del estrato basal, acantosis y alteraciones histopatológicas características tales como presencia de halo coilocítico, picnosis o aumento y homogenización de la cromatina nuclear, núcleo doble o múltiple, discrepancia de la maduración nucleocitoplásmica, conformación de pequeñas células de citoplasma madura queratinizada y núcleo picnótico, definida como disqueritosis.¹³

Los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45 y 56 son más comunes en displasias premalignas y Ca Cu. Los tipos 6, 11, 42 y 44 son más comunes en condilomas genitales benignos.¹⁴

Incubación. No se conoce el mecanismo exacto pero se cree que el virus se replica en los núcleos de las células.



las del estrato basal pudiendo ser colonizadas otras áreas del epitelio por el virus. El periodo de incubación varía entre cuatro y seis semanas, hasta ocho meses con una media de tres meses.^{15,16}

Respuesta del huésped. La inmunidad celular desempeña un papel fundamental en la infección por VPH. El primer encuentro entre el virus y el sistema inmunitario, se realiza en el epitelio, la primera línea de defensa del huésped son las células de Langerhans, que desempeñan un papel en la activación de linfocitos T, la infección declarada por virus del papiloma humano se caracteriza por disminución de las células de Langerhans con una depleción de linfocitos T y predominio de los linfocitos B.¹⁷

METODOLOGÍA PARA IDENTIFICAR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Citología. Halo coilocítico, presencia de disqueratocitos y binucleación, considerándose a los coilocitos como el aspecto más característico y patognomónico de infección por VPH.^{8,9}

Microscopía electrónica. Se basa en la visualización de partículas virales intracelulares, mismas que se encuentran en los núcleos de las células coilocíticas en 50% de los casos tanto en la infección clínica como subclínica.¹⁷

Inmunohistoquímica. Se basa en manifestar la presencia de un antígeno interno de la cápside (AgPV) común en las lesiones maduras que permiten la producción de proteínas estructurales causídicas del virus.¹⁸

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

Análisis mediante inmunohibridación, en los cuales el objetivo nucleico del HPV es extraído de células rotas.

Hibridación in situ. Donde el objetivo es el ácido nucleico viral contenido en los núcleos de las células infectadas representados en un corte histológico común incluido en parafina.¹⁸

La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica de síntesis y amplificación enzimática *in vitro* de secuencias específicas de ADN. Esta prueba permite revelar cantidades mínimas de genomas virales y genes representados en una copia única, aun los casos en que el ADN objetivo es de calidad insuficiente para ser analizado con éxito con los méto-

dos estándares. Además permite análisis y estudios retrospectivos.¹⁷

LESIONES POR VPH EN EL VARÓN

La infección en el hombre en forma de condilomas acuminados puede interesar al glande, corona, prepucio, surco balanoprepucial, meato uretral cuerpo del pene, escroto, región anorrectal y perianal e ingle, así mismo se han encontrado lesiones en uretra distal y en vejiga (siendo rara esta última localización).

El diagnóstico de infección por VPH se hace mediante observación directa de genitales externos, observación con penoscopia o lentes de aumento simple o aplicando ácido acético a 5% con lo cual también se valoran lesiones subclínicas.^{10, 11, 18,19}

Los aspectos de la infección por VPH en el hombre se pueden clasificar en cinco tipos:

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

Mácula. Área acetoblanca, transparente, plana o apenas sobrelevada, sobre el plano de la mucosa circundante, redondeada, pequeña, con bordes regulares y bien definidos. La superficie es plana o umbilicada. Esta lesión siempre es múltiple y aparece después de la exposición al ácido acético con un color blancuzco, el sitio es el glande y cara interna del prepucio.¹⁷

Micropápula. Consiste en múltiples y diversas pápulas inmunorreactivas.

Aspecto florido. proliferación de superficie irregular, única o múltiple, hiperqueratósica, de localización preferentemente en el cuerpo del pene (condiloma acuminado).

Lesión papilomatosa o en coliflor. Situada en el glande, prepucio y orificio uretral, el color es el de la piel o mucosa que la rodea. Después de someterse al contacto con ácido acético a 5% aparece de color blanco nieve.

Cuando la infección por VPH se localiza en el cuerpo del pene es transitoria y cuando se ubica en la uretra es persistente; este tipo de infección es la que permite la transmisión a la pareja y la generación de lesiones asociadas a VPH.

Los tipos de virus del papiloma humano que con mayor frecuencia infectan al hombre han sido 16 y 18, mismos que tienen una relación alta con la aparición

de cáncer de pene, sin embargo, se ha encontrado asociación con VPH 11 mismo que se ha considerado como no carcinógeno.

El tratamiento del VPH lo podemos dividir en dos: invasivos y no invasivos. Los tratamientos no invasivos son: podofilina y podofilotoxina, 5 fluorouracilo, ácido tricloroacético e interferón 2 alfa, Imiquimod, tiotepa, colchicina bleomicina, metotrexate y las vacunas contra el papiloma virus humano. Los tratamientos invasivos son aquellos procedimientos que utilizan cirugía para remoción de las lesiones, crioterapia, etc.¹⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Hospital Juárez de México se hicieron dos estudios de tratamiento para el VPH en el varón, uno en 1999 y otro en 2000.

En el presente trabajo analizamos los dos manejos más frecuentemente utilizados en el Servicio de Urología del Hospital Juárez de México que fueron motivo de estudio.

El estudio fue prospectivo, longitudinal y observacional.

El primer estudio se realizó en 1999, se evaluaron un total de 55 pacientes de los cuales 41 fueron esposos de parejas con antecedentes de infección por VPH, ocho pacientes con cuadros de balanopostitis y seis acudieron con cuadros de uretritis secundario a relaciones sexuales, a los 55 pacientes se les realizó el estudio con ácido acético y se les efectuó uretroscopia, previo a ello se tomaron muestras para estudio citológico, los resultados fueron que a 25 pacientes se les demostró la presencia de coilocitos siendo el número con el cual se realizó el estudio (Fig. 1).

El siguiente estudio se realizó en 2000, se estudiaron 38 pacientes enviados al Servicio de Urología del Hospital Juárez de México procedentes de la consulta externa del Servicio de Ginecología y Obstetricia porque sus parejas tenían el diagnóstico de infección por VPH.

De los 38 pacientes estudiados sólo resultaron positivos 15 pacientes, encontrándose en las citologías la presencia de coilocitos y/o disqueratocitos; estos 15 sujetos entraron al estudio (Fig. 1).

RESULTADOS

En el primer estudio, a los 25 pacientes se les indicó la aplicación de 5 fluorouracilo (5 FU) semanalmente intrauretral 10 cm³, durante cinco semanas evaluando a los pacientes al término, al tercer y sexto mes. Se les pidió que durante el tratamiento y hasta el sexto mes usaran preservativo para sus relaciones sexuales, se les realiza-

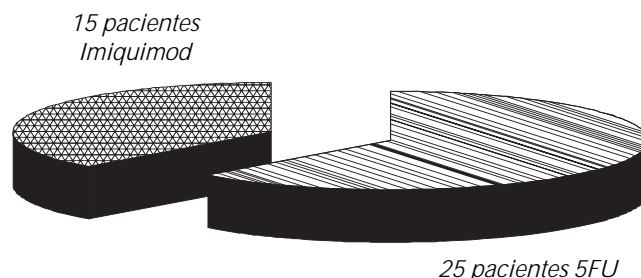


Figura 1. Número de pacientes en el estudio.

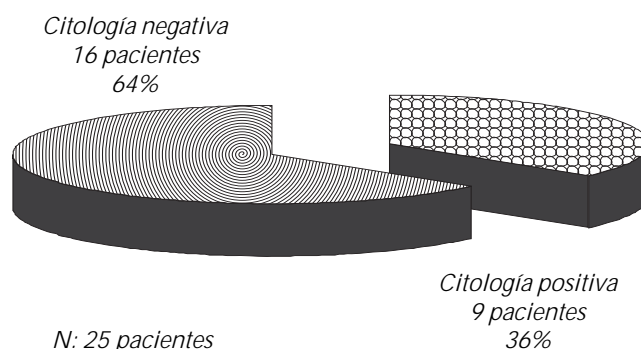


Figura 2. Resultados posteriores al segundo ciclo de tratamiento con 5FU.

ron citologías al término del tratamiento, al tercer mes y a los seis meses; los resultados al mes de haber terminado el tratamiento fueron nueve (36%) con citología positiva y 16 (64%) negativos (Fig. 2). Los nueve pacientes positivos se sometieron a un retratamiento por otras cinco semanas de aplicación una vez por semana, resultando tres negativos y seis persistieron positivos (Fig. 3), se les propuso en ese tiempo una nueva aplicación de 5FU, tres lo aceptaron y tres desertaron del estudio; los tres pacientes que sí aceptaron un nuevo tratamiento siguieron positivos por lo que se les propuso la aplicación de interferón, pero por motivos económicos no fue posible, perdiéndose estos pacientes. Al final del estudio quedaron 19 pacientes los cuales a los seis meses de haber terminado el estudio la citología se mantuvo negativa. Las complicaciones presentadas por nuestros pacientes fueron ardor miccional (cuatro pacientes), dolor peniano (dos), poliaquiuria (uno).

Acerca de la efectividad de la terapia con 5FU, podemos concluir que es aceptable pues 76% de nuestros pacientes estudiados respondieron al tratamiento (Fig. 4).

En el segundo estudio, una vez establecido el diagnóstico se aplicó el Imiquimod por vía transuretral dos veces por semana (lunes y viernes) durante cuatro semanas,

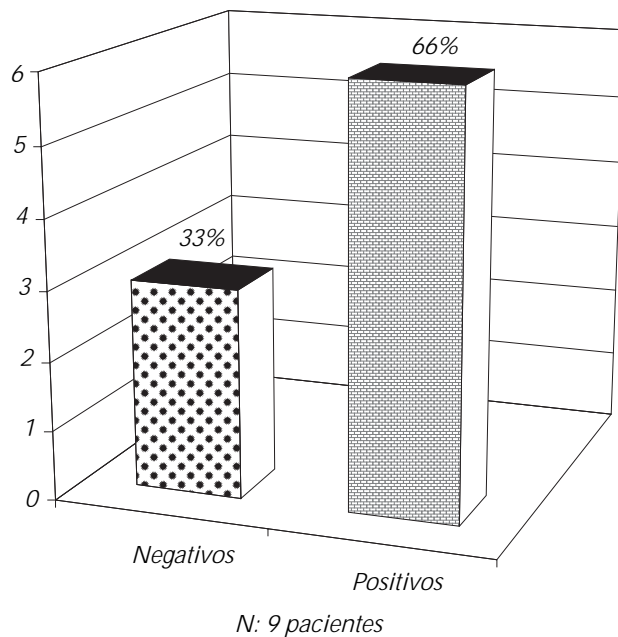


Figura 3. Resultados posteriores al segundo ciclo de tratamiento con 5FU.

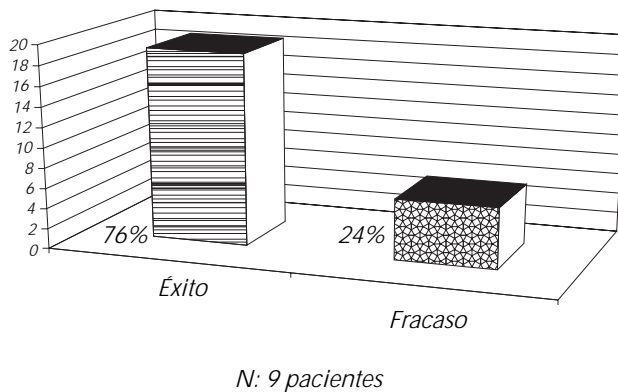


Figura 4. Resultados posteriores a dos ciclos de tratamiento con 5FU, seguimiento a seis meses.

completando ocho aplicaciones (250 mg por aplicación siendo el total de 2000 mg), los controles se llevaron al mes. A los tres y seis meses de haber terminado el tratamiento, todos usaron preservativo en sus relaciones sexuales durante el tratamiento y el seguimiento.

En el control al término del tratamiento observamos que los 15 pacientes presentaron remisión de la infección corroborada mediante citología uretral previo cepillado, en el control a los tres meses un paciente presentó una recidiva (7%) (Fig. 5) corroborada mediante

citología; así mismo el paciente presentaba dos lesiones en mácula en la cara ventral del pene, a este paciente se le dio tratamiento por dos semanas más, a los seis meses el control fue negativo para los 15 pacientes (Fig. 6).

CONCLUSIONES

Sobre la efectividad de la terapia con 5FU, podemos concluir que es aceptable pues 76% de nuestros pacientes estudiados respondieron al tratamiento y las complicaciones del manejo no fueron de consideración y se remitieron los síntomas mediante tratamiento sintomático.

En cuanto a la efectividad del Imiquimod, podemos considerarla alta, ya que en nuestro estudio, con una sola aplicación, la curación pudo ser de hasta 93% y con una segunda aplicación hasta de 100%.

El tratamiento con estos dos medicamentos basados en los dos trabajos de investigación que se llevaron a cabo en nuestro Servicio, marca claramente que el manejo de estos pacientes debe ser con el Imiquimod. Sin embargo, el 5FU puede ser una alternativa en el manejo de estos pacientes si alguno de ellos nos respondiera al manejo con el medicamento Imiquimod; es importante hacer notar que este medicamento no es la panacea pues

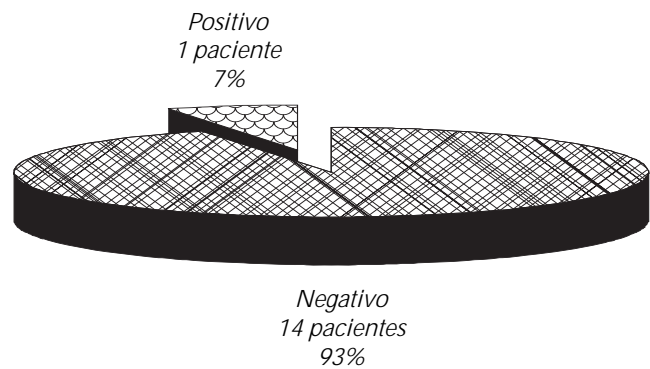


Figura 5. Resultados posteriores a un ciclo de tratamiento con Imiquimod. Seguimiento a tres meses.

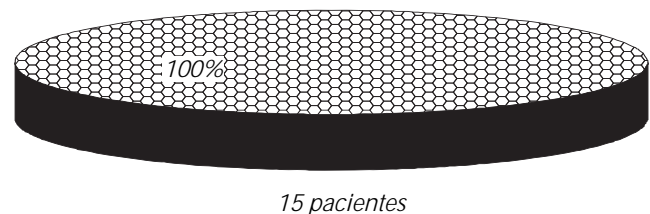


Figura 6. Resultados posteriores a dos ciclos de tratamiento con Imiquimod. Seguimiento a seis meses.

existen referencias de resistencia al medicamento por el VPH y en nuestros pacientes fuera del estudio hemos encontrado recidiva o reinfección y se dejan como alternativas. Con las vacunas contra el VPH, las cuales pueden ser profilácticas o terapéuticas (las primeras se basan en la prevención induciendo inmunidad humoral contra las proteínas de la cápside viral y las segundas cumplen la función de influir en la respuesta inmunológica hacia las células infectadas que expresan los antígenos virales) podremos combatir la infección por VPH de una manera más efectiva.

Consideramos que los resultados que obtuvimos son benéficos; aunque la población no fue amplia, creemos que son dignos de tomarse en cuenta, además de que comunican nuestra experiencia.

REFERENCIAS

1. Enfermedades de transmisión sexual. Boletín de Epidemiología No. 40. Vol. 22; 2005, p. 21.
2. Sousa R, Dostani N, Yaniv M. Control of papilloma virus gene expression. *Biochimica Biophysica Acta* 1990; 1032: 19.
3. Baefverstedt B. Condyloma acuminata past and present. *Acta dermatol Venerol* 1967; 47: 376-38.
4. Oriel JD, Almeida JD. Demonstration of virus particles in human genital warts. *Br J Vener des* 1970; 46: 37.
5. Della TG, Pilotty S, et al. Viral particles in cervical condylomatous lesion. *Tumory* 1978; 64: 549.
6. Shala BS, Edmond W, Stuart W. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and Young adults. *Am J Obstet Ginecol* 1984; 148: 6.
7. Pakarian F, Kaye J, Cason Y, Kell B, et al. Cancer associated human papillomaviruses perinatal transmission and persistence. *B J Obstet Ginecol* 1994; 101: 514-17.
8. Meilsels A, Fortin R. Condilomatous lesions of the cervix and vagina. *I Cytologyc Patters. Acta Cytol* 1976; 20: 205.
9. Pilotty S, Rilke F, De Palo G, Della TG, Alasio L. Condylomata of de uterine cervix and koilocytosis of cervical intrahepithelial neoplasia. *J Clin Pathol* 1981; 34: 532.
10. Koronel R, Stefano B, Pilotty S, Bandieramonte G, Rilke F, De Palo G. Genital human papillomavirus infection in males. *A Clinico-pathology study. Tumory* 1991; 77: 76.
11. Levine RR, Crum CP, Herman E, Silvers D, Feren Czi A, Richart RM. Cervical papillomavirus infection an intrahepithelial neoplasia: A Study of male sexual partners. *Obstet Ginecol* 1984; 64: 16.
12. Dianzani C, Bucci M, Pieranligi A, Calvieri S, Degener AM. Association of human papillomavirus type 11 with carcinoma of the penis. *Urology* 1998; 51: 1046-8.
13. De Villiers EM. Heterogeneity of human papillomavirus grow. *J Virol* 1989; 63: 898-903.
14. Barret TJ, Silvar JD, McGinley JP. Genital warts avenereal diseases. *Jama* 1954; 154: 333.
15. Oriel JD. Natural history of genital warts. *Br J Ven Dis* 1971; 47: 1.
16. Tay SK, Jenkins D, Maddox P, Champion M, Singer A. Subpopulations of langerhams cells in cervical neoplasia. *Br J Obstet Ginecol* 1987; 94: 10.
17. De Palo G. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. 2ª Ed. Panamericana; 1997.
18. Sand PK, Bowen LW, Blinschke SU, Ostergart DR. Evaluation of male consorts of woman with genital human papillomavirus infection. *Obstet Ginecol* 1986; 68: 679.
19. Sedlacek TV, Kunnane M, Carpinello V. Colposcopy in the diagnosis of penile condiloma. *Am J Obstet Ginecol* 1986; 154: 494.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Carlos Viveros Contreras
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 07760
México, D.F.
Tel.: 5747-7560 Ext: 428