

11217



Universidad Nacional Autónoma / 71  
de México

ZEP

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
DE INVESTIGACION

FALLA DE ORIGEN  
"Factores de Riesgo para la Infección por  
el Virus del Papiloma Humano en Mujeres  
Derechohabientes del H.C.N. Pemex."

TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD EN GINECOOBSTETRICIA  
P R E S E N T A :  
DRA. ELVIRA ZEPEDA PEREZ



**PEMEX**

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1995

FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**ASESORA**

**DRA. ROSA R. MOURIÑO PEREZ  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETROLEOS MEXICANOS**



*[Handwritten signature]*

DRA. ROSA R. MOURIÑO PEREZ  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETROLEOS MEXICANOS

*[Handwritten signature]*

DR. EMILIO MARTINEZ GUTIERREZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETROLEOS MEXICANOS

FEBRERO DE 1995.

## **DEDICATORIA :**

A la memoria de mi Padre y Gustavo.

Su recuerdo siempre será un estímulo para mi superación, nunca los  
olvidaré.

A mi madre.

A quien con su estímulo y respaldo constante han guiado el sendero  
de mi.

vida.

A mis hermanos.

Por creer siempre en mi.

A todos mis maestros.

Que me señalaron el sendero hacia una carrera llena de  
satisfacciones.

A mis amigos

Por estar siempre conmigo en los momentos difíciles de mi vida.

A mi esposo J.César Rodríguez V.

Por el estímulo y apoyo depositados, por su amor y confianza.

**A MI DIOS.**

## **AGRADECIMIENTO**

**A la Dra. Rosa Reyna Mourifo por horas de trabajo dedicadas a este estudio mil gracias. A todas las personas que hicieron posible este trabajo.**

**A mi hospital agradezco haber permitido mi formaciòn como especialista, a todos esos seres maravillosos que me han apoyado, durante mi estancia en este hospital.**

**A la vida por darme la oportunidad de seguir adelante.**

**EL DESEO CUMPLIDO REGOCIJA EL ALMA.**

## **ÍNDICE**

<b>INTRODUCCION</b>	<b>7</b>
<b>MARCO TEORICO</b>	<b>8</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>29</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>30</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>31</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>31</b>
<b>DISEÑO METODOLOGICO</b>	<b>32</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>34</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>39</b>

## **INTRODUCCION**

En las dos últimas décadas el conocimiento sobre la infección del virus del papiloma humano, se ha incrementado debido al impacto social que ha tenido, en virtud a su mecanismo de transmisión y a la relación que tiene con los procesos neoplásicos del cervix.

Datos epidemiológicos revelan que la infección por el virus del papiloma humano son en extremo frecuentes.

La infección por el virus del papiloma humano, aunado a otros cofactores generan sin discusión lesiones neoplásicas, casi el 20% de las muertes mundiales de mujeres por cáncer tienen relación con el virus del papiloma humano, es obvia la necesidad de un estudio que nos permita conocer los factores asociados a este virus para tener mejores perspectivas en la prevención y el tratamiento de las lesiones relacionados con él.

El CaCu continua siendo un problema de Salud publica en nuestro país ocupando el primer lugar en frecuencia, de todos los tipos de cáncer la infección por el virus del papiloma humano como precursor para la presencia del CaCu es muy importante. En este sentido se ha llevado a cabo una investigación comparativa en la que se ha estudiado la relación del virus del papiloma humano con algunos factores de riesgo, en una población de mujeres derechohabientes del Hospital Central Norte.

## **MARCO TEORICO**

La primera descripción de verrugas se encuentra en los escritos de Celso (año 25 D.C). En los siguientes cinco siglos, los médicos griegos y romanos escribieron al respecto y notaron la transmisión sexual de lesiones verrugosas en la región genital. La descripción de las lesiones genitales en la Edad Media era menos precisa que en el mundo antiguo, pero algunas de las lesiones descritas por Lanfranc en 1306 pudieran ser de condiloma acuminado. (13)

La sífilis con sus innumerables manifestaciones, domino el pensamiento de los médicos durante siglos, y no se diferenciaban las verrugas genitales de los condilomas planos, sino que se consideraban manifestación de la sífilis. Finalmente en 1793, Bell reconoció que las verrugas genitales eran una enfermedad no relacionada con la sífilis. A continuación se relacionó al condiloma acuminado con la gonorrea de manera que en el siglo XIX a veces se les denominaba "verrugas gonorreicas". En 1872, Martín señaló que muchos pacientes con verrugas genitales no tenían antecedentes de gonorrea.(13)

## **INVESTIGACION DEL ORIGEN DE LAS VERRUGAS**

Después de aclarar el origen de la gonorrea gracias al aislamiento del gonococo en 1878, se consideró causa de las proliferaciones epiteliales verrucosas en los genitales a irritantes, como polvo, esmegma o secreciones genitales. En 1893, Gèmy describió similitudes histológicas entre las verrugas cutáneas y las genitales y postulo un origen común. En Londres, Payne había demostrado la naturaleza de la infección de las verrugas comunes, apenas dos años antes de que Gèmy publicara sus observaciones. En su clásico artículo "De la contagiosidad de las verrugas

vulgares" Payne señalaba que se desarrollaron verrugas en su pulgar después de haber rascado la superficie de la verruga en un niño.

En 1884 se obtuvieron pruebas adicionales, de la contagiosidad de las verrugas, cuando Ariot, un pediatra parisino, produjo el desarrollo de verrugas en voluntarios adultos mediante inyecciones de tejido verrucoso molido de niños. No fue hasta 1917, no obstante cuando se demostró la infectividad de los condilomas genitales. En ese año Waelsch realizó la primera inoculación eficaz, en voluntarios humanos, de material no filtrado de un condiloma peniano.

Muchos observadores postularon el modo de transmisión de los condilomas genitales, pero se mantuvo la especulación hasta que Arret y colaboradores proporcionaron evidencias epidemiológicas, en 1954. Los autores se sorprendieron de la aparición frecuente de verrugas penianas en soldados que cohabitaban con mujeres del lejano oriente. Las esposas de los soldados desarrollaron verrugas genitales cuatro a seis semanas después de que estos retornaron a casa. Los autores sugirieron que de debería considerarse a las verrugas genitales como enfermedad venérea.

El origen viral de las verrugas fue postulado por primer vez por Ciuffo en 1907, quien se produjo verrugas en las manos, al inyectarse con material de verrugas que se había hecho pasar con un filtro con poros tan pequeños que sólo podía implicarse a los virus. En 1924 Serra utilizó una metodología similar a la de Ciuffo, inoculó voluntarios con material filtrado de verrugas penianas y produjo lesiones verrucosas en uno de cada tres individuos, estableciendo así la etiología viral del condiloma genital.

## **ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA INFECCION GENITAL POR PAPILOMAVIRUS HUMANO.**

Las infecciones por papiloma virus humano (IVHP) , ha recibido mucha atención en años recientes debido a su relación con el cáncer genital y al desarrollo de nuevos recursos diagnósticos. A diferencia de otras enfermedades de transmisión sexual, los estudios epidemiológicos, de esta infección se ven impedidos, por la imposibilidad de cultivar el virus y la falta actual de pruebas serológicas. Es más los aspectos clínicos de la enfermedad, son muy amplios y ninguna prueba diagnóstica puede detectar la etapa de la enfermedad. Las verrugas exofíticas (condiloma acuminado) son sólo la manifestación más evidente, desde el punto de vista clínico de la infección por VPH; la infección latente (presencia de DNA de VPH) puede detectarse en epitelio de aspecto normal desde el punto de vista microscópico, colposcópico, citológico e histológico de los mas de 50 tipos diferentes de VPH, identificados a la fecha, al menos 13 infectan la región genital y son diferentes los que producen verrugas cutáneas vulgares en otros sitios del cuerpo. Con gran frecuencia, las verrugas genitales son producidas por los tipos 6 y 11. Los tipos 16, 18, 31, 33 y 35 suelen causar infección cervical, subclínica y también se han relacionado con cáncer cervical, vulvar, vaginal y displasia peniana.

### **FACTORES DE RIESGO.**

No se han estudiado a fondo los factores de riesgo de IVPH genital. Aparecen verrugas genitales con mayor frecuencia en personas sexualmente activas de 20 a 24 años, son más frecuentes en la raza blanca que en la negra y se han visto relacionados con promiscuidad sexual, uso de

anticonceptivos orales y el hábito de fumar. Las verrugas genitales no suelen relacionarse con las verrugas cutáneas u otra enfermedad de transmisión sexual. Asimismo estudios limitados sugieren que la infección cervical subclínica se relaciona con edad temprana, promiscuidad sexual, embarazo y antecedentes de verrugas genitales.

## **TRANSMISION**

### **TRANSMISION SEXUAL**

La transmisión sexual de las verrugas genitales fue motivo de controversias hasta principios de 1960, cuando la investigación refutó la creencia de que las verrugas genitales eran solamente un tipo de verruga cutánea vulgar.

Estudios independientes demostraron que 60 a 66% de los compañeros sexuales de personas con verrugas genitales las desarrollaban después de un periodo de incubación promedio de 3 meses.

No obstante el periodo de incubación puede variar de tres semanas a ocho meses. Es necesario el traumatismo epitelial para inducir infección por papilomavirus en animales, de manera similar, los sitios más frecuentes para desarrollar verrugas en humanos son los de zonas sujetas a abrasión durante el coito, como la parte posterior del introito en mujeres, el prepucio y el frenillo en varones.

No se ha calculado la proporción de compañero sexuales que tienen infección subclínica en tres meses, sin desarrollar verrugas exofíticas después de la exposición con personas que las tenían. De manera similar se desconoce la infectividad de la enfermedad subclínica relacionada con las verrugas exofíticas. Los tipos de estudios de transmisión necesarios para dilucidar estos asuntos son muy difíciles de realizar. La detección completa y precisa de infección subclínica por VPH requiere usar múltiples pruebas y la confirmación histológica. Es más

no puede calcularse la duración de la infección y cuando se encuentra que ambos miembros de la pareja tienen VPH, es imposible saber cual se infectó primero. Varios estudios de transmisión han permitido observaciones consistentes.

Un estudio demostró que casi 66% de los compañeros de mujeres con condiloma cervical o neoplasias intraepitelial cervical tienen siglos de infección peniana por VPH, la mayor parte de ellos macroscópicamente invisibles.

### **HISTORIA NATURAL**

La Historia Natural de las infecciones genitales por VPH, no está bien estudiada. No todas las personas con verrugas genitales o infección subclínica presentan displasia o cáncer genital. Sin tratamiento las verrugas pueden persistir sin cambios, crecer o involucionar espontáneamente. Las verrugas vulvares que aparecen o aumentan de volumen durante el embarazo, suelen desaparecer durante el puerperio. Se observa regresión espontánea de verrugas genitales sin tratamiento

en 13 semanas en 17% de los sujetos incluidos en el estudio, de tratamiento clínico. Solo en raras ocasiones ha habido informes de transformación maligna de verrugas genitales. Las mujeres con verrugas genitales en genitales externos parecen tener mayor riesgo de carcinoma cervicouterino in situ.(10)

Al igual que las verrugas exofíticas, las infecciones genitales subclínicas por VPH, puede persistir, involucionar espontáneamente o aumentar de tamaño. Muchas mujeres que tenían una displasia cervical, en el momento de que se detectaba la infección cervical por VPH, además no es frecuente que se pueda distinguir entre ambas circunstancias. En un estudio de 45 mujeres con VPH diagnosticadas citológicamente permitió observar que 11% tenían displasia coexistente en el momento de su valoración inicial. 33% desarrollaron

displasias, en un promedio de 11 meses, 40% curaron espontáneamente en un promedio de 14 meses y 16% se mantuvieron sin cambios.(7)

En otro estudio de 846 mujeres con signos citológicos de infección cervical por VPH desarrollaron displasia o carcinoma in situ en un período de 6 años.(16)

Se ha demostrado que hasta 90% de los carcinomas cervicales tienen DNA de VPH; sin embargo la prevalencia original, también es muy alta. Las publicaciones más recientes sugieren una intensa relación entre tipos específicos de DNA de VPH y cáncer cervical., pero la interpretación de lo estudios está limitada por la imposibilidad la comparaciones y frecuentes desviaciones de la metodología

casi todos los investigadores consideran que VPH no es un agente causal único si no que se requiere de cofactores.

#### ***DESCUBRIMIENTO DE LESIONES GENITALES NO PAPILOMATOSAS RELACIONADAS CON EL PAPILOMA VIRUS HUMANO***

En vista de las similitudes microscópicas, entre el condiloma acuminado y las lesiones genitales subclínicas no papilomatosas relacionadas con el VPH, es sorprendente que las dos formas de infección de VPH no se investigaran hasta dar con el origen común hace 17 años. Es más, los cambios citológicos e histológicos que más tarde se reconocieron como inducidos por el VPH, ya habían sido descritos por Ayre en 1949. En un último artículo publicado en 1960, Ayer incluso sugirió una causa viral y postuló que esta infección viral pudiera representar "un eslabón entre células normales y células malignas o premalignas". Mientras tanto, en 1956, Koss y Duffe habían acuñado el término "atipia coliocítica" para describir células con un hueco citoplasmático del griego "koilos", vacío, hueco.

No era raro observar colilocitos relacionados con displasias y carcinoma cervical. Meisela y colaboradores postularon que el colilocito en la citología exfoliativa era patognomónico de una infección de VPH, (Quebec, Canadá diciembre de 1976). Las lesiones eran clínicamente indistinguibles de la displasia cervical de bajo grado y fueron llamadas condilomas planos. También era evidente que estos cambios epiteliales o clínicos eran al menos en el cuello uterino muchos más comunes que las formas papilares de la infección. Además se encontraron cambios colilocíticos en las displasias lo que sugirió una relación entre el VPH y neoplasias cervical. En 1978, Della Torres y Cois conformaron el significado de colilocito en las displasias junto con LAVERTY y Cois, detectaron partículas virales en condilomas planos mediante microscopía electrónica. En 1980 Shah y cois, en Baltimore, desarrollaron anticuerpos específicos de grupo que reaccionan con proteínas de la capsida de una amplia variedad del virus del papiloma humano y de animales. La técnica de inmunoperoxidasa que emplea estos anticuerpos anti-VPH, hizo posible la demostración del virus del papiloma humano, en antígenos específicos de grupo en las papas superficiales y en las células colilocíticas de casi 505 de las displasias cervicales. A principio de 1980, se aceptó en general que el colilocito es un signo microscópico específico de infección por VPH en frotis y cortes histológicos, y que condilomas y displasias son formas de expresión de infección por virus del papiloma humano.

#### ***VIROLOGIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.***

Durante muchos años, el virus del papiloma humano llamó poco la atención de los científicos básicos y clínicos. Dados los avances recientes en investigación virológica y clínica, esta situación ha cambiado espectacularmente y hoy se reconoce a este virus como uno de los patógenos humanos más importantes. La reciente avalancha de conocimientos sobre de virus del papiloma humano se

obtuvo por el desarrollo de tecnología relacionada con DNA recombinantes e ingeniería genética que ha permitido la replicación y caracterización del genoma del papiloma virus, así como el estudio de la expresión de genes virales.

Aunque todavía no es posible estructurar un modelo amplio y coherente del ciclo vital completo del virus y se desconoce el mecanismo exacto de la carcinogénesis viral. El mejor conocimiento de la biología básica del virus permite adelantos en diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad relacionada con IVPH.

### **BIOLOGIA**

Los virus del papiloma humano son miembros de la familia de papovavirus que tiene dos grupos, Grupo "A" incluye: los papilomavirus y el Grupo "B", los polioma y virus del simio. Estos grupos no forman parte de los determinantes antigénicos o secuencias homólogas polinucleótidas. Todos tienen genomas de DNA de doble cadena circular, rodeadas por un cápside poliédrica de 20 caras (icosaédrica), estudios moleculares recientes demuestran que la estructura genética de los virus del papiloma es bastante diferente que la de otros miembros del grupo. Por ello, tal vez sería más adecuado considerar a los virus del papiloma como una clase única.

La partícula viral del papiloma tiene un diámetro de 55 nanómetros y una estructura icosaédrica formada por 72 Unidades básicas llamadas capsómeros. No hay membrana de envoltura de lípidos. Las partículas virales contienen una proteína principal de la cápside con peso molecular de caso 54000 daltones y también se ha identificado una más pequeña, de casi 76000 daltones.

La inmunización con partículas virales integra produce anticuerpos de reacción cruzada con todos los virus del papiloma humano y de animales. Se supone que este llamado anticuerpo específico, de grupo reconoce un sitio antigénico

normalmente oculto dentro de la estructura viral por rotura de ésta. Se ha utilizado el anticuerpo en técnicas inmunohistoquímicas para estudiar la presencia de proteínas principales de la cápside, en muestras de biopsia.

La partícula viral es al menos parcialmente termoestable y resistente a la desecación, estabilidad que puede permitir la aparición de infección en algunos casos en que no ha habido contacto directo entre individuos.

El cromosoma viral consta de una molécula de DNA circular de doble cadena cerrada de manera covalente con aproximadamente 7900 pares de bases y dimensiones de 5.2 millones de daltones. El cromosoma del papilomavirus es relativamente pequeño en comparación con los de otros tipos de virus.

#### **CLASIFICACION DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.**

Hay tipos específicos del papiloma virus en una gran variedad de vertebrados como anfibios reptiles, peces, aves y mamíferos. Se han identificado tipos múltiples en algunas especies y en general cada tipo es específico de una sola de ellas un tipo de epitelio y una localización anatómica. Casi todos los virus afectan sólo las células planas de la epidermis llamadas queratinocitos.

Dos tipos del virus del papiloma humano de animales han sido extremadamente útiles para el estudio virológico, en el conejo cola de algodón (también llamado virus del papiloma de Shope).

El virus de conejo cola de algodón (CRPV), el primer virus e papiloma que fue aislado, ha sido un modelo experimental importante de carcinogénesis es de los años 30. El virus produce verrugas benignas en conejos silvestres y a veces carcinoma de células planas. Los primeros experimentos mostraron que la radiación y los mutágenos químicos aumentan la frecuencia y la rapidez con que se desarrollan los carcinomas. Estos estudios ayudaron a establecer la teoría de que la oncogénesis es un proceso gradual multifactorial. Los tumores

trasplantables desarrollados a partir de conejos infectados por CRPV dieron más tarde líneas celulares que contenían DNA viral y genes en expresión. El DNA aislado de la partícula viral de CRPV puede inducir carcinomas en la piel de conejos.

El papilitoma virus bovino tipo (BPV1), por el contrario, no produce carcinomas en su huésped natural. Su capacidad para transformar morfológicamente células en cultivo llevó al desarrollo de análisis in vitro de algunas de las funciones genéticas. Estos estudios mejoraron nuestro conocimiento de la replicación del DNA viral, su expresión, la función de los genes virales y la transformación celular.

En comparación con los papilomavirus de animales, el estudio de los correspondientes humanos se ha visto impedido por la imposibilidad de pasar el virus a un huésped no humano e infectar y transformar células en cultivo.

La rápida expansión de la investigación de VPH no ocurrió hasta el advenimiento de la ingeniería genética moderna. Con la replicación molecular del DNA del papilomavirus se hizo posible analizar y comparar los diferentes tipos de VPH. Se estudió una gran variedad de tipos del virus con diferencias notorias en la secuencia del DNA. A la fecha, hay al menos 56 tipos diferentes de VPH y cada año se identifican muchos más.

Un virus se clasifica como de tipo específico si tiene menos del 50% de hibridación cruzada con los demás en un análisis de DNA de fase líquida los tipos diferentes se enumeran en el orden de descubrimientos. Los VPH relacionados con lesiones del aparato genital. VPH 6 y 11 son los tipos de VPH que con mayor frecuencia se encuentran en verrugas genitales benignas planas y exofíticas así como en displasias de bajo grado. VPH 42, 43 y 44 también pueden producir verrugas genitales, pero son menos frecuente que el VPH 6 y 11 y raras veces se relacionan con carcinomas invasivos. El tipo de VPH más

frecuente en displasias de alto grado y carcinomas de la mucosa del aparato genital en VPH 16 seguido por VPH 18. Los tipos 31, 33, 35 y 39 son menos frecuentes, pero también pueden relacionarse con displasias y cánceres invasivos de los genitales externos.

### **CICLO VITAL DE VIRUS.**

Una limitación importante en la investigación del papiloma virus es la imposibilidad de infectar células en cultivo con el propósito de producir nuevas partículas virales, imposibilidad tal vez debida a la naturaleza compleja de interacción-virus huésped, pero no ha podido reproducirse en cultivos celulares.

El papiloma vital del papiloma virus es bastante diferente al de otros tipos de virus y al mejor conocimiento del ciclo de infección viral requerirá entender mejor la biología de la epidermis y las mucosas. En general, la infección por papilomavirus se limita al queratinocito en la epidermis. En la epidermis normal, sólo las células de la capa basal única se dividen, parece lógico que el papilomavirus llegue a ellas y las infecte. Los queratinocitos de las capas superficiales normalmente no se dividen,

que se diferencian progresivamente conforme se acerca a la superficie del epitelio. Esto conlleva cambios secuenciales en los tipos de queratina que producen. Conforme madura el queratinocito, adquiere una forma plana, y las queratinas, tienen enlaces cruzados en la parte por la producción de la proteína involucrina, que coadyuva a la formación de una envoltura celular dura cornificada.

Los virus del papiloma suelen inducir hiperplasia de células de las capas celulares intermedias, lo que se conoce como acantosis. En las capas más superficiales hay degeneración nuclear y en algunas, de ellas, vacuolización nuclear citoplásmica. En lesiones del aparato genital por VPH, las células con

vacuolización perinuclear, hiper cromasia y convolución nuclear se denomina coilocito. En algunas de las células más superficiales se registran síntesis de DNA viral nuevo y un alto nivel de expresión de algunos genes virales, en experimentos de hibridación in situ. Según estudios de microscopía electrónica aparecen nuevas partículas virales sólo en algunas células de las capas más superficiales. Suele ser factible detectar la proteína principal de la cápside en los coilocitos y en células disqueratóticas, cerca de la superficie epitelial o en ella.

El ciclo vital del virus se puede describir de la siguiente manera. En primer lugar infecta la célula basal. La especificidad de tipos particulares de virus para tipo específicos de epitelio puede deberse a la unión específica de una proteína de la cápside con un receptor celular. Ciertos genes virales incipientes pueden inducir proliferación de la célula basal infectada creando así la hiperplasia que se observa en las capas celulares intermedias del epitelio. Poco después que el virus entra en la célula basal, el DNA viral puede replicarse de modo limitado y producir unas cuantas copias de DNA viral en cada célula infectada. Después de la infección inicial, puede haber una fase intermedia de replicación del DNA viral, que es estable sino crónico con la replicación del DNA viral puede asegurar que todas las células basales hijas mantengan un número suficiente de copias, para permitir que persista la infección posiblemente en un estado de latencia. Conforme los queratinocitos de la capa suprabasal ascienden y presentan su diferenciación terminal, un nuevo patrón de expresión del gen viral permite una replicación del DNA de muy alto nivel (llamado replicación tardía o vegetativa) y producción de la proteína de la cápside. En este punto, las partículas del virus se ensamblan.

Un modelo de infección del cuello uterino por papiloma virus también explicaría por qué la zona de transformación parece particularmente susceptible.

La célula subcolumnar de reserva, o la célula metaplásica, parece ser el blanco de la infección, porque están en proliferación activa y relativamente expuestas al virus que penetra. Se supone que la célula de reserva subcolumnar es un precursor tanto de células glandulares endocervicales como de células planas. Puede encontrarse DNA del papiloma virus en adenocarcinomas y carcinomas del cuello uterino, además de en carcinomas planos.

Es posible que la célula de reserva infectadas sea un precursor común de todos los tipos histológicos de cáncer cervical.

#### ***BIOLOGIA BASICA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL CANCER CERVICAL:***

Se encuentra DNA de VPH 16 no sólo en el carcinoma invasor, sino también en toda las displasias y en algunos condilomas genitales planos de aspecto totalmente benigno. Tal vez haya una relación similar en el caso de otros virus oncógenos menos estudiados incluyendo VPH 18, 33, 35 y 39.

Las proteínas de la cápside viral suelen detectarse mediante anticuerpos específicos de grupo en displasias de bajo grado, pero no en las de alto grado, y casi nunca en el carcinoma invasor. En ciclo vital normal del virus parece verse detenido en las displasias de alto grado y cánceres, de manera que no se forman partículas virales. Por ello, el desarrollo de una displasia de alto grado y cáncer invasor constituye por el virus una muerte biológica. La conversión de displasia leve a cáncer invasor implica múltiples pasos y tal vez es modificada por otros factores causales cuya naturaleza y participación como cocarcinógeno se conoce poco.

Un paso que ocurre en etapas relativamente tempranas del proceso oncogénico es el desarrollo de anomalías en la replicación del DNA de la célula huésped. Las células normales son diploides y las de las verrugas suelen ser poliploides,

pero las displasias de alto grado y los carcinomas invasores suelen ser aneuploides. Junto con la aneuploidia, a menudo aparecen cromosomas anormales reubicados. Estos trastornos de la replicación del DNA pueden producir mutaciones múltiples en genes celulares y algunas de las cuales pueden activar oncógenes y motivar la evolución del proceso oncógeno.

El DNA del VPH es detectable en la gran mayoría de los cánceres cervicales y en casi todos los casos está integrado al DNA celular. Casi 33% de los tumores también contienen cromosomas virales libres, no integrados. Esto contrasta con las verrugas benignas, en las que todo el DNA viral integrado en tumores demuestra que en muchos casos está interrumpido en la región temprana después de las ORF E6 y E7. En ciertos tumores, las secuencias de DNA de partes de la región temprana tienen delección pero las ORF E6 y E7. En ciertos tumores, las secuencias de DNA de partes de la región temprana tienen delección pero las ORF E6 y E7 son importantes para la oncogénesis. Como se mencionó las proteínas E6 y E7 se han identificado en líneas celulares de cáncer cervical. La posible participación de estas dos proteínas en la oncogénesis se encuentra en intensa investigación.

#### ***RELACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON EL CANCER.***

Estudios epidemiológicos, algunas de ellos realizados en siglo pasado, sugieren fuertemente que el desarrollo de cáncer cervical se relaciona con un agente infeccioso. Por los siguientes motivos se consideró a los virus del papiloma (papiloma virus humano) como dicho agente infeccioso.

Los miembros del grupo del papiloma virus producen tumores en animales.

Son muy frecuentes las infecciones por papiloma virus en el aparato genital.

Algunas de las lesiones benignas incluidas por papiloma virus tienen elevada tendencia a conversión maligna, en particular bajo el efecto de carcinógenos físicos o químicos.

La identificación del papiloma virus humano y su relación con el cáncer cervical, se han visto impedidas durante muchos años por las dificultades básicas. No se dispone de suficientes virus para análisis bioquímicos y biológico molecular, porque no pueden propagarse en cultivos de células.

Los virus tienen que ser purificados directamente en muestras clínicas, con una producción que suele ser limitada.

Hay gran variedad de tipos de virus del papiloma humano, que suelen diferir considerablemente entre sí en la secuencia de Nucleótidos de sus genomas. Por ello fue necesario para el estudio de tumores genitales en busca de virus, la colocación molecular de los DNA de diferentes tipos de VPH.

#### ***VPH Y TUMORES BENIGNOS.***

Los virus del papiloma humano son causa natural de papilomas típicos (verrugas vulgares, verrugas plantares, papilomas laringeos, condiloma acuminado), pero también de lesiones planas atípicas en piel y mucosas (como neoplasias intraepitelial cervical, papulosis bowenoide e hiperplasia epitelial focal). Se ha demostrado la participación de los virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones por: 1.- Inoculación de extractos a celulares obtenidos de papilomas en voluntarios, indujo estas lesiones en el sitio de la inoculación.

2.- Puede demostrarse la naturaleza infecciosa de los virus del papiloma humano en estudios epidemiológicos. 3.- El tejido epitelial humano infectado in vitro con partículas virales VPH y posteriormente injerto a ratones desnudos, desarrolla las alteraciones anatomopatológicas características que se

encuentran también en las lesiones relacionadas con VPH in vivo (collocitosis y crecimiento papilar). Pueden aislarse partículas virales infecciosas de tales lesiones. 4.- Los queratinositos de la piel de la frente humana, que normalmente sobreviven sólo unos cuantos ciclos en cultivo, adquieren un tiempo de vida prolongado (tal vez indefinido) después de la infección con DNA de VPH 16 obtenido por clonación. No obstante, las líneas celulares resultantes no pueden expresar un fenotipo totalmente formado, es decir producción de tumores en vivo.

#### ***PAPILOMA VIRUS HUMANO Y CANCER.***

Según ha demostrado en diferentes laboratorios por técnicas de hibridación de ácidos nucleicos, prevalecen tipos particulares del virus del papiloma en tumores benignos y malignos respectivamente. Casi siempre se encuentran VPH 6 y 11 en verrugas genitales, en tanto que VPH 16 y VPH 18 se relacionan con casi 70% de los cánceres cervicales. Más de 90% de muestras tumorales contienen genomas del virus del papiloma humano si se incluyen otros tipos virales como VPH 31, 33, 35 y 39.

Las lesiones precursoras del cáncer cervical (displasias) contienen uno o más de los diferentes tipos de VPH en casi 10-30% de los casos. Estudios de vigilancia indican que las displasias positivas para VPH 16 tienen más posibilidades positivas para VPH 16 tienen más posibilidades de evolucionar hacia un grado elevado de anormalidades, que las que contienen VPH 6 U 11.

La presencia frecuente de DNA viral en biopsias de cáncer pueden explicarse por la elevada afinidad de estos tipos particulares de VPH con las células transformadas. Sin embargo, hay pruebas adicionales de que ciertos virus del papiloma humano de hecho tienen una participación causal en el desarrollo del

tumor, más bien que construir parásitos indiferentes en células cancerosas ya establecidas.

Se encuentran genomas de virus del papiloma humano no solo en tumores primarios y metástasis, sino también en líneas celulares que se establecieron a partir de tales biopsias. Estas líneas celulares se han mantenido en cultivos durante años y han sufrido muchos rearrreglos cromosómicos que a veces incluyen la región tardía del genoma de VPH E6 y E7 se han conservado invariablemente.

El DNA viral se transcribe de manera activa dentro de las células tumorales y se han detectado proteínas no estructurales (tempranas) del virus del papiloma por técnicas diferentes como la de mancha Western o inmunoprecipitación.

El DNA de VPH se replica en lesiones benignas y puede detectarse como moléculas circulares extracromosómicas. Dentro de las células cancerosas forma unión covalente con las secuencias de DNA celulares. La integración con el genoma humano parece ocurrir al azar.

Así la activación de genes celulares por inserción de promotores es un requisito poco probable para el desarrollo del tumor, aunque se integra el DNA de VPH 18 en células HeLa en la vecindad del gen c-myc del cromosoma 8. Se ha demostrado que este gen está super-expresado en un gran número de muestras de cáncer cervical.

Hay una región de integración específica dentro del genoma viral circular. Mediante esta integración en la parte distal de la región viral temprana, se interrumpe la armazón de lectura abierta E2 del genoma viral. En esta región se ha localizado una función represora que hace la regulación descendente de la transcripción de otros genes virales. Es tentador especular que la inactivación de este represor asegura la formación de otras proteínas tempranas como E6 y E7 que parecen coadyuvar a la transformación celular *in vitro*.

### **COFACTORES.**

A pesar de que los virus del papiloma humano tienen una participación importante en el desarrollo de tumores, también se sabe que la infección viral en si no es suficiente para inducir cáncer cervical. La conversión maligna de una célula epitelial normal depende de factores adicionales, algo que se apoya en la observación de que el desarrollo de cáncer cervical a partir de una célula infectada por virus del papiloma es un proceso muy raro y lento.

El intervalo entre la infección primaria con virus del papiloma humano genital (que ocurre en la edad de mayor actividad sexual) y la aparición de tumores, suele ser de varios decenios.

Estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de las infecciones genitales con virus del papiloma humano (relacionadas con el cáncer) es al menos 10-30% en tanto que en países occidentales el riesgo de que una mujer presente cáncer cervical en toda su vida es menor a 1%.

Los tumores malignos son monoclonales, es decir surgen, de una sola células. Por ello, sólo una o unas cuantas del supuesto grupo muy numeroso de células positivas a VPH en el epitelio cervical infectado escapan del control del crecimiento celular normal.

La naturaleza de los cofactores postulados no está bien definida y hoy su modo de acción es sólo objeto de especulación.

Hay un mayor riesgo de aparición de cáncer cervical en mujeres que fuman y se pueden aislar sustancias mutágenas de su líquido vaginal. También pueden producirse mutágenos por ciertos microorganismos que pueblan la parte inferior del aparato genital de mujeres sexualmente activas, las cuales tienen un riesgo particular de cáncer cervical.

Como se mencionó, se observa constantemente la integración específica de DNA del virus del papiloma en biopsias del cáncer y las líneas de células

establecidas, por lo que se cree que es requisito para el crecimiento de células malignas. Puede especularse que los sucesos de mutación activan los sistemas de reparación del DNA celular que incluyen fragmentación y reconstitución al mismo tiempo que se desencadenan los sucesos de recombinación que favorecen la integración de DNA extraño al genoma del huésped. Además el análisis de híbridos celulares de células malignas HeLa y fibroblastos o queratinocitos normales respectivamente, revela que el fenotipo transformado puede suprimirse por un producto (o productos) genético presente en células normales respectivamente. Experimentos recientes sugieren que este factor actúa por regulación descendente de la expresión genética del virus del papiloma humano. Por tanto el desarrollo de un tumor maligno a partir de una célula infectada por VPH se ve favorecido si se expone a estas células constantemente a mutágenos y se inactiva el gen celular respectivo.(13)

Parece haber una mayor prevalencia de verrugas genitales en el embarazo. En frotis cervicales obtenidos de embarazadas se detectan virus del papiloma con una frecuencia casi triple que en el de muestras obtenidas de pacientes no embarazadas. Además, el embarazo múltiple y el uso prolongado de anticonceptivos orales se consideran factores de riesgo de cáncer cervical. El estado hormonal alterado pudiera entonces tener efecto sobre la expresión del virus del papiloma. En los genomas de VPH 16 VPH 18 se han identificado diversas homologías con las secuencias de DNA que se sabe responden a glucocorticoides. Una de estas secuencias se activo después de tratamiento hormonal y hubo una tasa elevada e expresión temprana del gen viral, aunada a mayor actividad de crecimiento en una línea celular de cáncer positiva a VPH 18 bajo tratamiento con dexametasona.

Además de la influencia hormonal, la inmunosupresión temporal que ocurre en el embarazo pudiera también representar un factor importante al permitir que

una célula VPH positiva escape de la vigilancia inmunitaria regular. La mayor prevalencia de tumores benignos y malignos relacionados con VPH en pacientes inmunosuprimidos demuestran que el sistema inmunitario tiene una influencia crítica en el desarrollo de tumores.

Probables sucesos que causan la formación de tumor se puede suponer considerando el elevado número de mujeres VPH positivas con frotis de papanicolaou normales, que en la mayor parte de los casos la infección por virus del papiloma humano no origina la formación de una lesión manifiesta desde el punto de vista clínico, sino que el virus se mantiene en un estado latente dentro del epitelio infectado. Por otro lado, estudios de compañeros sexuales demuestran la naturaleza infecciosa de las lesiones inducidas por virus del papiloma humano, como la neoplasia intraepitelial del pene, la vulva o del cuello uterino. No se sabe en qué circunstancias una infección con un tipo dado de VPH induce una proliferación epitelial productora de virus visible o simplemente latencia viral y si en todos los casos el virus se mantiene después de desaparecer la lesión.

Las proteínas E6 y E7 del virus del papiloma pueden influir en la evolución de displasias a carcinoma. Dentro del grupo de células epiteliales portadoras de DNA a VPH pueden ocurrir integración del azar del DNA viral con cierta frecuencia, que parece aumentar bajo el efecto carcinógeno la integración en la posición correcta se considera pre-requisito para la expresión constante de los genes E6 y E7 y llevaría a la expresión clonal de esta célula en particular.

La expresión viral temprana, junto con proliferación celular, también pudiera ocurrir por exposición a hormonas esteroideas (como ocurre en pacientes que ingieren anticonceptivos orales por tiempo prolongado) o por falla del sistema inmunitario. Tales sucesos simplemente aumentarían el grupo de células que permiten el proceso de integración crítica del DNA de VPH y hacen

independientes a las células respectiva de otros efectos. Sin embargo, las células en proliferación se mantienen aún bajo control de los productos del gen represor celular mencionado. o su su inactivación lleva finalmente a un crecimiento celular sin control. No se sabe si los oncogenes celulares influyen en este asunto, aunque se encontró que el gen myc se implica y superexpresa en múltiples muestras de biopsia de cáncer cervical. Además puede observarse un efecto cooperativo entre el gen activado ras y el VPH 16 en la transformación de células primarias de roedores in vitro.

## ***PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:***

En la población Petrolera femenina en edad reproductiva se ha detectado la infección por el virus del papiloma humano genital, en años recientes, debido a su relación con el cáncer genital y al desarrollo de nuevos recursos diagnósticos. A diferencia de otras enfermedades de transmisión sexual, los estudios epidemiológicos de esta infección se ven impedidos por la imposibilidad de cultivar el virus y a la falta actual de pruebas serológicas; durante la estancia en este servicio hemos observado un alto número de casos de infección por el virus del papiloma humano, motivo por el cual surge la pregunta de cuales serán los factores causales de esta infección, para poder aportar información, para la prevención de la IVPH.

## **JUSTIFICACION**

En las dos últimas décadas, el conocimiento de la infección por el virus del papiloma humano, se ha incrementado debido al impacto social que ha tenido en virtud a su mecanismo de transmisión y a la relación que tiene con los procesos neoplásicos del cérvix. El progreso notable en las diversas ramas del conocimiento como es la biología molecular, virología, inmunología y medicina clínica entre otras han aportado datos suficientes para tener un mejor conocimiento.

Datos epidemiológicos, revelan que la infección por el virus del papiloma humano son en extremo frecuentes y en la mayoría de los casos relativamente inoocos e insignificantes desde el punto de vista clínico cuando en realidad la infección por el virus del papiloma humano en el cérvix aunado a otros cofactores generan definitivamente lesiones neoplásicas e ahí la importancia e conocer los factores de riesgo para la presencia de esta infección.

Casi el 20%, de las muertes mundiales de mujeres por cáncer tienen relación por el virus del papiloma humano, es obvia la necesidad de un estudio amplio en grandes grupos para conocer la epidemiología y llegar a tener mejores perspectivas en el tratamiento de las lesiones relacionadas con el virus del papiloma humano.

No se han estudiado a fondo los factores de riesgo de infección por virus del papiloma humano genital, aparecen con mayor frecuencia verrugas genitales en personas sexualmente activas, en esta Institución el Ca Cu ocupa segundo lugar en frecuencia y ya que la infección por el virus del papiloma humano es uno de los principales cofactores para la presencia de Ca Cu. Consideramos necesario realizar este estudio, para identificar todos los factores de riesgo en nuestras mujeres, detectar los grupos de riesgo y tener una vigilancia estrecha.

## **OBJETIVO**

Identificar los factores de riesgo para la infección por el virus del papiloma humano, en mujeres derechohabientes del Hospital Central Norte de PEMEX.

## **HIPOTESIS.**

Comprobar que los principales factores de riesgo, para la infección del virus del papiloma humano, son inicio de vida sexual activa a edad temprana, múltiples parejas sexuales, parejas sexuales con verrugas genitales.

## **DISEÑO METODOLÓGICO:**

Se realizó un estudio de casos y controles realizado en el Hospital Central Norte Pemex en 60 pacientes que se consultaron en el servicio de Ginecología con Diagnóstico de Infección del virus del papiloma humano genital, realizado por citología y/o colposcopia, así como un grupo control de 60 pacientes sin infección por el virus del papiloma humano, realizado por cuestionarios en forma individual.

Se buscó información sobre las siguientes variables:

Edad.

Escolaridad

    Tabaquismo

    Tiempo de fumador

    Edad de inicio de vida sexual activa

Número de parejas sexuales

    Número de parejas sexuales en el último año

    Frecuencia de relaciones sexuales a la semana

    Tipo de relaciones sexuales

    Método anticonceptivo utilizado .

    Número de embarazos

        No.Abortos

No. partos

No. Cesáreas.

    Antecedente de infecciones vaginales

Tipo de microorganismo

Frecuencia de infecciones vulvovaginales al año

Empleo de pareja sexuales

Presencia de lesiones en genitales.

***Manejo estadístico***

se realizó con razón de momios y la chi cuadrada.

## RESULTADOS

Se estudiaron 60 mujeres con IVPH (Grupo I) y los controles 60 mujeres sin IVPH (Grupo II).

La edad en el grupo I tuvo una media de  $34.9 \pm 10.58$  años y el grupo II una media de  $34.18 \pm 9.86$ .

### ESCOLARIDAD.

**CUADRO 1 DISTRIBUCION POR ESCOLARIDAD.**

VARIABLES	CASOS	CONTROLES
ANALFABETAS	2	0
PRIMARIA	13	6
SECUNDARIA	36	21
MEDIO SUPERIOR	54	27
PROFESIONAL	10	5
POSTGRADO	4	3

En el grupo No. I, 38 mujeres practicaban tabaquismo con una media de  $2.7 \pm 4.0$ . En el grupo No. II, 24 mujeres practicaban tabaquismo con una media de  $2.0 \pm 4.2$ .

El inicio de vida sexual activa en el grupo I fue de  $19.4 \pm 3.7$  y en el grupo No. II una media de  $19.7 \pm 4.3$ .

En el cuadro No. II se describe el número de parejas y frecuencia de relaciones sexuales semanales.

**CUADRO 2 ANTECEDENTES SEXUALES**

VARIABLE	CASOS	CONTROLES
No. PAREJAS SEXUALES	$1.8 \pm 1.4$	$1.7 \pm 1.8$
No. RELACIONES SEXUALES	$3.1 \pm 1.8$	$2.5 \pm 1.7$

El 95 % de las mujeres tanto de casos como de controles en el último año han tenido pareja sexual fija.

**CUADRO 3 PRACTICAS SEXUALES**

VARIABLE	CASOS	CONTROLES
SEXO ORAL	33	29
SEXO ANAL	6	11

**CUADRO 4 DISTRIBUCION POR METODO ANTICONCEPTIVO**

TIPO	CASOS	CONTROLES
NINGUNO	13	15
ORALES	14	10
PARENTERALES	7	8
DIU	12	11
BARRERA	3	2
QUIRURGICO	11	13

**CUADRO 5 PARIDAD**

VARIABLE	CASOS	CONTROLES
ABORTOS	.65 ± .95	.87 ± 1.1
PARTOS	1.6 ± 1.3	1.7 ± 1.6
CESAREAS	.26 ± .51	.55 ± .90

El promedio de embarazos para el grupo I es de  $2.6 \pm 1.7$  para el grupo II el promedio es de  $2.9 \pm 1.9$ .

La frecuencia de infecciones vulvovaginales en el grupo I fue de  $1.3 \pm 1.4$ , y en el grupo II de  $1.2 \pm 1.4$ .

Las parejas sexuales de las mujeres estudiadas para el grupo I 35 son trabajadores de PEMEX y para el grupo II 25.

La presencia de lesiones en genitales externos en el grupo I ,10 refirieron algún tipo de lesión y en el grupo II solo 1.

## **DISCUSION**

De acuerdo a los datos obtenidos la edad promedio de ambos grupos fue de 34.6.

la literatura mundial refiere mayor frecuencia entre los 20 y 24 años para IVPH. En cuanto al antecedente de tabaquismo se encontró que existe 2.5 veces mayor riesgo en las mujeres que fuman que en las que no lo hacen, coincidiendo con lo reportado por los diferentes autores.

Se encontró que el inicio de la vida sexual activa en promedio para ambos grupos fue de  $19,4 \pm 3,7$  años. Según Laura Kouwskl (13) refiere mayor frecuencia de IVPH en mujeres con inicio de vida sexual activa antes de los 18 años.

La mayoría de las mujeres en estudio tiene un nivel escolar de educación media superior

El promedio del número de parejas sexuales para ambos casos fue de  $1,8 \pm 1,6$ . El 58% de todas las mujeres estudiadas tienen una pareja sexual, el 26,9 % dos parejas, y el 15,1 % tienen 3 o más. los resultados antes mencionados no coinciden con lo reportado en la literatura.

Se estudió el número de relaciones sexuales a la semana encontrando mayor frecuencia en las mujeres con IVPH lo que demuestra la acción física sobre la mucosa como un factor predisponente.

La practica de sexo anal en el grupo I fue de 10% y en el grupo II 18.6% con un riesgo estimado de 0.48. El sexo oral en el grupo I fue de 55% y en grupo II de 49.2. El uso de anticonceptivos no modifico el riesgo para IVPH, la literatura refiere mayor frecuencia de esta infección en las mujeres que utilizan anticonceptivos orales probablemente porque estas mujeres tienen mayor frecuencia de relaciones sexuales.

El promedio de embarazo en el grupo I fue de  $2.6 \pm 1.7$  y en el grupo II  $2.9 \pm 1.9$ , no se encontró diferencia entre las mujeres nulíparas y aquellas que han tenido al menos un embarazo. Menéndez Velázquez refiere mayor frecuencia de IVPH en mujeres multigestas.

La frecuencia de infecciones vulvovaginales no resultó significativo.

El riesgo de IVPH para las mujeres cuya pareja sexual presenta una lesión macroscópica en la región genital es 11.6 veces mayor.

En resumen los factores más importantemente relacionados con la IVPH en esta población en particular fueron: el tabaquismo, la frecuencia de relaciones sexuales, el antecedente de la pareja sexual con lesiones genitales y las prácticas sexuales no vaginales además de las mismas.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**BIBLIOGRAFIA:**

- Chia C. Pao, Shu-Min; Human papillomavirus and cervical carcinoma in China and Taiwan: The Lancet, 1993;342 (9); 937.
- cathy. W. Critchow, MS cols: Association of human Immunodeficiency virus and Anal human papillomavirus Infection among Homosexual men: Arch Intern Med, 1992; 152: 1673-1676.
- B.K. Armstrong, O.V. Allen B.A. Brennan cols: Time trends in prevalence of cervical cytological abnormality in women attending a sexually transmitted diseases clinic and their relationship to trends in sexual activity and specific infections. Br. J. Cancer 1986;54. 669-675.
- Gail E. Meekin. M. Sparrow, Rosemary. Martin Tobias. Prevalence of genital human papillomavirus infection in Wellington women. Genitourin Med. 1992;68:228-232.
- Richard reid. M.D., MITCHELL Greenberg, M.D. et.al. Sexually transmitted papilloma viral infections: Am J. Obstet gynecol. 198: January 212-222.
- P.D. Kell, S E Barton, F C Boag. Incorporating patients views in planning services for women sith HIV infection. 1992: march 1-4.
- Barrasso. De Brux.Croissant. Orth. High prevalence of Papillomavirus associated penile intrepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. The New England Journal of Medicine. 1987; Oct.8 916-922.
- Attila T.Lorincz.Richard reid. bennet J.et. al.Human Papillomavirus Infection of the Cervix:relative Risk Associations of 15 Common-anogenital types. Obstetrics Gynecology.1992:79 (3) 328-337.
- Ambros. R. MD. Kuman, MD.Curret Concepts in The Relationship of Human Papillomavirus Infection To the pathogenesis and Classification of Precancerous

- Squamous Lesions of The Sterine cervix, Seminars in Diagnostic Pathology. 1990;7 (3) 158-170.
- Villiers. Wagner.Schneider.Wesch. et. al.Human papillomavirus Infections in women with and without abnormal cervical cytology; The lancet.1987.26. 703-705.
- Tmayo Legorreta. Echaniz Aviles. Cruz Valdez et al.Infección por el virus del papiloma humano en mujeres con sinycitología cervical anormal. Ginecología y Obstetricia de México. 1993 61, 27-34.
- Menéndez velázquez J.González sánchez. Rodríguez de Santiago. Bailon Uriza Tratamiento de la infección cervical por el virus del papiloma humano (VPH) con ácido tricloroacético.Ginecología y Obstetricia de México.1993;61.48-51.
- Koutsky. A.L. Denise A. Galloway. King K. Holmes.Epidemiology of Genital human papillomavirus Infection.Epidemilogic Reviews. 1988;10: 122-163.
- Szela-E;bachicha.J;Miller,Wilson JD.Schistosomiasis and cervical cancer Ghana.Int.J. Gynaecol Obstet. 1993;42(2) 127-130.
- Bauer HM;Hildesheim A. Shiffman, Glass,Rush,ScottDR.determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk in Search.Portland Oregon Sex Transm Dis. 1993, 20 (5);274-8.
- Weeler. CM.Parmenter;Hunt WC;Becker TM;Greer. CE;Hildesheim;Determinants of genital human papillomavirus infection among cytologicallynormal women attend: ding the University of New Texicostudent health center; Sex Transm Ds. 1993, 20(5); 286-9.
- Kataja V;Syrjanen S ;Yliskoski;vayrynan;Sarikoski;Risk factors associated with cervical human papillomavirus infections:a case control study. AM J.Epidemiol. 1993 138 (9) 735-45.
- Bergman. Prevalence of human papillomavirus infections in men.comparison of the parthern of infected and unfeced women.J.reprod.med.1992 37(8) 710-712.

-Meekin GE; Sparrow MJ; Fenwicke; Tobias. Prevalence of genital papillomavirus infections in Wellington women. *Genitourin Med*; 1992; 88 (4) 228-232.

-Yliskoski, tervahauta; saarikoski S; Manty jarvi R; Syrjanen. Clinical course of cervical human papillomavirus lesions in relation to coexistent cervical infections; *Sex. Transm Dis*; 1992; 19(3) 137-139.

-Kemp EA; Hakenewerth; Laurent; Gravitt PE; Stoeker. Human papillomavirus prevalence in pregnancy. *Obstet Gynecol*; 1992 79(5) 849-856.

-Csango PA; Skuland J; Nilsen A; Stray Pedersen B; Jagars G. papillomavirus infection among abortion applicants and patients at a sexually transmitted disease clinic. *Sex transm Dis.*, 1992 12(2): 149-153