

## EL PODOFILINO EN EL TRATAMIENTO DE LOS PAPILOMAS VESICALES

Por el Dr. MAURICIO FIRSTATER

En 1947, presentamos con el Dr. Rodolfo González, al 3er. Congreso Americano y 4to. Brasileño de Urología, un trabajo titulado "Nueva posibilidad terapéutica de los papilomas vesicales", publicado posteriormente en *The Urologic and Cutaneous Review* 52: 377, 1948.

En esa oportunidad hicimos una aportación experimental relativa a la tolerancia de la mucosa vesical a la droga, su capacidad de absorción y de producir efectos tóxicos en otros parénquimas, así como concerniente a las dosis de empleo y formas de aplicación.

Determinamos:

- 1° Buena tolerancia experimental de la mucosa vesical al podofilino, aplicado en instilaciones vesicales en suspensión aceitosa y en concentraciones del 5 al 30 %, mantenido en la vejiga de 3 a 6 horas por el cierre del meato uretral con una ligadura. El estudio histopatológico de las vejigas de los animales utilizados en la experiencia, solo puso en evidencia discretas lesiones descamativas del epitelio, algunas exulceraciones y mediana infiltración leucocitaria de la submucosa.
- 2° Capacidad de la mucosa vesical de absorber el podofilino, pero sin dar lugar, aún en los casos más intensos (por dosis muy elevadas y mayor tiempo de aplicación) a lesiones apreciables en los distintos parénquimas.
- 3° Que las dosis clínicas deben ser menores que las utilizadas experimentalmente, por la posibilidad de síntomas intestinales dependientes del grado de absorción de la substancia.
  - a) En suspensión aceitosa, cantidad y concentración variables, por instilación vesical.
  - b) Tópica, a través de un cistoscopio de Kelly, solo utilizable en la mujer.

- c) Pulverización del papiloma por vía endoscópica, con polvo de podofilino. Para esto empleamos un cistoscopio de cateterismo bilateral adaptando a uno de los conductores, para el paso de de las sondas uretrales, una pera de Richardson, con la que se insuflaba la vejiga en forma moderada y la "neumocistoscopia" nos permitía si, prescindir del medio líquido que habría hecho imposible el uso del polvo medicamentoso. Aplicamos el podofilino sobre el papiloma, por intermedio de un pequeño pulverizador y a través de una sonda uretral, observando que para poder llevar el polvo a través del largo y estrecho trayecto de una sonda uretral, era necesario disponer de aire a presión, lo que obtuvimos conectando el pulverizador al tubo de salida de aire de un aspirador eléctrico. Este era manejado con pequeños golpes de pedal alejando en esta forma, todo peligro de sobredistensión vesical.

Y concluimos el trabajo diciendo: que los resultados experimentales y nuestros primeros ensayos clínicos alentaban la esperanza sobre la efectividad de este procedimiento terapéutico en los papilomas vesicales.

Desde entonces hasta ahora podemos anotar las siguientes aportaciones a nuestro procedimiento:

J. E. Semple (2) publicó un año después de nuestro trabajo original y sin mencionarlo, cuatro casos de papiloma de vejiga, tratados exitosamente con podofilino en parafina líquida. En tres casos, los tumores fueron de tamaño y extensión, que hubieran requerido electrocoagulación a cielo abierto. Sin embargo unas pocas aplicaciones de podofilino los redujo en forma tal, que fué factible su electrocoagulación endoscópica. En el 4to. la degeneración del papiloma fué tan pronunciada que sólo su base requirió electrocoagulación. La suspensión de la droga en aceite mineral, la introduce en la vejiga a través de la ventana del cistoscopio, que es colocado directamente sobre el tumor. Una, dos, cuatro o cinco aplicaciones con intervalos de 4-7 días fueron usadas. No observó lesiones de la mucosa vesical ni efectos secundarios.

M. Van Keerbergen (3) refiere el empleo del podofilino en el tratamiento de los papilomas vesicales. Dice que el podofilino es bien tolerado por la vejiga, a condición de ser inyectado por una sonda, sin contacto con la uretra. Sostiene que dicha substancia es especialmente útil en la papilomatosis vesical generalizada, pero que parecería no ser bastante por si sola.

S. Ceconomos (1), trató 15 enfermos con instilaciones de una suspensión aceitosa de podofilino al 30 %, renovada 2-3 veces con intervalos de 5 días, obteniendo 5 curaciones, 7 mejorías y 3 fracasos. El podofilino necrosa el papiloma. Este autor encontró con relativa frecuencia manifestaciones de cistitis pasajera. En 3 casos hubo quemadura del pene y del escroto y de la vulva en contacto del líquido.

En algunos enfermos se observó recidiva.

A. D. Duckworth (5) refiere el caso de un paciente de 64 años que presentaba la vejiga casi llena por un tumor papilomatoso, con la apariencia

endoscópica de un papiloma benigno y cuya base de implementación era imposible determinar. Fué tratado mediante cuatro instilaciones de podofilino en aceite mineral, con intervalos de 7 días y en concentración progresiva del 1 al 12 %. Cuatro días después de la última instilación, el examen endoscópico mostró la mucosa aparentemente normal, excepto un papiloma (del tamaño de una pequeña cereza) encima del orificio ureteral derecho. Este tumor fué resecaado con su base y el área ligeramente fulgurada. El examen histopatológico de la pieza mostró tratarse de un papiloma benigno.

Cinco meses más tarde, la cistoscopia descubrió tres muy pequeños brotes encima del orificio ureteral derecho, que fueron electrocoagulados. Controlado un año más tarde, se mantenía libre de tumor. El paciente no tuvo dolor ni requirió sedantes durante este tratamiento.

La extensión y tamaño de la neoplasia hubieran requerido cistostomía y electrocoagulación a cielo abierto, pero después de la aplicación del podofilino, la reducción del tamaño fué suficiente, para permitir el tratamiento exitoso por uretra.

De nuestra experiencia queremos referir solo cinco casos, aquellos que hemos podido controlar debidamente en los últimos dos años, en el Servicio de la Cátedra de Clínica Génito-Urinaría. Por otra parte nuestra casuística no es numerosa por haber seleccionado los casos, no excluyendo otro tratamiento cuando lo considerábamos de elección. Así, en pequeños papilomas aislados continuamos con la electrocoagulación cuando tenemos la seguridad de que se trata de neoformaciones benignas y somos capaces de destruirlas en una sola sesión.

Tampoco usamos este medicamento en las neoplasias vesicales que consideramos sospechosas de degeneración maligna, donde siempre debe primar la exploración y tratamiento quirúrgico correspondientes.

Dos de nuestros casos (H. Clínicas N° 943 y 1943, respectivamente) eran pacientes intervenidos por gran papiloma único de vejiga, extirpado y electrocoagulado a cielo abierto y que se presentaron a la consulta meses después, con recidivas de papilomas vesicales múltiples. Ambos fueron sometidos a instilaciones de podofilino, lográndose la desaparición de los tumores.

Otros dos fueron un enfermo (C. E.) y una enferma (H. Clínica N° 1996), personas jóvenes que consultaron por hematuria, y en los que comprobamos numerosos papilomas diseminados en la vejiga, sin lesiones uretro-pielocalicilares. Los dos curaron perfectamente con este tratamiento.

El 5° caso (H. Clínica 871) y vamos a relatar algo más detalladamente, se refiere a un hombre de 50 años, que consultó por hematuria espontánea y caprichosa y que observaba en forma intermitente desde hacía aproximadamente un año. El examen endoscópico mostró en la zona del meato ureteral izquierdo, una masa tumoral de aspecto poliposo, de tamaño mayor que una nuez, la que ocultaba ese orificio. En trigono, en la vecindad del cuello, existía una neo formación de menor tamaño y de aspecto semejante a la descripta. Cuello engrosado con escasas deformaciones.

El estudio pielográfico evidenció un sistema uretero-pielocalicilar normal y la cistografía de eliminación, imágenes lacunares dependientes de los tumores mencionados.

Se obtuvo material para biopsia que probó tratarse de un papiloma.

Durante un mes fué sometido a 7 instilaciones con podofilino en aceite mineral, en dosis progresivas de 3 a 15 c.c. y en concentraciones que fueron en aumento del 5 al 15 %. La tolerancia fué excelente, anotándose solo pasajeras acentuaciones de la hematuria, y discretas manifestaciones de cistitis.

Diez días después de la última instilación medicamentosa la cistoscopia reveló la desaparición de las formaciones poliposas, notándose solamente la mucosa ligeramente congestionada y que los meatos eran normales.

En la actualidad se encuentra curado.

*Técnica empleada:* En los casos que mencionamos, hemos utilizado la suspensión de podofilino en aceite mineral, por instilación vesical.

Preferimos esta manera de aplicación del medicamento, por ser la más práctica. Utilizamos concentraciones progresivas del 3 al 30 %.

Se inicia el tratamiento, instilando en vejiga 2-5 c.c. de la concentración más débil con el objeto de conocer la sensibilidad del paciente al medicamento y de acuerdo a ésta, hacemos instilaciones vesicales cada 4-7 días, en concentraciones progresivas. Al respecto, no se puede ni se debe establecer un esquema de aplicación ya que cada paciente requerirá dosis e intervalos variables, con relación a la extensión de las lesiones y a su mayor o menor tolerancia.

Es necesario tener la precaución, al retirarse la sonda, de no dejar restos de podofilino en el trayecto uretral y menos aún en los genitales externos donde son bien conocidas las reacciones inflamatorias a que puede dar lugar.

No hemos utilizado cantidades mayores de 20 c.c., ni concentraciones superiores al 30 %. Realizada la instilación será conveniente que el enfermo quede acostado y en posición tal que permita el mejor contacto del medicamento con el o los tumores, variando de esa manera los decúbitos, que podrán ser laterales, de pie o en Trendelenburg y que serán prolongados de acuerdo a la tolerancia del paciente. A continuación el enfermo se mantendrá en la posición opuesta todo el tiempo posible hasta que sienta deseos de orinar.

Resultará útil que 12 ó 24 horas antes de cada instilación, se someta al enfermo a una dieta seca para disminuir, de esta manera, la dilución del medicamento, lo mismo que la frecuencia en las micciones.

En nuestras observaciones no hemos tenido reacciones vesicales particularmente intensas por acción del podofilino. A todos los enfermos, les instruímos sin embargo respecto a la posibilidad de las mismas y les munimos de medicamentos calmantes y antiespasmódicos para mitigarlas, en caso de presentarse.

El resultado alcanzado por nuestra parte, así como el de los autores que hemos mencionado, autorizan plenamente, de esa manera, la divulgación del procedimiento, siempre que se lo aplique en verdaderos papilomas vesicales y no en neoformaciones sospechosas de malignidad, que requieren una actitud terapéutica completamente distinta. Para ello será imprescindible una exacta discriminación diagnóstica, única manera de lograr beneficios efectivos.

*Resumen:* Presentamos cinco casos de papilomas vesicales tratados por nuestro procedimiento: aplicación local de podofilino, con resultados inmediatos excelentes.

Registramos la experiencia clínica de otros autores, que se ocuparon del tema, con posterioridad a nosotros. Creemos que se trata de una terapéutica útil que debe ser bien conocida y más ampliamente usada, para que alcance una valorización y juicios definitivos.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *González, R. y Firstater, M.*: Tercer Congreso Americano y Cuarto Brasileño de Urología, 14 al 20 de septiembre, 1947.
- 2) *Semple, J. E.*: British Medical Journal 4546: 1235, 1948.
- 3) *Keerbergen, M. Van*: 43, Congrès Français D'Urologie (Paris, octubre 1949).
- 4) *Oeconomos, S.*: Société Medical des Hôpital de Paris (Séances des 21-22 octobre 1949).
- 5) *Duckworth, D. A.*: The Journal of Urology 64: 740, 1950.