

11217

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEPARTAMENTO DE  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

147

HOSPITAL GENERAL

DR. GONZALO CASTAÑEDA GONZALEZ.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO.

“EL ACIDO RETINOIDE Y EL PRANOSINE COMO TRATAMIENTO EN LAS  
DISPLASIAS PRODUCIDAS POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN VULVA,  
VAGINA Y CERVIX. “

284436

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICO EN  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DR. ASAFAD SALAZAR HERNANDEZ

ASESOR:

DRA. LUZ MARIA RAMIREZ MORALES

DRA. MARIA DEL CARMEN LEON VISTRAIN

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2000.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

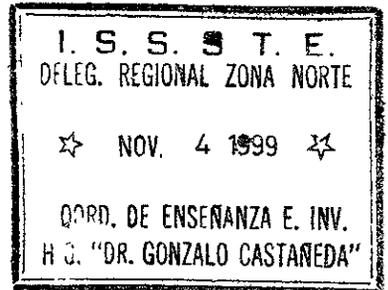
**AUTORIZACIONES.**

*Alfonso*  
**DR. ALFREDO ALANIZ SANCHEZ.**

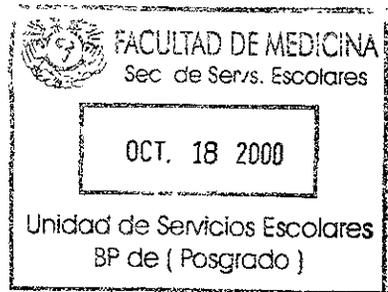
**PROFESOR TITULAR AL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

*Blanco*  
**DR. JOSE ENRIQUE GONZALEZ BLANCO.**

**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.**



**ASESOR:**



*Ramirez*  
**DRA. LUZ MARIA RAMIREZ MORALES**

*Leon*  
**DRA. MARIA DEL CARMEN LEON VISTRAIN**

**AGRADECIMIENTOS:**

**A**

**DAFNE, NAJLA Y MIRNA POR COMPARTIR MIS LOGROS, POR SU AMOR, POR  
DARME FUERZA PARA LOGRAR MIS SUEÑOS**

**A LAS DOCTORAS: MAGDALENA LUNA, LUZ MARIA RAMIREZ Y MARIA DEL CARMEN LEON  
VISTRAIN.**

## **INDICE**

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>2</b>
<b>DEFINICION DEL PROBLEMA</b>	<b>3</b>
<b>MARCO TEORICO</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>3</b>
a) Historia del ácido retinoico	
b) Historia del virus del papiloma humano	
c) Virus del papiloma humano	
d) Genoma del virus del papiloma humano	
<b>PRANOSINE</b>	<b>10</b>
<b>ACIDO RETINOICO</b>	<b>10</b>
<b>EXPRESION DE LA QUERATINA</b>	<b>11</b>
<b>RECEPTORES DE LOS RETINODES</b>	<b>14</b>
<b>MECANISMO DE ACCION DE LOS RETINOIDES</b>	<b>15</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>16</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>17</b>
<b>OBJETIVOS GENERALES</b>	<b>17</b>
<b>OBJETIVOS ESPECIFICOS</b>	<b>17</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>17</b>
<b>DEFINICION DE LOS SUJETOS DE OBSERVACION</b>	<b>18</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>19</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSION</b>	<b>19</b>

<b>CRITERIOS DE ELIMINACION</b>	<b>19</b>
<b>TAMAÑO DE LA MUESTRA</b>	<b>19</b>
<b>DEFINICION DEL PLAN, PROCEDIMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION</b>	<b>19</b>
<b>TIPO DE INVESTIGACION</b>	<b>19</b>
<b>CEDULA DE RECOPIACION DE DATOS</b>	<b>20</b>
<b>ASPECTOS ETICOS</b>	<b>21</b>
<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>21</b>
<b>RECURSOS HUMANOS</b>	<b>21</b>
<b>RECURSOS MATERIALES</b>	<b>21</b>
<b>PRESUPUESTO</b>	<b>21</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>25</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>27</b>
<b>GRAFICAS</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFIAS</b>	<b>34</b>

## RESUMEN.

Debido a la gran incidencia de la consulta por virus del papiloma humano (VPH) y a su relación con el carcinoma cervicouterino (CaCu), se han intentado múltiples tratamientos, con diversos resultados. El objetivo del estudio fue demostrar que el fenómeno de displasia vulvar, vaginal y cervical asociado al VPH puede ser reversible con tratamiento tópico y sistémico sin llegar al acto quirúrgico. Se estudiaron de junio de 1998 a septiembre de 1999; 26 pacientes con diagnóstico citológico, colposcópico e histológico de displasia asociado a VPH, fueron tratadas en el servicio de Colposcopia del Hospital General "Gonzalo Castañeda" con ácido retinoico y pranosine. La edad con mayor frecuencia de VPH fue de los 35 a 44 años de edad (38.6%), de los 26 casos siete (26.9%) respondieron al tratamiento, cinco tenían displasia leve, dos con displasia moderada, cuatro (15.3%) respondieron a la 10ª aplicación, dos (7.6%) a la 16ª y una (3.8%) a la 24ª. Después de la aplicación del ácido retinoico seis pacientes abandonaron el protocolo de estudio por presentar reacciones secundarias, como irritación local, dolor ardoroso de leve a moderado, aumento de las secreciones vaginales, otras no toleraron el medicamento. A las siete pacientes se les realizó citología exfoliativa y biopsia reportándose negativos.

Se concluye que el estudio no es representativo por el tamaño de la muestra, la biopsia fue el método de diagnóstico preciso en este estudio.

## SUMMARY.

Due to the great incidence of the consultation for virus of the human papiloma (VPH) and to their relationship with the CaCu, several trials has been attempted treatments,with diverse results.

The objective of this study is demonstrate that the phenomenon of vulvar displasia,vaginal and cervical associated with the VPH could be reversible with tratment topic and sistemic without arriving the surgical act.They were study from june of 1998 to september of 1999. 26 patients with citologic diagnosis, colposcopic and histologic findings of NIC associated with VPH have in the service of the Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar " with acid retinoic and pranosine. The age of higer incidence of VPH was (38.6%) the 35 to 44 years of age, of the 26 cases seven (26.9%) they responded to the treatment,five has light displasia, two with moderate displasia, four (15.3%) they responded to the 10<sup>a</sup> application two (7.6%) to the 16<sup>a</sup> and a (3.8%) to the 24<sup>a</sup>. After the application of the retinoic acid six patients abandoned the protocol of study because they present secondary reactions, like local irritation, pain burning of light to moderate, increase from the vaginal secretions, other patients they didn't tolerate the medication. Seven patients performed exfoliative citology and the biopsy was reported negative .We concluded that this study is not representative for the size of the sample, the biopsy was the method of cervain diagnosis in this study.

## **DEFINICION DEL PROBLEMA:**

*¿Un inmunorregulador y un inmunoestimulante pueden modificar la proliferación, el crecimiento y la diferenciación celular del epitelio de vulva, vagina y cervix cuando se encuentran alteradas por la infección del virus del papiloma humano y así destruirlo?*

## **MARCO TEORICO.**

### **INTRODUCCION:**

### **HISTORIA DEL ACIDO RETINOICO:**

El uso de los retinoides probablemente inicia hace 3 mil años en el antiguo Egipto donde se usó en el tratamiento de la ceguera endémica nocturna causada por una deficiencia en la alimentación. En 1865 se utiliza en la oftalmía brasileña que afectaba a los esclavos mal alimentados. En 1887 se utiliza en Rusia en los católicos ortodoxos que padecían la ceguera endémica nocturna. En 1909 se descubre la vitamina A en el extracto graso de la yema de huevo, factor esencial para la viabilidad del embrión. En 1913 Osborne y Mendel, Mc Colon y Davis, publican resultados de sus investigaciones acerca de la deficiencia nutricional que puede ser corregida con la adición de mantequilla, yema de huevo y aceite de bacalao. En 1919 Steembock encuentra la vitamina A en las hortalizas. En 1929 Euler y sus colaboradores y Moore en el mismo año hallan que el caroteno purificado es una fuente muy poderosa de Vitamina A. En 1931 Karrer y col. descubren su formula, tres años más tarde Frey y Schoch encuentran los efectos curativos sobre la enfermedad de la Psoriasis. En 1940 se postula que la vitamina A juega un papel importante en la patogénesis y tratamiento de varias enfermedades como la psoriasis, que comprende desordenes de la keratinización. En 1943 es utilizada para tratar el acné teniendo buenos resultados. En 1949 Frey y

## **DEFINICION DEL PROBLEMA:**

*¿Un inmunorregulador y un inmunoestimulante pueden modificar la proliferación, el crecimiento y la diferenciación celular del epitelio de vulva, vagina y cervix cuando se encuentran alteradas por la infección del virus del papiloma humano y así destruirlo?*

## **MARCO TEORICO.**

### **INTRODUCCION:**

### **HISTORIA DEL ACIDO RETINOICO:**

El uso de los retinoides probablemente inicia hace 3 mil años en el antiguo Egipto donde se usó en el tratamiento de la ceguera endémica nocturna causada por una deficiencia en la alimentación. En 1865 se utiliza en la oftalmía brasileña que afectaba a los esclavos mal alimentados. En 1887 se utiliza en Rusia en los católicos ortodoxos que padecían la ceguera endémica nocturna. En 1909 se descubre la vitamina A en el extracto graso de la yema de huevo, factor esencial para la viabilidad del embrión. En 1913 Osborne y Mendel, Mc Colon y Davis, publican resultados de sus investigaciones acerca de la deficiencia nutricional que puede ser corregida con la adición de mantequilla, yema de huevo y aceite de bacalao. En 1919 Steenbock encuentra la vitamina A en las hortalizas. En 1929 Euler y sus colaboradores y Moore en el mismo año hallan que el caroteno purificado es una fuente muy poderosa de Vitamina A. En 1931 Karrer y col. descubren su formula, tres años más tarde Frey y Schoch encuentran los efectos curativos sobre la enfermedad de la Psoriasis. En 1940 se postula que la vitamina A juega un papel importante en la patogénesis y tratamiento de varias enfermedades como la psoriasis, que comprende desordenes de la keratinización. En 1943 es utilizada para tratar el acné teniendo buenos resultados. En 1949 Frey y

Hoffmann la utilizan en la psoriasis y se descubren sus efectos tóxicos. En 1955 es utilizada terapéuticamente la Isotretinoína o Ácido Rectifico 13 cis. En 1962 Stuttgart demuestra que un derivado de la vitamina A (Acido retinoide trans) se puede usar como agente terapéutico en dermatología. Escarcha y Weinstein establecen la eficacia marcada del ácido retinoico en la Psoriasis. En 1968 se desarrolla "el proyecto retinoico", es usado terapéuticamente induciendo el síndrome de hipervitaminosis A. En 1972 se sintetiza la Etreinate en Europa. En 1973 son usadas en la práctica clínica. En 1976 comienza a comercializarse. En 1980 surge un nuevo grupo de compuestos llamados arotinoides. En 1982 entra a los mercados de Norteamérica.<sup>(op.c.)</sup>

## **HISTORIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO:**

Los condilomas acuminados ( término que deriva del griego "Kondylos" excrescencia carnosa, tumor, condiloma) es conocido desde los tiempos antiguos, descrito por los griegos; romanos y denominados vulgarmente "crestas de gallo". En el siglo XV son considerados como signos de sífilis. En el siglo XI se relacionó con el efecto irritante de la falta de higiene personal y de las secreciones vaginales. A fines del siglo XIX se describe la similitud histológica entre verrugas cutáneas y condilomas. En 1907 Ciuffo demostró la naturaleza viral de las verrugas cutáneas. Shope y Hurst (1933) aisló y caracterizó el virus del papiloma del conejo "cola de algodón" (CRPV). Rous y Beard en 1935, Rous y Kidd en 1938 y Rous y Friedewald (1944) realizaron la determinación de un carcinoma cutáneo en el conejo por la acción sinérgica entre el CRPV y carcinógenos químicos. Crawford, Klug y Finch en 1965 determinan la estructura y el peso molecular del Acido Desoxirribonucleico (ADN), del virus del papiloma humano de las verrugas

cutáneas. En 1969 Almeida y Col, Dunn y Ogilvie demuestran por medio del microscopio electrónico las partículas virales que son responsables de los condilomas genitales y de las verrugas comunes. Gissmann y Zur Hausen en 1976, Gissmann y Col. 1976, Orth y Col. 1977 verifican la pluralidad del virus del papiloma. Meisels y col. 1976, Puroola y Savia en 1977 demostraron la asociación entre el virus del papiloma humano y células coilocitósicas.<sup>(op.c)</sup>

En 1978 De la Torre y col. Laverty y col. demostraron en el microscopio electrónico las partículas virales del virus del papiloma humano en la infección subclínica y en la displasia del cervix. Law y Col. En 1979 realizan la introducción de la hibridación molecular en condiciones no controladas. Gissmann y Zur Hausen en 1980 realizan la caracterización del virus del papiloma 6 de un condiloma acuminado. Woodruff y col. en 1980 identifican inmunológicamente el antígeno del virus del papiloma. En 1981 De Villiers y col. inician la clonación del ADN del virus del papiloma humano 6 en bacterias. Gissmann y col. en 1982 realizan la caracterización del ADN del virus del papiloma humano 11 de un papiloma laríngeo. Zur Hausen en 1982, introducen el concepto de carcinoma genital como resultado de un sinergismo entre dos infecciones virales y un fenómeno desencadenante. En 1983 Duerst y identifican el ADN del virus del papiloma humano 16 en biopsias de carcinoma invasor del cuello uterino. En 1986 Boshart y col. , Beaundenon y col. caracterizan el virus del papiloma humano 31 y 33. En 1989 Zur Hausen identifican dos genes transformantes E6 y E7 en los carcinomas invasores del cuello uterino con virus del papiloma humano positivo. En 1989 Dyson y col. demuestran in vitro el gen E7 en los virus del papiloma humano de alto riesgo, liga y degrada la P53. En 1990 Riov y Col. demuestran la existencia de 2 tipos de carcinoma invasores del cuello uterino, uno 16/18 positivo y otro 16/18 negativo. En 1991 Scheffner y col.

demuestran la mutación somática de la p53 y RB en la línea celular inmortalizadas del carcinoma cervical, virus del papiloma humano ADN neg. En 1992 Crook y Col. demuestran la mutación somática de la p53 en el carcinoma cervical, virus del papiloma ADN 16/18 negativa.<sup>(op.c)</sup>

## **VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

Actualmente se han encontrado aproximadamente 80 tipos de virus del papiloma humano los cuales se clasifican en: alto riesgo, de riesgo intermedio y de bajo riesgo, están formados por una estructura icosaédrica sin envoltura, miden aprox. 54 micras de diámetro, con un peso molecular de  $5,2 \times 10^6$ . La cápside viral está compuesta por 72 subunidades (capsómeras). La capa externa de la partícula está formada por dos péptidos diferentes codificados en los genes tardíos L1 y L2. La información genética del virus se encuentra en forma de un círculo de ADN, de doble hebra de aprox. 8,000 nucleótidos, este ADN se encuentra enrollado y empaquetado dentro y alrededor de las proteínas del núcleo celular denominadas histonas y los péptidos vinculadas en una estructura que simula la cromatina nuclear.<sup>(5)</sup>

### **Genoma:**

#### **Se divide en tres regiones:**

- 1.-Región reguladora, contiene secuencias de control para la replicación y expresión genética del virus del papiloma humano.
- 2.- Región genética viral temprana: Contiene los genes virales tempranos E1 y E2 que participan en la replicación y el control de la transcripción, la E6 y E7 se encargan de codificar dos polipéptidos pequeños que representa a las proteínas de transformación viral (inmortalización), impiden el funcionamiento de los productos del gen supresor

tumoral celular. El gen E7 forma complejos con el producto del gen retinoblastoma, RB(p105) y proteínas vinculadas p 107 y p130. La E6 interactúa con la p53, modificando los patrones de crecimiento de las células infectadas y actúan impidiendo el control de la transcripción y retrasando el ciclo celular, para su reparación completa del ADN dañado mutado como en el caso de la infección del virus del papiloma humano, se inactiva y se detiene en la etapa S del ciclo celular. La E5 modula la división celular, desde la membrana celular. La E4 actúa en paralelo con los genes tardíos, también desestabiliza las redes de filamento intermedio (citoqueratina) en las porciones superiores del epitelio plano de la piel y así facilita la liberación de virones.

3.-La Región tardía está constituida por los genes virales L1 y L2 que codifican proteínas de la cápside viral, la transcripción genética está vinculada al programa de diferenciación de las células, ocurriendo una gran síntesis y expresión del ADN viral en los genes L1 y L2.<sup>(5)</sup>

En los últimos años se ha incrementado la incidencia de la enfermedad producida por el virus del papiloma humano, desencadenada por factores biológicos, psicológicos, promiscuidad, inicio de la vida sexual activa a edad temprana, fómites, periparto y autoinoculación del virus.<sup>(31,33)</sup>

La infección genital por el virus del papiloma se origina por la penetración del virus a través de pequeños desgarros en el acto sexual, los virus invaden el núcleo de las células basales, lo que produce la proliferación anormal, se diferencian, maduran y emigran a la superficie la cual se queratinizan en el transcurso del desplazamiento, teniendo lugar la replicación del ADN vírico, la síntesis de proteínas estructurales y la posible producción de alteraciones celulares específicas, siendo el sitio ideal del virus del papiloma las células basales.

En la estructura del citoesqueleto del epitelio cervical, vaginal y vulvar se han encontrado 20 tipos de queratina en forma normal, de los más importantes se tienen en el epitelio simple: 1, 2 y 10, escamoso con hiperproliferación 6,7,8,11,16,18,19,20, y en las células de reserva y epitelio metaplásico: 5,6,14,15,17, esta queratina se pueden encontrar aumentada en los epitelios alterados por la infección producida por el virus del papiloma humano y en las diferentes etapas de displasia.<sup>(3)</sup>

La correlación entre la expresión de la queratina simple y la presencia del virus del papiloma humano produce colapso de la red de queratina en los queratinocitos humanos y en las proteínas tardías <sup>(3)</sup>. Así como la queratina K1 y la transglutaminasa tipo 1 aumentan en las lesiones premalignas tempranas y disminuyen en las lesiones displásicas producidas por el virus del papiloma humano <sup>(13)</sup>. Los receptores del ácido retinoico X forman elementos de respuesta que activan la transposición de los genes que responden a los retinoides, inhibiendo la proliferación de las células. Los receptores C inhiben el crecimiento de las células y activan el gen ligado 3' al receptor del ácido retinoico que aumenta la capacidad de regresión completa de la displasia de la vulva, vagina y cervix <sup>(19)</sup>.

Los retinoides pertenecen a una familia de compuestos que tienden a demostrar que al ser utilizados tópicamente logran desaparecer la displasia producida por el virus del papiloma humano en vulva, vagina y cervix. En los queratinocitos humanos los retinoides disminuyen la expresión de la inmortalización de los genes E6 y E7 del genoma.<sup>(6,8,9)</sup> suprimen la diferenciación de las células epiteliales invierten las lesiones,<sup>(10)</sup> tienen las propiedades antiproliferativas, antineoplásicas, reguladores de la diferenciación, del crecimiento e inmunomoduladores de las células sus acciones por los receptores X <sup>(11,13)</sup> han demostrado buenos resultados en el tratamiento de las infecciones relacionadas con

el virus del papiloma humano.<sup>(18)</sup> El ácido retinoico forma dos o tres capas de células parecidas al epitelio simple después de la aplicación e inhibe el crecimiento del virus del papiloma humano, al igual que disminuye la expresión de los genes E2, E5, E6 y E7,<sup>(9)</sup> suprime el ácido ribonucleico (ARN mensajero) que codifica a la citoqueratina K5, pero la citoqueratina K19 se encuentra elevada, los queratinocitos inmortalizados responden a la supresión, regularización y diferenciación,<sup>(16)</sup> al igual que con la aplicación tópica de los retinoides impidiendo la diferenciación de la citoqueratina de las células inmortalizadas por el ADN del virus del papiloma humano, debido a que transforma a las células y queratinocitos a su estado normal y en las capas superficiales reduce uniformemente la expresión de la E7. El mecanismo que se utiliza es la vía de traducción de señales del factor de crecimiento epidérmico, previniendo las lesiones displásias leves y moderadas del cérvix, produciendo regresión del epitelio dañado evitando que estas lesiones progresen a severas.<sup>(20)</sup> Los retinoides actúan como agentes quimiopreventivos y han demostrado ser inhibidores del carcinoma,<sup>(4)</sup> inhiben la síntesis de ADN.<sup>(15)</sup> Las células infectadas por virus del papiloma humano exhiben pobre diferenciación produciendo alteraciones en el crecimiento celular,<sup>(17)</sup> estas puede ser tratadas con los ácidos retinoides sin alterar sus funciones de las células normales,<sup>(16)</sup> modulando sus mecanismos, reduciendo la actividad de la discarboxilasa ornitina e induce la síntesis 2'5' oligoadenilato.<sup>(14)</sup>

## **PRANOSINE:**

El pranosine (metisorpinol) tiene acción antiviral, bloquea cualquier información genética de la célula afectada interfiriendo en el ciclo biogénico del virus, impidiendo su replicación viral, incrementando la respuesta inmune natural en contra de los antígenos virales infectantes, estimula la actividad de los macrófagos, linfocitos B y T linfocinas.<sup>(8)</sup>

## **ACIDO RETINOICO.**

El ácido retinoico está constituido por un grupo cíclico inicial, una cadena lateral, poliene y un grupo polar terminal.<sup>(1,2)</sup>

Los ácidos retinoides están constituidos por tres generaciones. La bioactividad, el transporte en el plasma, la distribución en los tejidos de varios retinoides son determinados por sus propiedades fisicoquímicas, algunos son extremadamente liposolubles, otros son relativamente hidrosolubles. Hay tres compuestos naturales que poseen una actividad similar a la vitamina A. 1.- Retinol es el original de vitamina A. 2.- Retinal es necesaria para la función visual. 3.- Ácido retinoico, está implicado en el mantenimiento de la diferenciación epitelial. Son sintetizados, modificando sus tres estructuras de su unidad, el grupo cíclico inicial, la cadena lateral poliene y el grupo polar terminal. La primera generación de retinoides, incluidos todos los metabolitos naturales de la vitamina A. All-trans ácido retinoico (tretinoína). Los compuestos resultan de modificaciones químicas en su grupo terminal polar y poliene, como cadena lateral. Ejemplo 13 -cis-ácido retinoico (la isotretinoína) es uno de la primera generación de retinoides, tiene escasa afinidad para el tejido graso. La segunda generación se obtiene por remplazo del grupo terminal polar de la vitamina A varios grupos. Los compuestos más interesantes son los retinoides aromáticos, poseen un anillo aromático en la

## **PRANOSINE:**

El pranosine (metisorpinol) tiene acción antiviral, bloquea cualquier información genética de la célula afectada interfiriendo en el ciclo biogénico del virus, impidiendo su replicación viral, incrementando la respuesta inmune natural en contra de los antígenos virales infectantes, estimula la actividad de los macrófagos, linfocitos B y T linfoquinas.<sup>(8)</sup>

## **ACIDO RETINOICO.**

El ácido retinoico está constituido por un grupo cíclico inicial, una cadena lateral, poliene y un grupo polar terminal.<sup>(1,2)</sup>

Los ácidos retinoides están constituidos por tres generaciones. La bioactividad, el transporte en el plasma, la distribución en los tejidos de varios retinoides son determinados por sus propiedades fisicoquímicas, algunos son extremadamente liposolubles, otros son relativamente hidrosolubles. Hay tres compuestos naturales que poseen una actividad similar a la vitamina A. 1.- Retinol es el original de vitamina A. 2.- Retinal es necesaria para la función visual. 3.- Ácido retinoico, está implicado en el mantenimiento de la diferenciación epitelial. Son sintetizados, modificando sus tres estructuras de su unidad, el grupo cíclico inicial, la cadena lateral poliene y el grupo polar terminal. La primera generación de retinoides, incluidos todos los metabolitos naturales de la vitamina A. All-trans ácido retinoico (tretinoína). Los compuestos resultan de modificaciones químicas en su grupo terminal polar y poliene, como cadena lateral. Ejemplo 13 -cis-ácido retinoico (la isotretinoína) es uno de la primera generación de retinoides, tiene escasa afinidad para el tejido graso. La segunda generación se obtiene por remplazo del grupo terminal polar de la vitamina A varios grupos. Los compuestos más interesantes son los retinoides aromáticos, poseen un anillo aromático en la

posición específica del anillo ejemplo, etretinate, que demostrado su afinidad a ambos tejidos, graso y adrenal. La etretina es el metabolito de ácido libre de etretinate. La tercera generación de retinoides se modifica en la cadena lateral de poliene, son conocidos como ácido retinoides poliaromaticos (Arotinoides etil, ester-arotinoide) todavía se encuentran con muchas limitaciones es extremadamente potente, tiene dificultades para su evaluación farmacologica.<sup>(1,2,28)</sup>

### **EXPRESION DE QUERATINA.**

La expresión de la queratina en el epitelio que recubre el cérvix normal.

Se ha demostrado que el epitelio ectocervical no queratinizante contiene queratina tipo I (13,14,15,19) y tipo II (1,4,5,6) con expresión algo variable también queratina 2,8,10,11,16 y 17.

El epitelio ectocervical tiene un patrón de distribución de queratina específica con muy poca variación. Las queratinas 4,13 características del epitelio no queratinizante, son expresadas en los comportamientos de las células suprabasales. Se encontraron queratina 5,14,y15 en las células basales y algunas veces en las capas parabasal y intermedias del ectocervix. La queratina característica de la queratinización (1y10) encontrada abundantemente en la epidermis, fue localizada en el epitelio ectocervical no queratinizante, sólo en células incidentales de las capas de células intermedias y superficiales. La queratina 6 y 16 se consideran que están asociadas con el epitelio hiperproliferativo, que demostraron un patrón de expresión más bien sorprendente la queratina 6 fue detectada frecuentemente en las capas celulares parabasales, intermedia y superficial, indicando así una expresión relacionada a la diferenciación y a la hiperproliferación. La queratina 16 fue encontrada con frecuencia en la capa epitelial

posición específica del anillo ejemplo, etretinate, que demostrado su afinidad a ambos tejidos, graso y adrenal. La etretina es el metabolito de ácido libre de etretinate. La tercera generación de retinoides se modifica en la cadena lateral de poliene, son conocidos como ácido retinoides poliaromaticos (Arotinoides etil, ester-arotinoide) todavía se encuentran con muchas limitaciones es extremadamente potente, tiene dificultades para su evaluación farmacológica.<sup>(1,2,28)</sup>

### **EXPRESION DE QUERATINA.**

La expresión de la queratina en el epitelio que recubre el cérvix normal.

Se ha demostrado que el epitelio ectocervical no queratinizante contiene queratina tipo I (13,14,15,19) y tipo II (1,4,5,6) con expresión algo variable también queratina 2,8,10,11,16 y 17.

El epitelio ectocervical tiene un patrón de distribución de queratina específica con muy poca variación. Las queratinas 4,13 características del epitelio no queratinizante, son expresadas en los comportamientos de las células suprabasales. Se encontraron queratina 5,14,y15 en las células basales y algunas veces en las capas parabasal y intermedias del ectocervix. La queratina característica de la queratinización (1y10) encontrada abundantemente en la epidermis, fue localizada en el epitelio ectocervical no queratinizante, sólo en células incidentales de las capas de células intermedias y superficiales. La queratina 6 y 16 se consideran que están asociadas con el epitelio hiperproliferativo, que demostraron un patrón de expresión más bien sorprendente la queratina 6 fue detectada frecuentemente en las capas celulares parabasales, intermedia y superficial, indicando así una expresión relacionada a la diferenciación y a la hiperproliferación. La queratina 16 fue encontrada con frecuencia en la capa epitelial

suprayacente la cual está en una etapa final de diferenciación. La queratina del epitelio simple fue encontrada en el epitelio ectocervical, la queratina 19 siempre estuvo presente en la capa de células basales. La células columnares que cubren el canal endocervical expresaba las queratinas simples 7,8,18,19, también se encontró expresión de queratina 4,15,16, en células columnares normales. La coexpresión queratina 20 puede indicar metaplasia de las células columnares endocervicales antes de que comience a ser morfológicamente evidente. La queratina 5,6,14,15,17, es encontrada esporádicamente en células columnares, células de reserva y epitelio metaplásico. El complejo patrón de expresión queratina de las células de reserva progenitoras proporciona apoyo para la capacidad de diferenciación multidireccional de estas células en células columnares así como también en epitelio metaplásico escamoso. Se ha demostrado que las células de reserva contienen las queratinas simples 7,8,18,19, todas se encuentran en las células columnares endocervicales maduras. La queratina 14,15,16, se encuentra en las células de reserva y en algunas ocasiones 5,6. La expresión 17 disminuye conforme madura el epitelio metaplásico inmaduro, cuando las células de reserva proliferan y se transforman en epitelio metaplásico escamoso, las queratinas encontradas en el epitelio simple deja de ser expresadas, se inicia la síntesis de queratina característica del epitelio no queratinizante como la queratina 4 y 13. <sup>(3)</sup>

Se cree que más del 90 % de las lesiones cervicales displásicas surgen desde la zona de transformación entre el epitelio ecto y endocervical, sin embargo, si el estímulo que induce la proliferación también bloquea la diferenciación de las células de reserva en una lesión madura, puede proliferar en un epitelio metaplásico escamoso inmaduro atípico. Estudios tempranos de expresión de queratina las lesiones NIC I, II y III mostraron que los tipos 8,17 y 18 fueron de naturaleza progresiva, las queratinas 6 y 16, relacionadas a

hiperproliferación mostraron un elevado nivel de expresión con creciente atipia de la lesión. La investigación debe tratar la correlación entre la expresión de queratina simple y la presencia de papiloma virus humano (HPV), el cual también es un factor pronóstico. Resultados previos han mostrado un colapso de la red de queratina en queratinocitos humanos en la presencia de proteínas tardías.<sup>(3)</sup>

La expresión de queratina, en componente citoesquelético principal y marcador de la diferenciación en los queratinocitos, es modulada por los retinoides, aumentaron la producción de la queratina 7,8,17 y 19, mientras que disminuían la expresión de queratina 5,14, y 16.<sup>(3)</sup>

El ácido retinoide disminuye el crecimiento celular en 65% y el nivel de RNA mensajero que codifica citoqueratina K5, un marcador bioquímico de acción retinoide.<sup>(16)</sup> La expresión de algunos marcadores de diferenciación escamosa tales como la queratina transglutaminasa tipo I y la K1 pueden aumentar en lesiones premalignas tempranas y disminuir en lesiones displásicas severas.<sup>(13)</sup> Al aplicar el ácido retinoide suprime la transglutaminasa tipo I, queratina K1 e involucra a las proteínas, así como también a nivel del ARN mensajero. Es importante notar que una de las funciones de la vitamina A es mantener la apropiada diferenciación epitelial.<sup>(13,26,27)</sup>

## RECEPTORES DE LOS RETINOIDES.

La vitamina A y algunos de sus análogos (retinoides) son moduladores establecidos de la proliferación y diferenciación celular, ambos retinoides suprimen la carcinogenesis en los tejidos epiteliales. Existen receptores retinoides nucleares, receptores ácido retinoide s (RARs) y receptores de retinoide Xs (RxRs) para medir los efectos sobre la expresión genética, alterar el crecimiento y diferenciación de células infectadas por el virus del papiloma humano. Estos receptores difieren en su secuencia y en sus propiedades de enlace. Los retinoides modulan las funciones en las células normales y infectadas, reducen la actividad de descarboxilasa ornitina estimula la sintetasa 2'-5' oligoadenilato.<sup>(22)</sup> La acción de los retinoides es mediada por ambos receptores (alfa, beta y landa).<sup>(19)</sup> Los RARs y RXRa forman heterodímeros antes de unirse a secuencias de ADN específicas llamadas RAREs que son caracterizadas por DRs de (A/G) GGTC A separadas por dos o cinco nucleótidos (DR2 y DR5) Los RxRs también pueden formar hemodímeros unen y activan a RXREs que contienen DR1. La existencia de RARE Y RXRE, es distinta en promotores de genes, indica que las heterodímeros RXR-RAR y los hemodímeros RXR-RXA pueden mediar dos vías de respuesta hacia retinoides. La proteínas de enlace de ácido retinoico y receptores de ácido retinoico nuclear, las proteínas de enlace del ácido retinoide celular han sido implicadas en la acción de los retinoides. Las proteínas de enlace de ácido retinoico celular pueden secuestrar en el citoplasma y aumentar su catabolismo, con la consecuencia de disminuir la respuesta celular hacia retinoides.<sup>(13,23)</sup>

## **MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS RETINOIDES.**

No se comprende el mecanismo por el cual los retinoides modulan la diferenciación y crecimiento de las células malignas, o suprimen la conversión de lesiones premalignas hacia malignas. Con la aplicación del ácido retinoico se inhibe la expresión E2, E5 y E6 y E7 y el ARN mensajero.

Los queratinocitos humanos inmortalizados por la infección del virus del papiloma humano son más sensibles al ácido retinoico ya que modulan la expresión genética.<sup>(4,29,30,31)</sup>

Tienen el papel esencial para la integración de las células epiteliales, mantienen el crecimiento, tienen un efecto estabilizante sobre varias membranas, actúa regulando la permeabilidad membranosa, pueden intervenir en la formación de micelas.

Actúa como factor en varias reacciones bioquímicas, como la síntesis de mucopolisacáridos, la activación de sulfatos, la deshidrogenación, síntesis de colesterol, la destilación microcósmica hepática y la deshidroxilación de drogas. La vitamina A desempeña un papel principal en la inducción y el control de la diferenciación epitelial en los epitelios que secretan moco o que se queratinizan. Se necesita retinol para la formación de un glucopéptido específico que contiene fucosa; la vitamina se condensa con monosa para la formar un glucolípido intermedio. En presencia de retinol, las células epiteliales basales son estimuladas para producir moco, la inhibición de la queratinización, aumento de las células calciformes, por la falta de la vitamina A las células se atrofian y hay proliferación de las células basales, las células nuevas por su continua proliferación, socavan el epitelio original y lo sustituyen por epitelio estratificado queratinizante.<sup>(1)</sup>

## **JUSTIFICACION:**

La infección genital por virus del papiloma humano es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente, su mayor incidencia se encuentra en la población sexualmente activa en la segunda o tercera década de la vida y en individuos dados a la promiscuidad sexual.<sup>(31,33)</sup> El virus se encuentra implicado como cofactor en la génesis del carcinoma del tracto genital inferior femenino, donde es causante del condiloma venéreo.<sup>(25)</sup> Se han usado múltiples tratamientos con resultados inefectivos. En este estudio se busca otra opción terapéutica tópica y sistémica en ausencia de otros ya usados (crioterapia, effudix, electrofulguración, interferon, podófilina, etc) fuera del mercado, sin tener que utilizar el procedimiento quirúrgico.

## **HIPOTESIS:**

El Acido Retinoico como inmunorregulador y Pranosine como inmunoestimulante modifican la diferenciación y el crecimiento celular en procesos de etiología viral.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Demostrar que el fenómeno de displasia vulvar, vaginal y cervical, asociado a infección por virus del papiloma humano, puede ser reversible con tratamiento tópico y sistémico sin llegar al acto quirúrgico.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Demostrar por estudio comparativo que el ácido retinoico como inmunorregulador y pranosine como inmunoestimulante pueden modificar el crecimiento y diferenciación epitelial cuando esta afectado por infección viral del tipo papiloma virus.

## **MATERIAL Y METODOS:**

El estudio se realizó en la Clínica de colposcopia del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar" del ISSSTE. En la Ciudad de México del 1 junio de 1998 al 30 de septiembre de 1999, en 26 pacientes que fueron enviadas de su clínica familiar con el diagnóstico de infección del virus del papiloma humano (VPH) y displasia leve, moderada y severa en vulva, vagina y cervix, se corrobora diagnóstico con citología exfoliativa, se realiza colposcopia y se toma biopsia dirigida.

Se coloca a la paciente en posición ginecológica se realiza especuloscopia, sin limpieza cervical, se toma la muestra endocervical mediante cepillado, rotando 360 grados, en 2 a 3 ocasiones, se coloca la muestra en un portaobjetos, se fija con spray, dejándose secar

**HIPOTESIS:**

El Acido Retinoico como inmunorregulador y Pranosine como inmunoestimulante modifican la diferenciación y el crecimiento celular en procesos de etiología viral.

**OBJETIVO GENERAL:**

Demostrar que el fenómeno de displasia vulvar, vaginal y cervical, asociado a infección por virus del papiloma humano, puede ser reversible con tratamiento tópico y sistémico sin llegar al acto quirúrgico.

**OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Demostrar por estudio comparativo que el ácido retinoico como inmunorregulador y pranosine como inmunoestimulante pueden modificar el crecimiento y diferenciación epitelial cuando esta afectado por infección viral del tipo papiloma virus.

**MATERIAL Y METODOS:**

El estudio se realizó en la Clinica de colposcopia del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar" del ISSSTE. En la Ciudad de México del 1 junio de 1998 al 30 de septiembre de 1999, en 26 pacientes que fueron enviadas de su clinica familiar con el diagnóstico de infección del virus del papiloma humano (VPH) y displasia leve, moderada y severa en vulva, vagina y cervix, se corrobora diagnóstico con citología exfoliativa, se realiza colposcopia y se toma biopsia dirigida.

Se coloca a la paciente en posición ginecológica se realiza especuloscopia, sin limpieza cervical, se toma la muestra endocervical mediante cepillado, rotando 360 grados en 2 a 3 ocasiones, se coloca la muestra en un portaobjetos, se fija con spray, dejándose secar

## **HIPOTESIS:**

El Acido Retinoico como inmunorregulador y Pranosine como inmunoestimulante modifican la diferenciación y el crecimiento celular en procesos de etiología viral.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Demostrar que el fenómeno de displasia vulvar, vaginal y cervical, asociado a infección por virus del papiloma humano, puede ser reversible con tratamiento tópico y sistémico sin llegar al acto quirúrgico.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Demostrar por estudio comparativo que el ácido retinoico como inmunorregulador y pranosine como inmunoestimulante pueden modificar el crecimiento y diferenciación epitelial cuando esta afectado por infección viral del tipo papiloma virus.

## **MATERIAL Y METODOS:**

El estudio se realizó en la Clínica de colposcopia del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar" del ISSSTE. En la Ciudad de México del 1 junio de 1998 al 30 de septiembre de 1999, en 26 pacientes que fueron enviadas de su clínica familiar con el diagnóstico de infección del virus del papiloma humano (VPH) y displasia leve, moderada y severa en vulva, vagina y cervix, se corrobora diagnóstico con citología exfoliativa, se realiza colposcopia y se toma biopsia dirigida.

Se coloca a la paciente en posición ginecológica se realiza especuioscopia, sin limpieza cervical, se toma la muestra endocervical mediante cepillado, rotando 360 grados en 2 a 3 ocasiones, se coloca la muestra en un portaobjetos, se fija con spray, dejándose secar

## **HIPOTESIS:**

El Acido Retinoico como inmunorregulador y Pranosine como inmunoestimulante modifican la diferenciación y el crecimiento celular en procesos de etiología viral.

## **OBJETIVO GENERAL:**

Demostrar que el fenómeno de displasia vulvar, vaginal y cervical, asociado a infección por virus del papiloma humano, puede ser reversible con tratamiento tópico y sistémico sin llegar al acto quirúrgico.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

Demostrar por estudio comparativo que el ácido retinoico como inmunorregulador y pranosine como inmunoestimulante pueden modificar el crecimiento y diferenciación epitelial cuando esta afectado por infección viral del tipo papiloma virus.

## **MATERIAL Y METODOS:**

El estudio se realizó en la Clínica de colposcopia del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar" del ISSSTE. En la Ciudad de México del 1 junio de 1998 al 30 de septiembre de 1999, en 26 pacientes que fueron enviadas de su clinica familiar con el diagnóstico de infección del virus del papiloma humano (VPH) y displasia leve, moderada y severa en vulva, vagina y cervix, se corrobora diagnóstico con citología exfoliativa, se realiza colposcopia y se toma biopsia dirigida.

Se coloca a la paciente en posición ginecológica se realiza especuioscopia, sin limpieza cervical, se toma la muestra endocervical mediante cepillado, rotando 360 grados en 2 a 3 ocasiones, se coloca la muestra en un portaobjetos, se fija con spray, dejándose secar

a la intemperie, posteriormente se procesan con técnica de tinción de papanicolau en el servicio de patología donde se interpretan.

Antes de la aplicación del ácido retinoico, se realizó colposcopia, se utilizó ácido acético al 3% por tres minutos y posteriormente aplicación de solución de lugol en vulva, vagina y cervix, se delimitan las lesiones y se toma biopsia dirigida, la cual se almacena en formol y se envía al servicio de patología para ser procesada e interpretada.

Se realiza aplicación tópica de ácido retinoico (Retin-A solución al 0.05%) una vez por semana, dosis respuesta, se inicia tratamiento con pranosine tabletas de 500 miligramos cada 8 horas por tres meses (inmunoestimulante y antiviral).

Después de terminado el tratamiento se les realizó nuevo papanicolau, colposcopia y se tomó biopsia dirigida, si estos estudios resultaban negativos, se repitan los estudios a los 3 y 6 meses, si continuaban negativos las pacientes se daban de alta del servicio de colposcopia.

#### **DEFINICION DE LOS SUJETOS DE OBSERVACION:**

Mujeres en etapa reproductiva con vida sexual activa, con fenómenos de displasia y virus del papiloma humano, demostrable por papanicolau y biopsia.

a la intemperie, posteriormente se procesan con técnica de tinción de papanicolau en el servicio de patología donde se interpretan.

Antes de la aplicación del ácido retinoico, se realizó colposcopia, se utilizó ácido acético al 3% por tres minutos y posteriormente aplicación de solución de lugol en vulva, vagina y cervix, se delimitan las lesiones y se toma biopsia dirigida, la cual se almacena en formol y se envía al servicio de patología para ser procesada e interpretada.

Se realiza aplicación tópica de ácido retinoico (Retin-A solución al 0.05%) una vez por semana, dosis respuesta, se inicia tratamiento con pranosine tabletas de 500 miligramos cada 8 horas por tres meses (inmunoestimulante y antiviral).

Después de terminado el tratamiento se les realizó nuevo papanicolau, colposcopia y se tomó biopsia dirigida, si estos estudios resultaban negativos, se repitan los estudios a los 3 y 6 meses, si continuaban negativos las pacientes se daban de alta del servicio de colposcopia.

#### **DEFINICION DE LOS SUJETOS DE OBSERVACION:**

Mujeres en etapa reproductiva con vida sexual activa, con fenómenos de displasia y virus del papiloma humano, demostrable por papanicolau y biopsia.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

Toda paciente del servicio de Ginecología del Hospital General "Gonzalo Castañeda" con el diagnóstico de displasia y virus del papiloma humano.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Mujeres embarazadas, mujeres que porten dispositivo intrauterino y diagnóstico de displasia, postmenopausia secundaria a hipostrogenismo más displasia, padecimientos hepáticos y trastornos del ácido úrico, pacientes menores de 15 años y mayores de 70 años de edad.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION:**

Mujeres que desean embarazo, que se embaracen durante el estudio y que deseen salir del estudio por complicaciones.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Mujeres con diagnóstico displasia y virus del papiloma humano, captadas de en la consulta de Colposcopia del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar".

### **DEFINICION DEL PLAN, PROCEDIMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION.**

Se realizan porcentajes y media de la información.

### **TIPO DE INVESTIGACION:**

Transversal, prospectiva.

**CRITERIOS DE INCLUSION:**

Toda paciente del servicio de Ginecología del Hospital General “Gonzalo Castañeda” con el diagnóstico de displasia y virus del papiloma humano.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Mujeres embarazadas, mujeres que porten dispositivo intrauterino y diagnóstico de displasia, postmenopausia secundaria a hipoestrogenismo más displasia, padecimientos hepáticos y trastornos del ácido úrico, pacientes menores de 15 años y mayores de 70 años de edad.

**CRITERIOS DE ELIMINACION:**

Mujeres que desean embarazo, que se embaracen durante el estudio y que deseen salir del estudio por complicaciones.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Mujeres con diagnóstico displasia y virus del papiloma humano, captadas de en la consulta de Colposcopia del Hospital General “Gonzalo Castañeda Escobar”.

**DEFINICION DEL PLAN, PROCEDIMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION.**

Se realizan porcentajes y media de la información.

**TIPO DE INVESTIGACION:**

Transversal, prospectiva.

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

Toda paciente del servicio de Ginecología del Hospital General "Gonzalo Castañeda" con el diagnóstico de displasia y virus del papiloma humano.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Mujeres embarazadas, mujeres que porten dispositivo intrauterino y diagnóstico de displasia, postmenopausia secundaria a hipoestrogenismo más displasia, padecimientos hepáticos y trastornos del ácido úrico, pacientes menores de 15 años y mayores de 70 años de edad.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION:**

Mujeres que desean embarazo, que se embaracen durante el estudio y que deseen salir del estudio por complicaciones.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Mujeres con diagnóstico displasia y virus del papiloma humano, captadas de en la consulta de Colposcopia del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar".

### **DEFINICION DEL PLAN, PROCEDIMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION.**

Se realizan porcentajes y media de la información.

### **TIPO DE INVESTIGACION:**

Transversal, prospectiva.

**CRITERIOS DE INCLUSION:**

Toda paciente del servicio de Ginecología del Hospital General "Gonzalo Castañeda" con el diagnóstico de displasia y virus del papiloma humano.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

Mujeres embarazadas, mujeres que porten dispositivo intrauterino y diagnóstico de displasia, postmenopausia secundaria a hipoestrogenismo más displasia, padecimientos hepáticos y trastornos del ácido úrico, pacientes menores de 15 años y mayores de 70 años de edad.

**CRITERIOS DE ELIMINACION:**

Mujeres que desean embarazo, que se embaracen durante el estudio y que deseen salir del estudio por complicaciones.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Mujeres con diagnóstico displasia y virus del papiloma humano, captadas de en la consulta de Colposcopia del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar".

**DEFINICION DEL PLAN, PROCEDIMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION.**

Se realizan porcentajes y media de la información.

**TIPO DE INVESTIGACION:**

Transversal, prospectiva.

**CEDULA DE RECOPIACION DE DATOS:**

Nombre:	Edad:	
No.de expediente.	Sexo:	Estado civil:
Antecedentes ginecológicos:		
Menarca.....	Ritmo menstrual.....	Inicio vida sexual..... Parejas sexuales.....
Circuncisión.....	Gestaciones.....	Partos..... Cesáreas..... Abortos...
Método de planificación familiar		
Preservativo.....	Hormonales orales.....	Hormonales inyectables.....
Métodos de barrera.....	Dispositivo intrauterino.....	OTB.....
Otros.....		
Tratamientos previos.....	Tópicos.....	Crioterapia..... Quirúrgicos.....
Otros.....		

### **ASPECTOS ETICOS:**

Los riesgos de la investigación son aumento de secreciones vaginales, irritabilidad ocasional, resequedad vaginal, prurito,

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

Todas las pacientes aceptaron realizar el protocolo de estudio.

### **RECURSOS HUMANOS:**

La investigación se realizó por el médico residente con apoyo de la Dra. Luz María Ramírez Morales encargado del servicio de colposcopia y la Dra. María del Carmen León Vistrain del servicio de patología y del comité de Bioética y de investigación.

### **RECURSOS MATERIALES:**

Se utilizaron equipo de colposcopia, material para toma de citología exfoliativa, isótopos, cepillo citobrusc, abatelenguas, portaobjetos, spray, lápiz de punta de diamante, torundas, ácido acético, lugol, espejos vaginales, lámpara de chicote, mesa de exploración, banco giratorio, solución de lugol, pinza para toma de biopsias, formol, tinciones, papel, máquina de escribir, material que se utiliza el servicio de patología, microscopios, fijadores, material de oficina, computadora, impresora.

### **PRESUPUESTO:**

Los gastos que se generen son parte del estudio del paciente y por parte del investigador se aportan los dos medicamentos y el material que se utilizó en la citología exfoliativa; colposcopia y patología a cargo del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar".

### **ASPECTOS ETICOS:**

Los riesgos de la investigación son aumento de secreciones vaginales, irritabilidad ocasional, resequedad vaginal, prurito,

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

Todas las pacientes aceptaron realizar el protocolo de estudio.

### **RECURSOS HUMANOS:**

La investigación se realizó por el médico residente con apoyo de la Dra. Luz María Ramírez Morales encargado del servicio de colposcopia y la Dra. María del Carmen León Vistrain del servicio de patología y del comité de Bioética y de investigación.

### **RECURSOS MATERIALES:**

Se utilizaron equipo de colposcopia, material para toma de citología exfoliativa, isótopos, cepillo citobrusc, abatelenguas, portaobjetos, spray, lápiz de punta de diamante, torundas, ácido acético, lugol, espejos vaginales, lámpara de chicote, mesa de exploración, banco giratorio, solución de lugol, pinza para toma de biopsias, formol, tinciones, papel, máquina de escribir, material que se utiliza el servicio de patología, microscopios, fijadores, material de oficina, computadora, impresora.

### **PRESUPUESTO:**

Los gastos que se generen son parte del estudio del paciente y por parte del investigador se aportan los dos medicamentos y el material que se utilizó en la citología exfoliativa; colposcopia y patología a cargo del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar".

### **ASPECTOS ETICOS:**

Los riesgos de la investigación son aumento de secreciones vaginales, irritabilidad ocasional, resequedad vaginal, prurito,

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

Todas las pacientes aceptaron realizar el protocolo de estudio.

### **RECURSOS HUMANOS:**

La investigación se realizó por el médico residente con apoyo de la Dra. Luz María Ramírez Morales encargado del servicio de colposcopia y la Dra. María del Carmen León Vistrain del servicio de patología y del comité de Bioética y de investigación.

### **RECURSOS MATERIALES:**

Se utilizaron equipo de colposcopia, material para toma de citología exfoliativa, isótopos, cepillo citobrusc, abatelenguas, portaobjetos, spray, lápiz de punta de diamante, torundas, ácido acético, lugol, espejos vaginales, lámpara de chicote, mesa de exploración, banco giratorio, solución de lugol, pinza para toma de biopsias, formol, tinciones, papel, máquina de escribir, material que se utiliza el servicio de patología, microscopios, fijadores, material de oficina, computadora, impresora.

### **PRESUPUESTO:**

Los gastos que se generen son parte del estudio del paciente y por parte del investigador se aportan los dos medicamentos y el material que se utilizó en la citología exfoliativa; colposcopia y patología a cargo del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar".

### **ASPECTOS ETICOS:**

Los riesgos de la investigación son aumento de secreciones vaginales, irritabilidad ocasional, resequedad vaginal, prurito,

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

Todas las pacientes aceptaron realizar el protocolo de estudio.

### **RECURSOS HUMANOS:**

La investigación se realizó por el médico residente con apoyo de la Dra. Luz María Ramírez Morales encargado del servicio de colposcopia y la Dra. María del Carmen León Vistrain del servicio de patología y del comité de Bioética y de investigación.

### **RECURSOS MATERIALES:**

Se utilizaron equipo de colposcopia, material para toma de citología exfoliativa, isótopos, cepillo citobrusc, abatelenguas, portaobjetos, spray, lápiz de punta de diamante, torundas, ácido acético, lugol, espejos vaginales, lámpara de chicote, mesa de exploración, banco giratorio, solución de lugol, pinza para toma de biopsias, formol, tinciones, papel, máquina de escribir, material que se utiliza el servicio de patología, microscopios, fijadores, material de oficina, computadora, impresora.

### **PRESUPUESTO:**

Los gastos que se generen son parte del estudio del paciente y por parte del investigador se aportan los dos medicamentos y el material que se utilizó en la citología exfoliativa; colposcopia y patología a cargo del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar".

**ASPECTOS ETICOS:**

Los riesgos de la investigación son aumento de secreciones vaginales, irritabilidad ocasional, resequedad vaginal, prurito,

**CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

Todas las pacientes aceptaron realizar el protocolo de estudio.

**RECURSOS HUMANOS:**

La investigación se realizó por el médico residente con apoyo de la Dra. Luz María Ramírez Morales encargado del servicio de colposcopia y la Dra. María del Carmen León Vistrain del servicio de patología y del comité de Bioética y de investigación.

**RECURSOS MATERIALES:**

Se utilizaron equipo de colposcopia, material para toma de citología exfoliativa, isótopos, cepillo citobrusc, abatelenguas, portaobjetos, spray, lápiz de punta de diamante, torundas, ácido acético, lugol, espejos vaginales, lámpara de chicote, mesa de exploración, banco giratorio, solución de lugol, pinza para toma de biopsias, formol, tinciones, papel, máquina de escribir, material que se utiliza el servicio de patología, microscopios, fijadores, material de oficina, computadora, impresora.

**PRESUPUESTO:**

Los gastos que se generen son parte del estudio del paciente y por parte del investigador se aportan los dos medicamentos y el material que se utilizó en la citología exfoliativa; colposcopia y patología a cargo del Hospital General "Gonzalo Castañeda Escobar".

## **RESULTADOS.**

Desde junio de 1998 a septiembre de 1999, se trataron 26 pacientes con displasia leve, moderada y severa, y infección vulvar, vaginal y cervical por virus del papiloma humano. De las 26 pacientes estudiadas en sus antecedentes se encontraron con citología exfoliativa 23 (88.5%), con displasia leve o NICI 2 (7.7%), con displasia moderada o NIC II y una con displasia severa (3.8%), en cuatro (15.3%) reportaron HPV y en 22 (84.9%) no se reportó. Se realizó biopsia de las lesiones de las 26 pacientes donde se reportaron todas positivas al HPV, de los cuales 16 (55.1%) lo presentaron en cervix; en vulva ocho (27.5%) y en vagina cinco, (17.2%)(ver Cuadro 1).

Se encontró un rango de edad que varía desde los 18 a 68 años con una media de 13; se detectaron 10 casos (38.4%) entre los 35 a 44 años de edad, en seguida de 25 a 34 años edad (8) con el 30.7%, (ver gráfica 1).

Se observó que el inicio de la vida sexual activa de las pacientes estudiadas fue de 16 a 20 años de edad con 16 pacientes (61.5%), seguido de cinco pacientes de 21 a 25 años de edad con cinco casos, (19.2%)( ver gráfica 2).

En relación con el número de parejas sexuales se encontró a 10 pacientes (38.4%) que tuvieron dos parejas sexuales, en segundo lugar 8 pacientes con una pareja sexual con el 30.7%, (ver gráfica 3).

De las 26 pacientes estudiadas se encontró que 5 pacientes no recibieron ningún tratamiento y 21 habían sido tratadas con: 12 con crioterapia; 6 con effudix; 3 con cono quirúrgico, crioterapia y effudix y dos pacientes con Histerectomía total abdominal (HTA), (ver cuadro 2).

De las 26 pacientes siete (26.9%) respondieron al tratamiento con ácido retinoico y pranosine, una no recibió tratamiento previo, dos recibieron crioterapia, tres habían sido

tratadas con effudix, crioterapia y cono quirúrgico y una con histerectomía . total abdominal. Cinco de estos siete casos tenían displasia leve (NIC I), dos displasia moderada (NIC II). En cuanto al número de aplicaciones, cuatro (15.3%) respondieron a las 10, dos (7.6%) a las 16 aplicaciones y una a las 24. A su egreso el resultado de citología exfoliativa y biopsia en los siete pacientes fue negativa, ( ver cuadro 3).

De los 19 casos restantes 13(50%) no respondieron al tratamiento; seis(23.0%) desertaron del estudio por reacciones secundarias y el costo del medicamento.

## **CONCLUSIONES.**

- 1.- Hasta el momento no existe tratamiento ideal para el condiloma vulvar, vaginal y cervical, ya que existen otros tratamientos como effudix, láser, ácido tricloacético, que reportan un 30 a 35% de curación.
- 2.- En este estudio la eficacia del tratamiento se presentó en 26.9% de las pacientes y se considera como tratamiento coadyuvante alternativo sumándose a otros medicamentos con los mismos resultados.
- 3.- El ácido retinoico previene la progresión de la displasia leve a las displasias severas.
- 4.- De acuerdo a los estudios realizados se corrobora que la biopsia es más efectiva para el diagnóstico del virus del papiloma humano que la citología exfoliativa.
- 5.- Después de la aplicación del ácido retinoico se observaron algunas reacciones secundarias como irritación local tipo ardoroso de leve a moderado, aumento de las secreciones vaginales (flujo), prurito y resequedad de la mucosa vaginal otras no toleraron el medicamento por lo que abandonaron el protocolo de estudio.
- 6.- El ácido retinoico en este estudio redujo el crecimiento de las lesiones condilomatosas en siete pacientes.
- 7.- Se sugiere incrementar el ácido retinoico (Vitamina A) en la dieta de las mujeres en edad reproductiva
- 8.- Si se realiza otra investigación se sugiere corroborar que el tratamiento sea efectivo y disminuya la infección y se evite el costo beneficio en el tratamiento y estancia en el hospital.

9.- Se deja la posibilidad para continuar el protocolo de estudio con una muestra de paciente mayor representativa de los objetivos fuera ampliar o reducir el tiempo entre cada aplicación.

10.- Se corrobora que la edad que se presenta el virus del papiloma humano es de acuerdo a las estadísticas nacionales del Cáncer cervicouterino es de 35 a 44 años de edad.

11.- Este estudio no es representativo por el tamaño de la muestra.

## **DISCUSIÓN.**

En los últimos años se ha incrementado la incidencia de la infección producida por el virus del papiloma humano (VPH), permanece como un problema para ginecólogos y urólogos, esta infección es producida por múltiples factores; biológicos, psicológicos, promiscuidad, inicio de vida sexual activa a temprana edad, fómites y autoinoculación, se puede contagiar por la penetración del virus por pequeños desgarros durante el acto sexual, parto, invadiendo el núcleo de las células basales, produciéndose la replicación del DNA viral, la síntesis de proteínas y alteraciones de las células.

Se han demostrado en la estructura del epitelio vulvar, vaginal y cervical 220 tipos de queratina en forma normal. La 5,6,14,15 y 17 están elevadas en el epitelio infectado por VHP. <sup>(3,13)</sup>

Los retinoides pertenecen a una familia de compuestos que tiende a demostrar que al ser utilizados tópicamente logran desaparecer la displasia producida por el VPH en vulva, vagina y cervix. En los queratinocitos humanos inmortalizados los retinoides disminuyen la expresión de los genes, E2, E5, E6, E7 Y ARN mensajero, suprime la diferenciación de las células epiteliales e invierten la lesión. <sup>(6,8,9,10)</sup>

9.- Se deja la posibilidad para continuar el protocolo de estudio con una muestra de paciente mayor representativa de los objetivos fuera ampliar o reducir el tiempo entre cada aplicación.

10.- Se corrobora que la edad que se presenta el virus del papiloma humano es de acuerdo a las estadísticas nacionales del Cáncer cervicouterino es de 35 a 44 años de edad.

11.- Este estudio no es representativo por el tamaño de la muestra.

## **DISCUSIÓN.**

En los últimos años se ha incrementado la incidencia de la infección producida por el virus del papiloma humano (VPH), permanece como un problema para ginecólogos y urólogos, esta infección es producida por múltiples factores; biológicos, psicológicos, promiscuidad, inicio de vida sexual activa a temprana edad, fómites y autoinoculación, se puede contagiar por la penetración del virus por pequeños desgarros durante el acto sexual, parto, invadiendo el núcleo de las células basales, produciéndose la replicación del DNA viral, la síntesis de proteínas y alteraciones de las células.

Se han demostrado en la estructura del epitelio vulvar, vaginal y cervical 220 tipos de queratina en forma normal. La 5,6,14,15 y 17 están elevadas en el epitelio infectado por VHP. (3,13)

Los retinoides pertenecen a una familia de compuestos que tiende a demostrar que al ser utilizados tópicamente logran desaparecer la displasia producida por el VPH en vulva, vagina y cervix. En los queratinocitos humanos inmortalizados los retinoides disminuyen la expresión de los genes, E2, E5, E6, E7 Y ARN mensajero, suprime la diferenciación de las células epiteliales e invierten la lesión. (6,8,9,10)

Tienen las propiedades de antiproliferativas, antineoplásicas, químiopreventivo, regulan la diferenciación del crecimiento e inmunomoduladores de las células epiteliales, demostrado por resultados obtenidos en pacientes con papilomatosis y NIC, asociado con VPH, tratados con retinoides tópicos. <sup>(4,11,13,16,18,31,33)</sup>

El mecanismo que utiliza es la vía de la traducción de señales del factor de crecimiento epidérmico, previniendo las lesiones displásicas leve y moderadas regresando al epitelio dañado evitando que estas lesiones progresen a severas. (20) Inhiben la síntesis del DNA. <sup>(15)</sup> Se puede utilizar el ácido retinoico sin alterar las funciones y mecanismos de las células normales. <sup>(17,18)</sup> Se refiere que el valor de la citología exfoliativa como diagnóstico de las infecciones por VPH es inferior, la frecuencia de falsos negativos es muy elevado con un 10 a 50%, ésto comprueba lo referido en las conclusiones que la citología exfoliativa no es diagnóstico específico para virus del papiloma humano, ya que nosotros reportamos un 84.6%, por lo tanto la normalidad de una citología exfoliativa, no descarta la presencia de la infección por VPH. <sup>(31,33)</sup>

Este estudio fue realizado con ácido retinoico y pranosine en 26 pacientes encontrando 26.9% considerándose que en la literatura se reporta de 20 a 35% con otros tratamientos, se puede concluir que este estudio no es representativo por el tamaños de la muestra y la hipótesis no se demuestra por los resultados obtenidos inferiores al 50%. Si se realiza otra investigación se sugiere corroborar que el tratamiento es efectivo y disminuya la infección, se evitaría el costo beneficio en el tratamiento y estancia hospitalaria y considerar el tratamiento como coadyuvante alternativo sumándose a otros medicamentos con los mismos resultados.

# CASOS POR TIPOS DE DISPLASIA QUE RESPONDIERON AL TRATAMIENTO

**CUADRO 1**

DISPLASIA	I	II	III
CASOS	23	2	1
RESPONDIERON AL TRATAMIENTO	5 (19.2%)	2 (7.6%)	0 (0%)

FUENTES. CUESTIONARIO, EXPEDIENTES

## **TRATAMIENTO PREVIO**

### **CUADRO 2**

Respuesta al tratamiento

<b>Ningún tratamiento</b>	5	1 (3.8%)
<b>Effudix</b>	6	-
<b>Crioterapia</b>	12	3 (11.5%)
<b>Cono quirúrgico</b>		
<b>Crioterapia</b>	3*	2 (7.6%)
<b>Effudix</b>		
<b>HTA</b>	2	1 (3.8%)
<b><u>TOTAL</u></b>	28*	7 (26.9%)

\* 3 pacientes recibieron varios tratamientos

**NUMERO DE APLICACIONES ACIDO RETINOIDE**

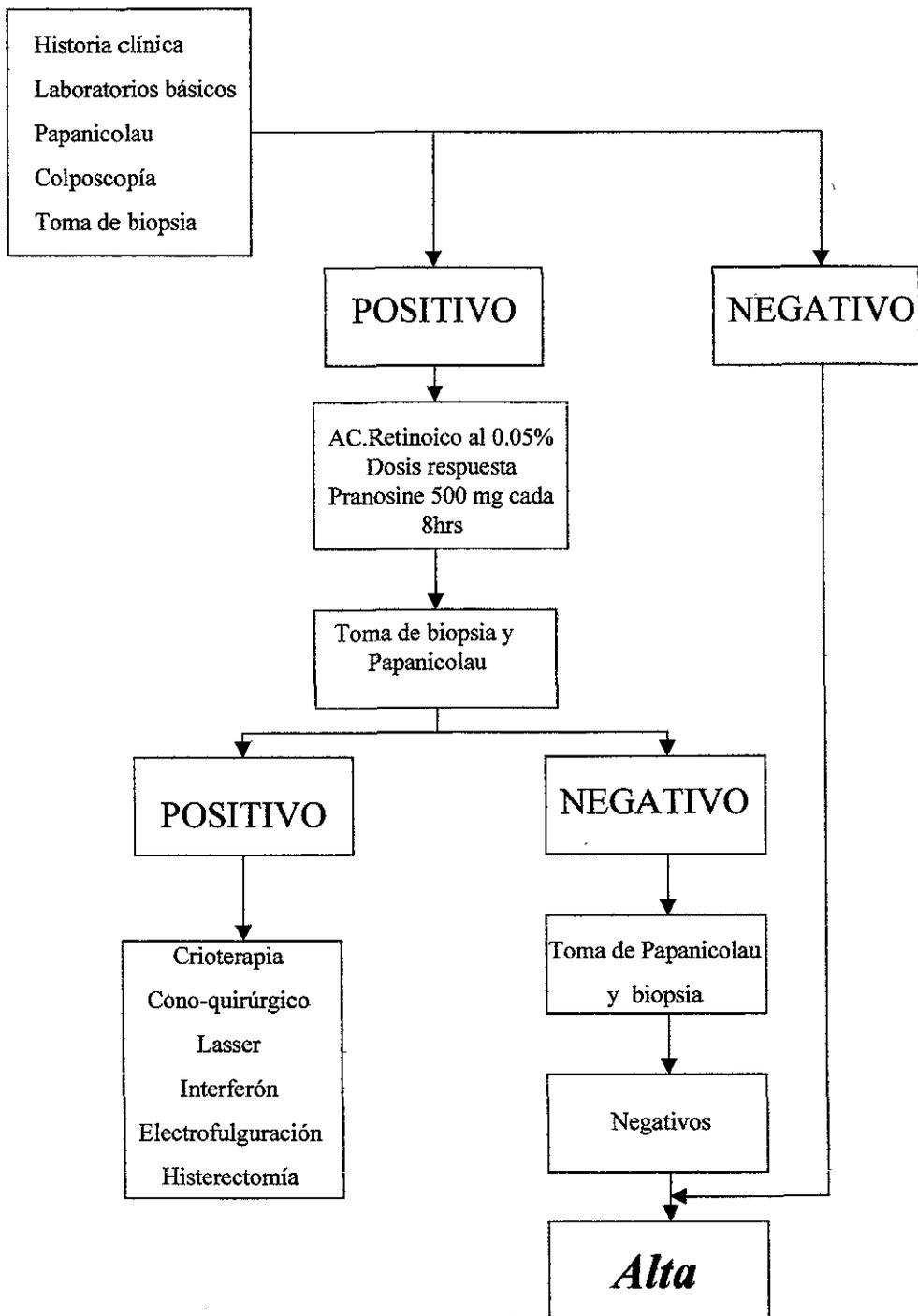
**CUADRO 3**

No aplicaciones	2	10	16	20	24	36	TOTAL
Casos	6	10	5	2	1	2	26
Respondieron al tratamiento **	*	4 (15.3%)	2 (7.6%)	*	1 (3.8%)	*	7 (26.9%)

\*19 no respondieron al tratamiento.

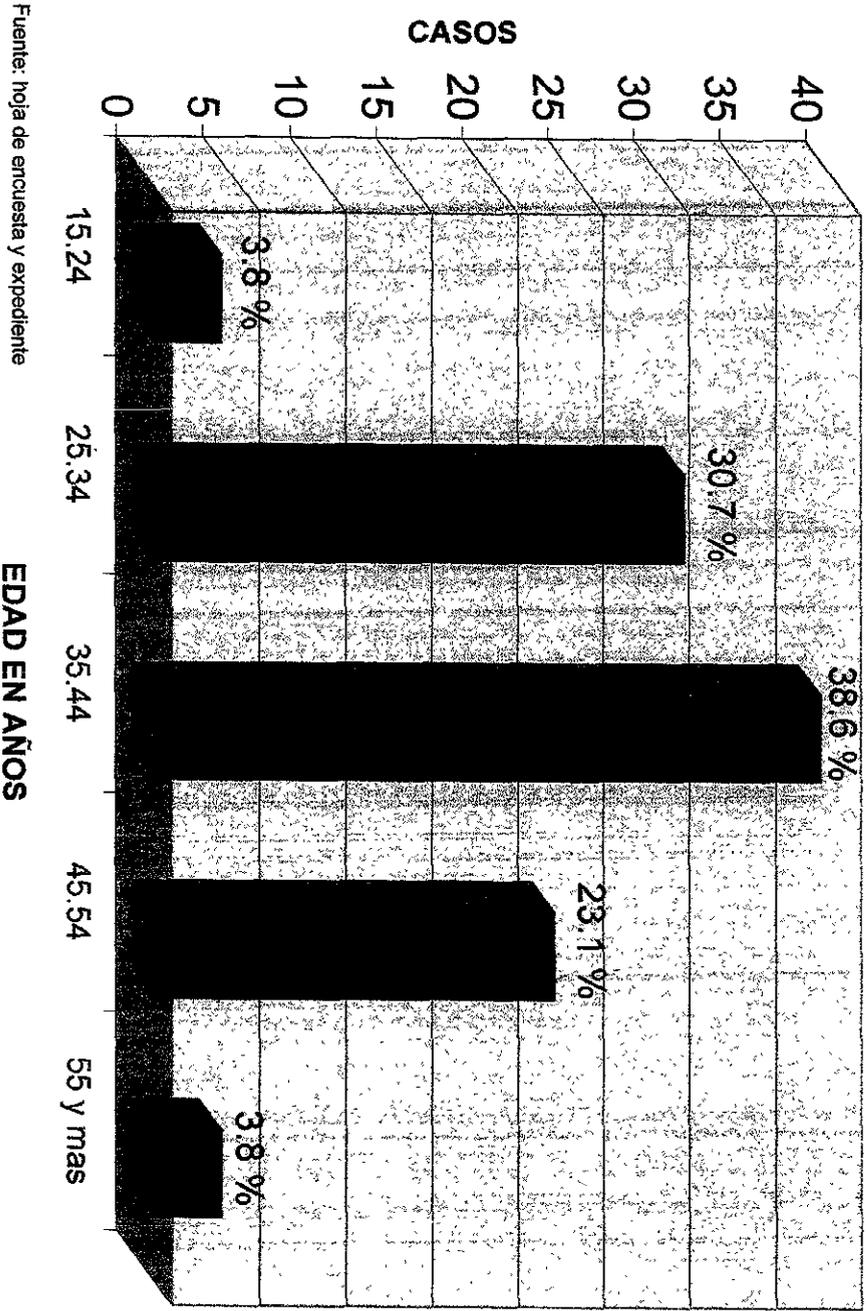
\*\* Se aplico semanalmente.

# PROTOCOLO DE ESTUDIO



# GRAFICA 1

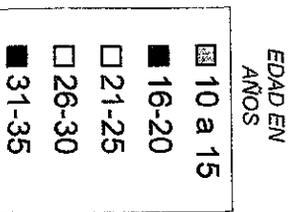
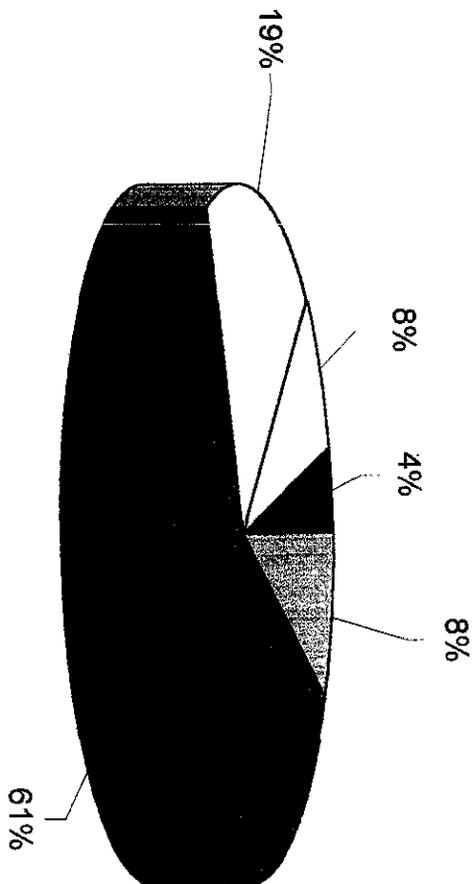
CASOS POR GRUPO DE EDAD  
JUNIO 1998 - SEPTIEMBRE 1999



Fuente: Hoja de encuesta y expediente

## GRAFICA 2

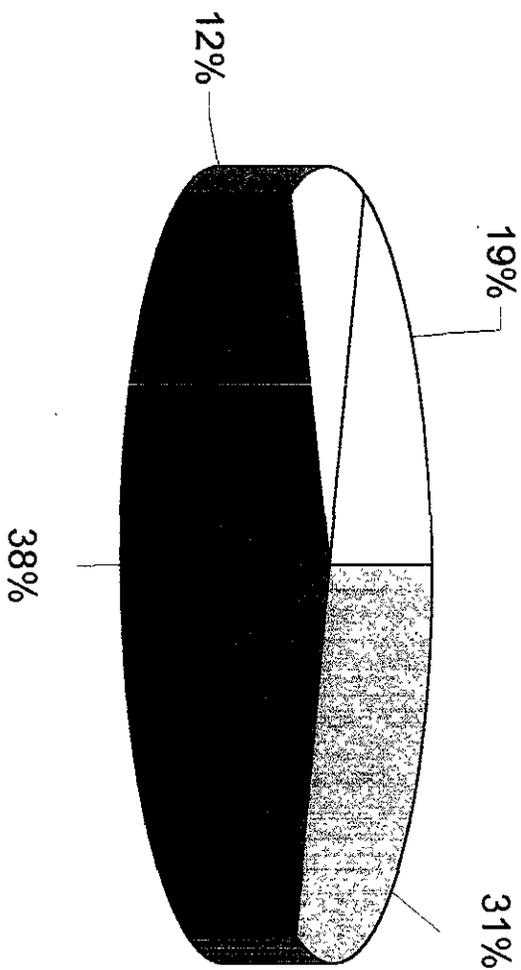
EDAD DE INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA  
JUNIO 1998 - SEPTIEMBRE 1999



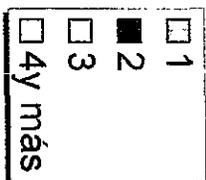
Fuente: Hoja de encuesta y expediente

# GRAFICA 3

Número de parejas sexuales  
Junio 1998\* - septiembre 1999\*



Fuente: hoja de encuesta y expediente



## BIBLIOGRAFÍAS

- 1.-Goodman, L. S; Gilman, A: 1980, Vitaminas Liposolubles. *Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Editorial Interamericana; 5: 1322-28.
- 2.-By Fernández, J, M; Galiana, J; Casos, V. Retinoids: *Roche*, pp 12,23.
- 3.- Smedts, F. M. D; Frans C. S; Ramaekers, V. P.The dynamics of keratin expresion in malignant transformati3n of cervical epithelium a review. *Review Obstetrics Ginecology*. 1993;82:3:September, 465-74.
- 4.- Ayse Batova, L.; Jenkins, R; Hodam, J. R y Creek, K. E; 1992: Increased sensitivity of human keratinocytes inmortalizad by human papillomavirus typo 16 DNA to growth control by retinoids, *Cancer Research*. 52:187-193
- 5.- Attila, T; Lorincz, R; Hill, Mc, G; 1996: Virus del papiloma humano parte I y II: Clínicas de Ginecología y Obstetricia Temas actuales en: Tomo 3-4. pp. 531-573 y 673-695.
- 6.- Behbakth, K.; Debeest, K; Turyk, M; Wilbanks, G; All-trans-retinoic acid inhibits the proliferation of cell illiness derivad from human cervical neoplasia. *Gynecologic Oncology*. 1996; 61; pp 31-39.
- 7.- Kaufman, R; Adam, E; Lee, N; Reeves, K; Irwin, J; Simos, T; Press, M; Uhler, C; Reeves w. Relevance of human papillomavirus screening in managements of cervical intraepitelial neoplasia. *Am J. Obstet Gynecol*. 1997; 176: 87-92
- 8.- Rosenstein, S. E ; *PLM. Diccionario de Especialidades farmacológicas*. Ed. 42. 1996 pp. 1525-1526.
- 9.- Khan, M; Jenkins, G. R; Felleson, W; Kim, E. C and Pirasi, L. 1996: Retinoic acid inhibition of human papillomavirus tip3 16 – mediated transformation of human keratinocites. *Cancer Research*; pp. 905-909.

- 10 . Jetten, A; Rim, J; Sacks, P; Rearick, J; Lotan, D; Hong, W. and Lotan, R; 1990 inhibition of growth and squamous- cell differentiation markers in cultured human head and neck squamous carcinoma cells by beta-all-trans-retinoic acid. *Inst. J. Cancer* Vol. 45, pp 195-202.
- 11.- Widschwendter, M; Daxenbichler, G; Dapunt, O and Marth, C;1995: Effects of retinoic acid and gamma-interferon on expression of retinoic . Acid receptor and cellular retinoic acid-binding protein in breast cancer cells. *Cancer Research* Vol.55, Mayo 15, pp.2135-2139.
- 12.- Massad, S; Tury, E. M; Bitterman, P. and Wilbawth, G; 1996: Interferon-Alfa and all-trans-retinoic acid reversibly inhibit the in vitro proliferation of cell lines derived from cervical cancers. *Gynecologic Oncology*. Vol.60, pp.428-4348.
- 13.- Lota, R. 1994 Suppression squamous cell carcinoma growth and differentiation by retinoids. *Cancer Research*. Vol.54, April, pp. 1987s-1990s.
- 14.- Surwit, V. G. E; William, D. A; Milos, Ch. R.T; Dorr, R. D; Meyskens, L; 1982: Evaluation of topically applied trans-retinoic acid in the treatment of cervical intraepithelial lesions. *Am J. Obstet Gynecol*. Vol. 143. pp. 821-823
- 15.- Gendimenico, J. G; Nair. X; Banquin, L. P. and Tramposch, M. K; 1989: Effects of retinoids on phorbol ester-stimulated epidermal DNA. Synthesis and hiperplasia in hairless mice. *The J. Of Investigative Dermatology*. Vol. 93 No.3 Sept. pp. 363-367.
16. – Agarwal, Ch; Hembree, R. J; Rorke, A. E. And Eckert, L. R.  
Interferon and retinoic acid suppress the broth of human papillomavirus type 16 inmortalizad cervical epithelial cells, but only interferon suppresses the level of the human papillomavirus, transforming oncogenes. *Cancer Research*. Vol. 54, April 15 pp. 2108-2112

- 17.- Geest, D. K; Turyk, E.M; Hosken I. M; Hudson B. J. Laim ins A. L. and Wilbanks D. G. 1993: Growth and differentiation of human papillomavirus typo 31 positive human cervical cell lines. *Gynecologic Oncology*. Vol.49. pp. 303-310 .
- 18.- Sherlaw, C. J. S; Gallivan, D; Jenkins, M; 1995: Cytological screening and management of abnormalities in prevention of cervical Cancer. An overview with stuchastic modeling. *J. Clin. Pathol*. Vol. 47. pp. 430-435.
- 19.- Lotan, R; Dawson, I. M; Ling Jong, Ch. Ch; Lotan, D. and Zou.Ch; 1995: Enhanced efficacy of combinations of retinoic acid and retinoids X receptor- selective retinoids and alfa interferon in inhibition of cervical carcinoma cell proliferation. *Cancer Research* Vol. 55, January 15 pp. 232-236.
- 20.- Shindoh, M; Qisun; Pater, A. and Pater, M. M; 1995: Prevention of carcinoma in situ of human papillomavirus typo 16- immortalized human endocervical cells by retinoic acid in organatypic raf culture. *Obstetrics e Gynecology*. Vol.85 No 5 , Mayo part 1.
- 21.- Mac Gregor, M.T; Copeland, G. N; Jenkins, A. N. and Giguere, V; 1992:The murine gene for cellular retinoic acid-binding protein type II.*The Journal of Biological Chemistry*.Vol.267. No.11 April 15 pp. 7777-7783.
- 22.- Marth, M.C; Wendter, W. and Daxenbichler, G; 1993: Mechanism of synergistic action of all-trans or. 9-cis-retinoic acid and interferon's in breast Cancer cells. *J. Steroid Biochem Molec. Biol*. Vol. 47. No.1-6 pp.123-126.
- 23.- Gorodeski, I. G; Eckert. L. R; Sheean, L. W and Rark, A. E; 1996: Cultured human ectocervical epithelial cell differentiation is regulated by the combined direct actions of sex steroids, gluocorticoids, and retinoids. *J. of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol.70 No. 6. pp. 1624-1630.

- 24.- Hallum III, V. A; Alberts, S. D; Lippman, M. S; Inclan, L; Shamdas, J.G; Childers, M. J; Surwit, A. E; Modiano, M. and Hatch, D. K; 1995: Phase II study of 13-cis-retinoic acid plus interferon-alfa 2<sup>a</sup> in heavily pretreated squamous carcinoma of the cervix. *Gynecologic Oncology*. Vol. 56. 382-386
- 25.- Garfias, C. R; Villarreal, P. C; Juárez, A. A;1995. Conceptos actuales sobre la infección por virus del papiloma humano. *Ginecología y Obstetricia de México*. 63; 509-512.
- 26.- Sacks, G. P; Oke, V; Amos B; Vasey, T. and Lotan, R; 1984: Modulation of growth, differentiation and glucoprotein synthesis by beta-all-trans- retinoic acid in a multicellular tumor spheroid model for squamous carcinoma of the head and neck. *Int. J. Cáncer* 44:926-933.
- 27.- Celli, G. and Lugi, Luca; 1992. Retinoids status and the control of keratin expression and adhesion during the histogenesis of squamous metaplasia of tracheal epithelium. *Cancer Research*. 52: 15 : 6144-6152
- 28.- Vahlquist, A; Rollma, N. O; 1987: Clinical pharmacology of 3 generations of retinoids. *Dermatologica*. 175. Sups 1; 20-27.
- 29.- Elías, M. P; 1987. Retinoids effects on the epidermis. *Dermatologica*. 175. Sups1; 28-36.
- 30.- Stadler, R; Muller, R; Detmar, M; Orfanos, E. C; 1987: Retinoids and keratinocyte differentiation in vitro. *Dermatologica*. 175 sups.1: 45-55.
- 31.-De Palo, G; 1998. Infección por el virus de papiloma. *Colposcopia y Patología Tracto Genital Inferior* del. Editorial Panamericana. 2<sup>a</sup>. Ed.135-150
- 32.- Berek, S. J; Hillard, A. P; Adashi, Y. E; 1996: Ciclo Celular. *Ginecología de Novak*. Editorial Interamericana, Ed. 12<sup>a</sup> :123-133.

33.- González, M.J; 1997: Infecciones por virus del papiloma humano, *Ginecología*.  
Editorial Masson. Ed. 7ª : 193-198.