

11217



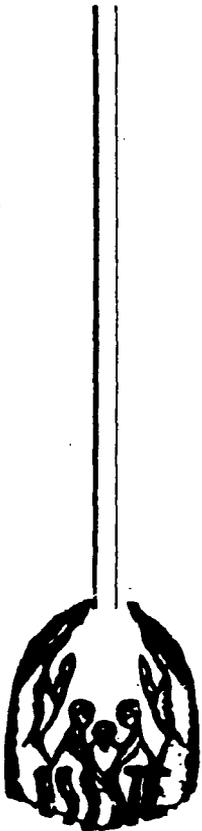
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL
"DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO"
I.S.S.S.T.E.

PREVALENCIA DE LA INFECCION POR VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO
(VPH)

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DRA. MARCELA AGUIRRE VILLA



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1998

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

PREVALENCIA DE LA INFECCION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
(VPH) EN EL HOSPITAL GENERAL "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO".

DR. JORGE HUGO CISNEROS LUGO.
COORDINADOR DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

FIRMA.....

DR. RAUL RODRIGUEZ LOPEZ.
COORD. DE ENSEÑANZA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA.

FIRMA.....

DR. JOSE LUIS FERNANDEZ FERNANDEZ.
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL.

FIRMA.....

DR. ALBERTO CHAVEZ MERINO
TITULAR DEL CURSO DE ENSEÑANZA.

FIRMA.....

DR. SIGFRIDO GERARDO HUERTA ALVARADO.
ASESOR METODOLÓGICO Y DE CONTENIDO.

FIRMA.....

DR. JOSE ANTONIO MEMBRINI NERI.
ASESOR DE TESIS.

FIRMA.....

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION MEDICA
HOSPITAL GENERAL

★ NOV. 28 1995 ★

Dr. Dario Fernández F.
JEFATURA DE ENSEÑANZA

I. S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GRAL. MEDICA

RECIBIDO
ABR. 2 1996
JEFATURA DE LOS SERVICIOS DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A MIS PADRES :

FRANCISCO Y RAQUEL

Por darme el ser; a ellos que con su ejemplo me guían y me brindan su mano cada vez que tengo obstáculos, gracias por enseñarme a caminar, a ellos que asimilando mi lejanía material por el proceso de superación y por todas sus bendiciones. Gracias.

A TI MAMA LUPE :

Que aunque no te encuentras entre nosotros, no olvido tu cariño, tus caricias y tus palabras. (y por todo lo que para mí fuiste aquí).

A MIS HERMANOS :

VICTOR MANUEL
HUGO
HILDA.
RAQUEL
FRANCISCO

Que unidos me brindaron su apoyo de mil maneras, que siempre estuvieron cuando los necesité .
Kelos gracias por orar por mí.

izo a la Dirección General de Bibliotecas
AM y difundir en formato electrónico e imprsr.
contenido de mi trabajo recepción:
NOMBRE: Aguirre Villa
Marcela
FECHA: 10 - DICIEMBRE - 02
FIRMA: A. V. M.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A TI JUAN MANUEL " MI TIGRE."

Porque me has brindado el tesoro más grande de la humanidad. Tu amor.
Porque hemos recorrido el camino a la superación y a la madurez.
Porque he aprendido a valorar el significado de la vida; a tu lado.
Y por todo lo que representas en mi vida, a ti amor.

A TI MARINITA :

Porque siempre estas a mi lado y sobre todo al lado de tú hermana que tanto apoyo le das desde que te hiciste mujer. Y por tu cariño que junto con " tu Lindo" me dieron cuando era niña.

A MI SEÑOR :

Porque sin tu voluntad nada en este mundo se mueve y a tus palabras " estare con ustedes hasta el fin del mundo " Gracias por no olvidarte de mi.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DR. HUERTA :

Por brindarme parte de su valioso tiempo en el asesoramiento de la metododología, por ser buen amigo y destacado médico.

DR. MEMIJE .

Porque con palabras de aliento y dureza, por primera vez colocó el bisturí en mis manos, por el asesoramiento de la presente y por su frase de todas las guardias "se de tus alcances "

DRA. VAZQUEZ:

Por darme todo su apoyo, por transmitirme sus conocimientos su experiencia y su apoyo. Gracias.

Y a todos los que compartieron conmigo los tres años, mis compañeros y las enfermeras que son un apoyo grande para el médico.

A SOR MARIA LUISA Y SOR TERESA:

Que con su comunidad reunida oran por nosotros.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
ANTECEDENTES.....	5
HISTORIA NATURAL.....	11
MATERIAL Y METODOS.....	17
OBJETIVO GENERAL.....	18
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	19
RESULTADOS.....	21
ANALISIS.....	23
CONCLUSIONES.....	24
GRAFICAS.....	25
ANEXOS.....	39
BIBLIOGRAFIA.....	41

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

INTRODUCCION:

El presente estudio esta enfocado a describir la prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) en pacientes en edad reproductiva que acuden a la Clínica de Displasias del Hospital General " Dr. Dario Fernández Fierro" durante los meses de Octubre de 1994 a Octubre de 1995, dada la importancia que tiene este padecimiento en relación a su asociación con el Ca Cu.

OBJETIVOS:

Describir la prevalencia de la infección del Virus de Papiloma Humano (VPH) en nuestra población y su relación con los factores de riesgo; además de la indentificación de hallazgos y lesiones más frecuentemente y la localización mediante las diferentes técnicas.

METODOLOGIA:

Es un estudio observacional, transversal, serie de casos, prolectivo; utilizando en forma no aleatorizada una muestra de 50 pacientes con los siguientes criterios de selección. Inclusión: mujeres entre 20 a 45 años de edad con resultado por citología de Negativo II y discariosis, disqueratosis, paraqueratosis y la presencia de colocitos; en pacientes que autorizen ser valoradas a través de colposcopia con resultado de estudio histopatológico. Y los criterios de exclusión requirieron que sean pacientes que cursen con otra enfermedad sistémica agregada.

Las variables en el estudio fueron las siguientes: Dependientes.- VPH y las Independientes se identificaron Biológicas.- edad, antecedentes heredo familiares, antecedentes gineco-obstétricos de infección, presente o no, antecedente de verrugas vulvoperineales, esposo con lesiones verrucosas peneanas. Socioeconómicas.- estado civil, ocupación. Psicológicas.- tabaquismo, número de parejas sexuales, hábitos sexuales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS:

Las pacientes estudiadas se encontraban en un rango de edad de 20 a 45 años. Se encontro que la mayor prevalencia fue de 41 a 45 años de edad (35%) seguido del grupo de 35 a 40 (26%).

El 70% de las pacientes son casadas, el 28% del total son amas de casa. El inicio de la vida sexual correspondio a un 50% a pacientes entre los 15 y 19 años de edad y el 50% restante de 20 a 33 años de edad $p=0.03929541$. ; en cuanto a paridad se refiere el 66% correspondio a pacientes con uno a tres hijos.

El 26% de las pacientes cuentan con salpingooclasia bilateral como método de planificación familiar, llamando la atención que el ritmo fue el más utilizado siendo de un 34% $p=0.00000001$. El 68% de las parejas no cuentan con circuncisión. en este estudio se encontro además que el 80% practica el sexo oral $p=0.02858861$ y el 28% sexo anal. En el 20% de las pacientes cuentan con antecedentes de verrugas vulvoperineales y del total de los compañeros sexuales 38% presentan lesiones verrucosas en pene. En la citología vaginal el 72% presento Negativo II con dudas sugestivos de VPH el 26% NIC I más VPH. En lo que se refiere al cultivo de escópico el 90% presento lesión escamosa intaeptelial de bajo grado más VPH y el 10% lesión escamosa intrepitelial de alto grado más VPH.

El estudio histopatológico identifico que el 60% de las pacientes cursaba con cervicitis aguda y crónica, el 18% con hiperplasia de la capa basal y el 30% con NIC I y en todas ellas la presencia del VPH, el 4% correspondio a Ca Cu In Situ y en el 2% a NIC II más VPH.

CONCLUSIONES:

Por todo lo anteriormente señalado, es importante puntualizar que el inicio de vida sexual a edades tempranas aumenta la probabilidad de transmisión de VPH en un 45% el tabaquismo en un 80% asociándose con la presencia de VPH la no circuncisión representa el 44% de probabilidades el antecedente de las lesiones vulvoperineales dos veces más la probabilidad de que el agente etiológico sea el VPH, la práctica de sexo oral y anal aumenta 5 veces más el contacto con el virus .

Todos estos hallazgos coinciden con lo descrito en la literatura Nacional e Internacional de forma que el presente estudio valida el propósito del mismo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

En los últimos 12 años el conocimiento de las infecciones por papilomavirus (HPV) se ha incrementado extraordinariamente debido a un progreso fortuito y a la participación de varias ramas de la medicina y de las ciencias naturales, que incluyen Bioquímica, Biología molecular, Inmunología, Patología, Epidemiología y Medicina Clínica. Por ejemplo, se dispuso de técnicas de hibridación y clonación de DNA apenas cuando se había resuelto el misterio de 20 años del colicito y se descubrieron formas subclínicas de infección por HPV. Cuando se identificaron los primeros tipos de HPV las partículas virales se observaban por microscopía electrónica y técnicas inmunitarias. Al mismo tiempo, los datos colposcópicos e histopatológicos se hicieron, aunque con limitaciones, predictivos de los tipos de HPV y la evolución clínica.

Datos epidemiológicos revelaron que las infecciones por HPV son en extremo frecuentes y en la mayor parte de los casos, relativamente inocuas e insignificantes, desde el punto de vista clínico. Incluso las infecciones producidas por tipos de HPV que pueden ser oncógenos, no necesariamente producen anomalías epiteliales y sólo en raras ocasiones cáncer. Sin embargo, el aún muy grande número de infecciones por HPV y el estudio supóptimo de precursores del cáncer en grandes grupos en muchos países, contribuyen al hecho de casi 20% de las muertes mundiales de mujeres por cáncer tienen relación con HPV. Es obvia la necesidad de un estudio amplio en grandes grupos y mejoras en el tratamiento de lesiones relacionadas con HPV. Desafortunadamente los avances de la investigación del HPV en muchas áreas todavía no son alcanzadas por el progreso en el tratamiento. Los métodos terapéuticos disponibles son muy burdos y si el propósito es eliminar el virus, tal vez ineficaces. El clinico deve reconocer estas limitaciones y aprender a elegir el tratamiento correcto para el paciente correcto. (1-2-3).

En años recientes ha aumentado la preocupación en cuanto a la infección por virus de herpes simple (HSV) tanto en el personal médico como en el público en general. Al igual que en otras enfermedades de transmisión sexual, la infección por HSV puede manifestarse con diversos cuadros clínicos, y a diferencia de ellas las manifestaciones de la infección puede reaparecer sin contacto sexual adicional, lo que produce un grupo único de circunstancias en las que la morbilidad emocional y psicológica suele ser más notoria que la incapacidad física real. La cronicidad de la enfermedad acompañada por la impredecibilidad de recidiva produce una sensación de pérdida de control. Estos factores pueden tener un efecto profundo de la interpretación de las relaciones interpersonales de un individuo y su sensación de bienestar (4).

Se desconoce la verdadera prevalencia de las infecciones de HSV y su evolución natural debido a varios factores. El herpes simple no es una enfermedad de comunicación obligatoria, las manifestaciones clínicas del herpes pueden pasar inadvertidas tanto para los médicos como para sus pacientes y el diagnóstico por métodos de laboratorio no es siempre concluyente. (1).

Con mucho la infección más grave que se atribuye al HSV es el herpes neonatal. Dado que la infección neonatal suele ser el resultado de transmisión vertical, se ha dirigido la atención a la detección de embarazadas con HSV en un intento de disminuir la incidencia del herpes neonatal.(10).

VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

(V P H)

La primera descripción de verrugas se encuentra en los escritos de Celso (25 D.C.). en los siguientes cinco siglos, los médicos griegos y romanos escribieron al respecto y notaron la transmisión sexual de las lesiones verrucosas en la región genital. Habla mucho del poder de observación de los primeros médicos, que en los siguientes 1400 años añadieron poco o nada al conocimiento de las verrugas. 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 pudieron ser de condiloma acuminado. (2).

La sífilis, con sus innumerables manifestaciones, dominó el pensamiento de los médicos durante siglos, y no se diferenciaban de las verrugas genitales de los condilomas planos, era 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, Martin señaló que muchos pacientes con verrugas genitales no tenían antecedentes de gonorrea. (5).

Después de aclarar el origen de la gonorrea gracias al aislamiento del gonococo en 1879, se consideraron causas de proliferaciones epiteliales verrucosas en los genitales a irritantes, como el polvo, esmegma o secreciones genitales y postuló un origen común. En Londres, Payne había demostrado la naturaleza infecciosa de las verrugas comunes apenas dos años antes de que Gémy 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 de un niño. En 1884, se obtuvieron pruebas adicionales de la contagiosidad de las verrugas cuando Variot, un pediatra parisino, produjo el desarrollo de verrugas en voluntarios adultos mediante la inyección de

tejido verrucoso molido de niños. No fué hasta 1917, no obstante, cuando se mostro la infectividad de los condilomas genitales. En ese año Waelsch realizó la primera inoculación eficaz, en voluntarios humanos, de material no filtrado en condiloma peniano. (2-5).

Muchos observadores postularon el modo de transmisión de los condilomas genitales, pero se mantuvo la especulación hasta que Barrett y cols. proporcionaron evidencia epidemiológica, en 1956. Los autores se sorprendieron de la aparición de verrugas penianas en soldados que habitaron con mujeres del Lejano Oriente. Las esposas desarrollaron verrugas genitales 4 a 6 semanas de que estos retornaran a su casa. Los autores sugirieron que deberían conciderarse a las verrugas genitales como enfermedad venérea. (6).

El origen de las verrugas fué postulado por primera vez por Ciuffo en 1907, quien produjo verrugas que se habian hecho pasar por un filtro con poros tan pequeños que sólo podía implicarse a los virus. En 1924, Serra utilizó 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 del condiloma genital.

La introducción de microscopia electrónica en medicina en el decenio de 1940 hizo posible la observación de partículas virales en tejidos y demostró la teoría de origen viral de las verrugas. Strauss y cols. identificaron en la Yale University el virus del papiloma cutáneo, en 1949. en 1968 Dunn y Ogilvie demostraron partículas virales en condilomas genitales. (6).

Hasta los últimos años del decenio de 1960, se creía en general que la verrugas vulgares, las verrugas planas juveniles y las verrugas genitales eran producidas por el mismo virus del papiloma y que las diferencias en su aspecto morfológico y clínico se debía a la diversa localización anatómica. En 1969 Almeida y cols. señalaron la heterogeneida de los tipos de VPH, al observar diferente reactividad de suero humano de individuos con lesiones verrucosas genitales, en comparación con aquellós que tenían verrugas cutáneas. (7).

Zur Hausen utilizando las mismas técnicas de hibridación de ácidos nucleicos que demostraron con éxito el virus DNA de Epstein Barr en los linfomas Burkitt y el cáncer nasofaríngeo, empezó a estudiar al virus del papiloma humano y su posible participación en carcinomas planos a principios de 1970. Los primeros datos de hibridación, publicados en 1974, sugirieron que más de un tipo de VPH produce condiloma acuminado. En 1976 se estableció la heterogeneidad genética de los papilomavirus, lo que condujo a Gissmann, Pfister y Zur Hausen a identificar 4 tipos de virus de papiloma humano diferentes, en 1977. En el mismo año, Orth y cols. caracterizaron de manera independiente en París, un nuevo tipo de virus de papiloma humano que produce verrugas cutáneas. El aislamiento y la caracterización de tipos distintos de VPH de verrugas genitales se vio impedido por la escasa producción de partículas en el condiloma genital. De manera fortuita, Gissmann y Zur Hausen encontraron un raro condiloma con elevada producción de partículas, que permitió la caracterización parcial del DNA viral en 1980. Se produjo replicación del DNA de esta lesión en vectores bacterianos y se obtuvieron cantidades suficientes del DNA viral para caracterización adicional del virus, que después se denominó VPH-6, y es el virus prevalente en el condiloma acuminado.

Otras investigaciones lograron después un progreso rápido en la identificación de los tipos de VPH, gracias a una técnica que, a semejanza de la replicación de DNA de VPH, se utilizó por primera vez en el laboratorio de Howley y se publicó en 1979. Este nuevo sistema aplicaba procedimientos de hibridación de bajo rigor utilizando DNA con un marcador radioactivo de tipos conocidos de VPH como sondas. con este método se podían identificar tipos del virus del papiloma, relacionados pero diferentes. En 1979 en Mobile, Alabama, en una reunión sobre el virus del papiloma, el autor aceptó designar a un nuevo virus del papiloma como de diferente tipo, si tenía menos del 50% de homología en su secuencia con otros virus del papiloma se han identificado más de 50 tipos de VPH utilizando un procedimiento de

hibridación de DNA. Varios tipos de VPH son de particular interes para los ginecólogos, entre ellos el VPH-11 aislado Gissmann y cols. en 1982 de un papiloma laríngeo, mediante el uso de DNA del estrechamente relacionado VPH-6 como sonda. A continuación, se observó que el VPH-11 también se encontraba en el condiloma cervical plano, en displasias de bajo grado y en condiloma acuminado de la vulva. la presencia de VPH-11 en lesiones laríngeas y genitales sugiere que la infección perinatal puede ser motivo importante de papilomas laríngeos en niños.

En 1983 ocurrió un suceso importante que relacionó al VPH con el cáncer, cuando Durst y cols. identificaron DNA de virus de papiloma humano en cánceres cervicales, utilizando mezclas de VPH tipos 8,9,10,y 11 como sondas para estudiar otros tumores por análisis de mancha de Southern bajo condiciones rigurosas de hibridación. los nuevos tipos de VPH se denominaron VPH 16 y 18, y posteriormente se encontraron en displasias y cáncinomas de todas las regiones externas del aparato genital masculino y femenino. Después se describieron tipos adicionales de VPH en rápida sucesión, de los que VPH 31-33-35-39-45-51-52-y 56 se relacionaron con displasias genitales de grado elevado y carcinomas; se encuentra VPH 41-42-43 y 44 en cambios cutáneos condilomatosos blandos (8-9-10).

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS DE LA INFECCION GENITAL POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

FACTORES DE RIESGO:

No se han estudiado a fondo los factores de riesgo de la infección por VPH genitales. 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 se ha visto relacionados con la promiscuidad sexual, uso de anticonceptivos orales y el hábito de fumar. Las verrugas genitales no suelen relacionarse con las verrugas cutáneas u otras enfermedades de transmisión sexual. Estudios realizados sugieren que la infección cervical subclínica se relaciona con la edad temprana, promiscuidad sexual, embarazo y antecedentes de verrugas genitales. (9).

TRASMISION SEXUAL:

La transmisión sexual de las verrugas genitales fué motivo de controversia hasta principios del decenio de 1960, cuando la investigación refutó la creencia de que las verrugas genitales eran sólo un tipo de verruga cutánea vulgar. Estudios demostraron que 60 a 66% de los compañeros sexuales de personas con verrugas genitales desarrollaban después un período de incubación promedio de tres meses. No obstante, el período de incubación puede variar de tres semanas a ocho meses. Un estudio sugirió que la infectividad disminuía conforme aumentaba la duración de las verrugas. Es necesario el traumatismo epitelial par inducir la infección por papilomavirus en animales; de manera similar, los sitios más frecuentes para el desarrollo de verrugas en humanos son las zonas sujetas a abrasión durante el coito, como la parte posterior del introito en las mujeres, el prepucio y el frenillo en varones. (11) .

FALLA DE ORIGEN

ASPECTOS VIROLOGICOS DE LOS VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

TAXONOMIA:

Los virus del Papiloma son virus DNA de doble filamento. Debido a similitudes superficiales en el aspecto en que se observan al microscopio electrónico y propiedades biológicas, se clasifican originalmente en la familia de virus de Polioma, denominando a este grupo Papovavirus.

Sin embargo los virus del papiloma (Genero A) tienen un cromosoma más grande (7900 en contraposición de 5200 pares de bases), una capsida más grande de virión (55mm en contra posición con 44mm) y una organización genómica por completo diferente. En consecuencia, es mejor considerar a los papovavirus como familia distinta y singular. los virus del papiloma humano son el grupo más grande; se conocen 66 tipos.

Cuarenta tipos distintos de VPH han sido caracterizados y su expresión clínica y morfológica forman grupos característicos (12-13-14). De tal manera que tipos específicos de VPH han sido asociados con enfermedades clínicamente benignas mientras que otras han sido relacionadas a neoplasias malignas (15-16-17).

HISTORIA NATURAL

CONDILOMA CERVICAL:

Hasta el 90% de los condilomas cervicales ocurren en forma plana, requiriendo aplicación de ácido acético y colposcopia para delimitarlos. Estos condilomas planos son poco prominentes y bien circunscritos, en forma de placas irregulares con una superficie granular ondulada o acuminada. Después de aplicar ac.acético al 5% en su superficie toman apariencia blanquecina, a un grado que depende del grosor de la superficie hiperqueratósica asociada. Estos condilomas son comunmente multifocales y pueden afectar el epitelio escamoso maduro de la porción cervical externa así como el epitelio escamoso inmaduro de la zona de transformación, incluyendo el epitelio escamoso metaplásico que reemplaza las glándulas endocervicales, puede ocurrir extensión hacia el canal endocervical. La infección difusa del epitelio del tracto anogenital inferior por VPH puede producir enfermedad multicéntrica cuando se identifica condilomas floridos de la vulva, las lesiones vaginales internas o condilomas acuminados, con su patron de desarrollo exofítico y papilar, son características del epitelio cornificado del perineo y vulva y son raros en el epitelio escamoso no queratinizado de la vagina y cérvix.

La historia natural del condiloma cervical conteniendo VPH 6 y 11 implica regresión espontánea, buena respuesta a la terapia conservadora, recurrencia impredecible y frecuente persistencia si no se trata. La regresión de las lesiones o la cura aparente después de la biopsia ocurre en el 20-65% de las pacientes mientras que hay persistencia en el 35-80%.

El VPH DNA detectable en el frotis cervical de mujeres citológicamente libres de enfermedad puede presagiar el desarrollo subsecuente de lesiones cervicales e indica latencia en el cérvix colposcópicamente normal. La progresión del condiloma cervical a NIC y

carcinoma microinvasivo se ha observado en un 10% de pacientes en un periodo de seguimiento de dos a tres años.

La historia natural de los condilomas genitales puede ser modificada por factores del huésped, notablemente inmunosupresión y los niveles de hormonas esteroides. La recurrencia del condiloma al inicio y en el segundo trimestre del embarazo reporta comúnmente, con las lesiones incrementando su tamaño y multifocalidad hasta el término. Después del nacimiento, la regresión espontánea de los condilomas es la regla; existe un consenso creciente acerca de la infección genital por VPH durante el embarazo debido a la posibilidad de transmisión vertical de la infección al feto y neonato (17) .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGNOSTICO

CARACTERISTICAS PATOLOGICAS:

CONDILOMA.

Los efectos citopáticos más característicos de la infección por VPH son la vacuolización citoplasmática perinuclear o coilocitosis, en presencia de células epiteliales escamosas superficiales o intermedias con anisocitosis y pignosis nuclear o hiper Cromaticidad. Citológicamente, los coilocitos son células intermedias o alargadas con un borde citoplasmático irregular, una zona distintiva perinuclear de aclaramiento citoplasmático, y una zona periférica de citoplasma denso. los cambios nucleares de los coilocitos son variables, pero en su mayoría son degenerativos en naturaleza. Están caracterizados por pignosis, marginación cromatínica y fragmentación. El alargamiento nuclear, núcleo gigantes y binucleación o multinucleación son comunes en las lesiones coilocíticas y pueden producir un incremento en la proporción núcleo citoplasma que no puede ser distinguida rápidamente de la NIC I. Aunque la coilocitosis es un efecto citopático relativamente específico del VPH, esto puede ocurrir como una reflexión de degeneración vacuolar relacionada con atrofia (en mujeres postmenopáusicas) o en infecciones no relacionadas con VPH, como la tricomoniasis, G. Vaginalis y Candidiasis. En consecuencia, la coilocitosis, debe ser considerada como un marcador de la infección por VPH solo cuando se presenta junto con anomalías de arquitectura y epitelio asociadas con VPH.

La queratinización es una característica prominente, aunque no específica, de la infección por VPH. Esto se manifiesta por cantidades variables de disqueratosis (queratinización celular individual) e hiperqueratosis y paraqueratosis de superficie. La hipergranulosis puede estar o no presente y puede estar marcada.

Los estudios ultraestructurales de las células coilocíticas del

condiloma cervical han confirmado la presencia de viriones VPH intranucleares. Las partículas virales pueden ser detectadas en el 30 - 60% de los condilomas planos cervicales. Los viriones se disponen típicamente en arreglos cristalinos, algunas veces en asociación con filamentos y distribuidos totalmente o en partes del nucleoplasma.

El agrupamiento cromatínico y la reducción del tamaño nuclear características de la cariopicnosis son frecuentemente demostrables y consistentes con daño celular irreversible e infección viral productiva. Son comunes también la irregularidad nuclear, el crecimiento, binucleación y polilobulación. La zona clara perinuclear es pobre en organelos celulares, conteniendo sólo ribosomas aislados. (18).

COLPOSCOPIA:

El colposcopio no es un instrumento de diagnóstico y debe complementarse con citología y biopsia para lograr resultados reproducibles. Este método de diagnóstico consume tiempo y es caro, requiriendo personal con experiencia. Sin embargo, al combinarse con la citología, evaluando un frotis anormal su eficacia diagnóstica puede alcanzar el 100%. El colposcopio provee una imagen ampliada del cérvix, tridimensional de la superficie tisular de la vulva, vagina e incluso cérvix.

La aplicación de ácido acético al 4-5% en la superficies a examinar remuebe el moco y células deshidratadas. En áreas con queratinización anormal, hiperplasia epitelial o hiperdensidad nuclear, la mucosa desecada pierde su transparencia y aparece blanquecina. Esta aplicación de ac.acético, o test de Hinselman, es esencial para el procedimiento. La examinación colposcópica del cérvix se limita a la porción del tercio externo del canal endocervical y es inadecuada para la evaluación de las neoplasias endocervicales. El patrón de reconocimiento en el diagnóstico colposcópico se basa en la evaluación del contorno de la superficie, el tono del color (grado de opacidad) y claridad de la demarcación de las lesiones. La visualización del sistema capilar subepitelial permite la evaluación adicional de los patrones vasculares y la distancia intercapilar. Debido a la

alta resolución del colposcopio, la distribución y grado de las lesiones cervicales puede determinarse con precisión y las áreas anormales pueden ser seleccionadas para biopsia directa.

TEST DE TINCION:

Al aplicar una solución acuosa débil de yodo, la membrana mucosa se tiñe de café caoba profundo (áreas positivas a yodo o a oscurecimiento de Schiller), lo cual es causado por la presencia de glucógeno intracelular. Las áreas de epitelio escamoso de aparición clínicamente anormal que no se tiñen (resultado negativo) pueden estar compuestas de epitelio neoplásico, desprovisto de glucógeno.

Este test se usa ampliamente par ayudar a delinear áreas sospechosas para biopsia. el inconveniente radica en que no todas las áreas del cérvix que no se tiñen representan focos de neoplásia ya que el epitelio columnar, las regiones inflamatorias metaplásicas no se tiñen y un cierto número de neoplásias cervicales siguen siendo positivas a yodo. En vista de que la tasa relativamente alta de falsas negativas, el test de Schiller debe usarse en combinación con gran experiencia clínica en la delimitación de la zona de transformación, ya que los límites de la NIC estarán dentro de los límites de esta zona.

BIOPSIA EN SACABOCADOS:

Las áreas con anormalidad colposcópicas más pronunciadas son delineadas y muestreadas respectivamente mediante biopsia en sacabocados , usando un pequeño instrumento, como lo es la pinza de biopsia en sacabocados de mandíbula cuadrada Kevorkian.

CURETAJE ENDOCERVICAL:

El curetaje endocervical (ECC) se realiza para evaluar la distribución y morfología de la lesión dentro del canal endocervical y para excluir la presencia de carcinoma invasivo, contribuye grandemente a la exactitud diagnóstica de la evaluación colposcópica, particularmente en las

pacientes en las cuales ninguna lesión exocervical puede visualizarse o en las cuales la unión escamocolumnar radica en el canal endocervical, el ECC debe de realizarse en todas las pacientes antes del manejo como externas. Ayuda también al seguimiento postraumático par evaluar la presencia de persistencia o enfermedad recurrente, al espécimen que consiste en fragmentos de tejido endocervical sangre, mucus y cuando es positivo, tiras de epitelio neoplásico (19).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL:

La hiperplasia epitelial inespecífica, la cervicitis y la atipia reparativa pueden producir lesiones que imitan condilomas. Frecuentemente contienen vacuolización citoplásmica degenerativa que puede confundirse con collocitosis. Puede hacerse diferenciación de condiloma notando la ausencia de irregularidades citoesqueléticas, la anisocitosis generalizada la pignosis nuclear y las anomalías epiteliales en la arquitectura, que comprenden la constelación de hallazgos asociados con la infección por VPH. Las lesiones escamosas inmaduras del cérvix incluyendo la metaplasia escamosa con o sin collocitosis o atrofia, deben diferenciarse de la NIC III, aunque estas lesiones no tienen el proceso normal de maduración, están desprovistas de las anormalidades cromatiniconucleares, las mitosis anormales, el pleomorfismo citonuclear y la desorganización epitelial observadas en la neoplasia intraepitelial.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 50 pacientes con resultados de Papanicolaou negativo II enviadas de su clínica de adscripción al Hospital General "Dario Fernández Fierro" y las de consulta de primera vez en la Clínica de Displasias I.S.S.S.T.E. De los meses de Octubre de 1994 a Octubre de 1995.

Se excluyeron las mujeres fuera del rango de edad, que cuenten con una enfermedad sistémica agregada y a las que recibieron tratamiento específico.

En el análisis también se consideró otros datos como son:

- EDAD
- MENARCA
- IVSA
- PARIDAD
- HABITO SEXUAL
- TABAQUISMO
- ANTECEDENTES DE LESIONES CONDILOMATOSA
- ESTUDIO COLPOSCOPICO
- ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

OBJETIVO GENERAL

Describir la prevalencia de la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) en nuestra población y su relación con los factores de riesgo; además de la identificación de hallazgos y lesiones más frecuentemente y la localización mediante las diferentes técnicas.

HIPOTESIS

El Virus del Papiloma Humano (VPH) se asocia con los factores condicionantes que determinan su presencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CRITERIOS DE INCLUSION

- **Mujeres de 20-45 años de edad.**
- **Citología Negativo II y disqueratosis, discariosis, paraqueratosis y presencia de colilocitos.**
- **Mujeres que autorizen ser valoradas por colposcopia y estudio histopatológico.**

CRITERIOS DE EXCLUSION

- **Mujeres fuera del rango de edad.**
- **Mujeres que cursen con otra enfermedad sistémica agregada.**
- **Pacientes que no desean ser estudiadas.**

RECOLECCION DE DATOS

La información se obtuvo de la cédula de recolección de datos, con los siguientes datos; (ANEXO 1).

- a).- EDAD.
- b).- ESTADO CIVIL.
- c).- OCUPACION.
- d).- ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES.
- e).- MENARCA.
- f).- IVSA.
- g).- GESTAS.
- h).- PARAS.
- i).- METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR.
- j).- TABAQUISMO.
- k).- NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES.
- l).- CIRCUNCIDADOS- NO CIRCUNCIDADOS.
- m).- ANTECEDENTES DE VERRUGAS VULVOPERINEALES.
- n).- HABITO SEXUAL.
- o).- ESPOSO CON LESIONES CONDILOMATOSAS PENEANAS.
- p).- PAPANICOLAOU.

RECOLECCION DE DATOS

2

ESTUDIO COLPOSCOPICO

- EPITELIO EXOCERVICAL
- ZONA DE TRANSFORMACION
- EPITELIO CILINDRICO
- PATRON VASCULAR
- LESIONES EN VULVA Y VAGINA
- DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO

* RESULTADO DE ESTUDIO HISTOPATOLOGICO:

La información se obtuvo de la cédula de recolección de datos conciderados especiañmente en el ANEXO 2.

RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes enviadas de su clínica de adscripción con el diagnóstico de Papanicolaou negativo II y de la Clínica de Displasias con los datos sugestivos de VPH. En quienes se encontraron los siguientes resultados.

GRUPO DE EDAD	No. CASOS	PORCENTAJE
20-24	5	10 %
25-29	8	16 %
30-34	7	14 %
35-40	13	26 %
41-45	17	34 %
TOTAL	50	100 %

De donde 70% son casadas, 8% solteras, 18% viven en unión libre y el 4% divorciadas. Siendo el 22% secretarias, el 26% corresponde a empleadas, el 28% amas de casa, 8% técnicas, 14% profesionistas y el 2% estudiantes. Iniciarón su menarca a los 10 años de edad el 4%, a los 11 años el 10%, a los 12 años 24%, 13 años el 36% 14 años el 16%, 15 años 6% y a los 16 y 17 el 2% respectivamente. Con inicio de vida sexual activa 15 a 19 años de edad el 50% y de 20 a 38 años de edad 50% $p=0.03929541$.

En cuanto a paridad se refiere el 66% correspondio de 1 a 3 hijos el 16% tuvieron de 4 o más y el 18% de ellas no parieron (cesareas o abortos) el 40% de las pacientes estudiadas son fumadoras.

De todas las pacientes estudiadas el 14% usan DIU, 26% cuentan con salpingoclasia bilateral, 24% utiliza hormonales orales y de depósito, el método de planificación familiar más utilizado en este estudio fue el ritmo 34% $p=0.00000001$. Y el 2% corresponde a una paciente con HTA.

El 56% de las pacientes estudiadas sólo tuvieron una pareja sexual el 44% tuvieron dos o más parejas sexuales. De estos compañeros sexuales el 32% se encuentran circuncidados y el 68% no circuncidados. De las pacientes incluidas en este estudio el 80% practica sexo oral $p=0.02858861$ y el 28% sexo anal. El 20% tienen antecedentes de verrugas vulvoperineal y de el total de los compañeros sexuales el 38% presenta lesiones verrucosas en pene. El 14% de las pacientes tiene antecedentes heredo familiares Neoplásicos, el 54% no Neoplásicos y el 32% sin antecedentes.

En el estudio del Papanicolaou 72% presentó diagnóstico Negativo II disqueratosis, paraqueratosis, discariosis, presencia de coilocitos (VPH). El 2% Negativo II Metaplasia epidermoide de tipo inflamatorio y datos sugestivos de VPH, el 26% Displasia leve NIC- I y VPH.

De las 50 pacientes con estudio colposcópico el 90% corresponde a lesión escamosa intraepitelial de bajo grado más VPH. Y El 10% al diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial de alto grado más VPH.

El resultado del estudio histopatológico fue del 46% con el diagnóstico Ecto-Endocervicitis aguda y crónica más coilocitos (VPH). El 18% correspondió al diagnóstico de hiperplasia de la capa basal más coilocitos (VPH). El 30% a displasia leve NIC-I más coilocitos (VPH). El 2% con displasia severa más coilocitos (VPH) y el 4% a un Ca. In Situ.

La correlación del estudio colposcópico con el estudio histopatológico fue con el diagnóstico de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado más VPH Y Ecto-Endocervicitis aguda y crónica más coilocitos (VPH) fue de un 44% $p=0.00005230$.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANALISIS

En el análisis bivariado las variables que resultaron con valores por encima de la unidad en la razón de momios para la prevalencia fueron los siguientes:

VARIABLES	R.M.P.	I C. al 95
IVSA	1.45	(.37, 5.66)
TABAQUISMO	1.83	(.47, 7.28)
NO CIRCUNCIDADOS	1.44	(0.35, 6.0)
ANTEC. DE VERRUGAS	2.64	(.52, 13.63)
SEXO ORAL	5.40	(.58, 125.11)

De lo que es importante señalar que el inicio de vida sexual activa (IVSA) a edades tempranas aumenta hasta el 45% de probabilidad de transmisión de VPH. En el hábito tabáquico encontramos que el 83% de las mujeres fumadoras se asocian con la presencia de virus. Por otro lado la ausencia de la circuncisión en la pareja se presentó en un 44% de probabilidades de adquisición, del mismo modo en el antecedente de las lesiones verrucosas a nivel vulvoperineal se obtuvo dos veces más de probabilidad también de que el agente etiológico sea el VPH. Finalmente la práctica de sexo oral entre las parejas con estos factores de riesgo aumenta 5 veces más la probabilidad de contacto con el virus.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos planeados en el protocolo las características biológicas, sociales y conductuales, nos permite inferir lo siguiente. Existen parámetros de comparación con respecto a las variables relacionadas con los hábitos sexuales como es el sexo oral que representó la variable de mayor interés; seguido de esto, el antecedente de las verrugas sobre los genitales ocupó en ordinalidad el segundo lugar.

Las variables referidas evidencian el aspecto conductual que repercute sobre prácticas de riesgo en la actividad sexual; base principal en la transmisión de VPH.

El hábito tabáquico participa de manera complementaria al permitir correlacionar la asociación entre el consumo de esta droga y la presencia de virus.

El inicio de vida sexual activa (IVSA) y la ausencia de la circuncisión son condiciones que aumentan la adquisición y transmisión de VPH.

Los anteriores hallazgos se correlacionan con lo descrito en la literatura Nacional e Internacional. De tal forma que permita representar la validez en el estudio realizado.

En el presente estudio la mayor significancia fue la correlación del estudio colposcópico y el estudio histopatológico.

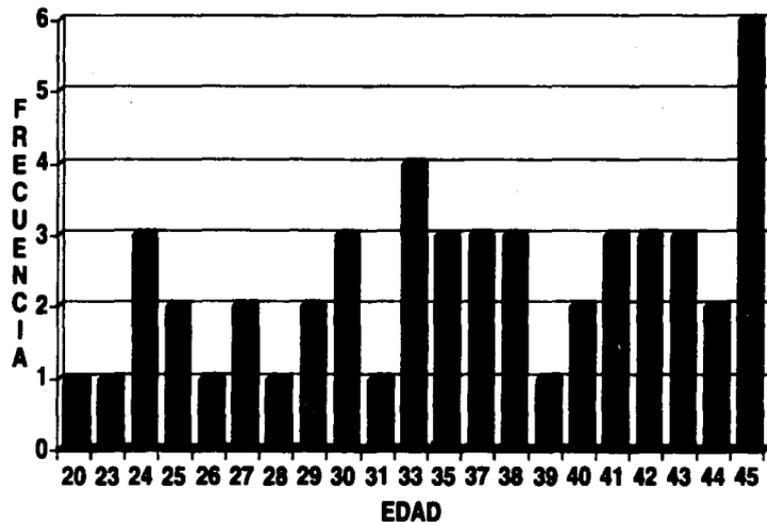
Con base en el estudio se corroboró por medio de las técnicas de aplicación de ácido acético al 5% donde se observó en la gran mayoría zonas acetopositivas y con la técnica Schiller se visualizaron las áreas Yodo débil o Yodo clara.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOSPITAL DARIO FERNANDEZ FIERRO



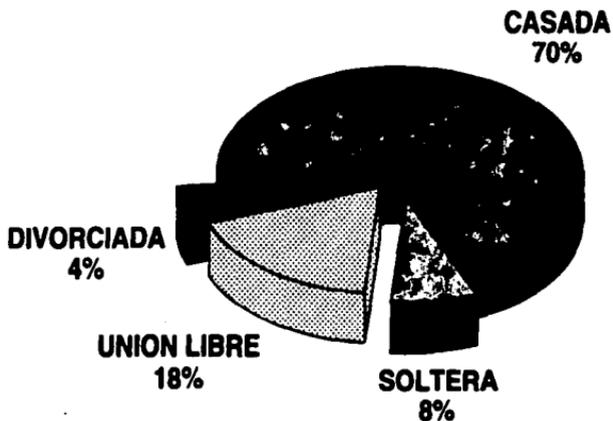
EDAD



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ESTADO CIVIL

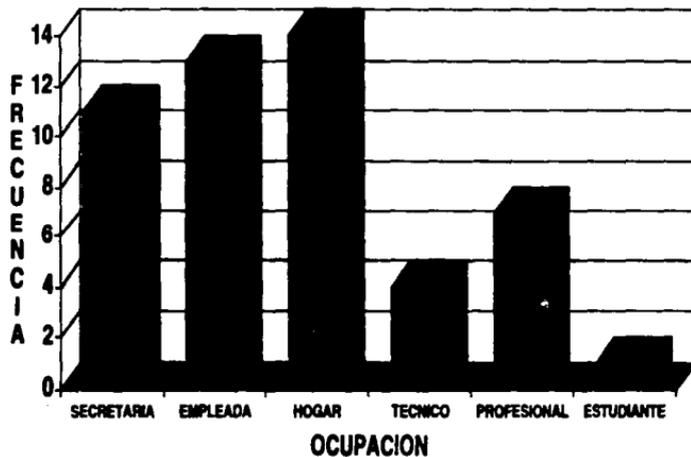


TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

HOSPITAL DARIO FERNANDEZ FERRO



OCUPACION

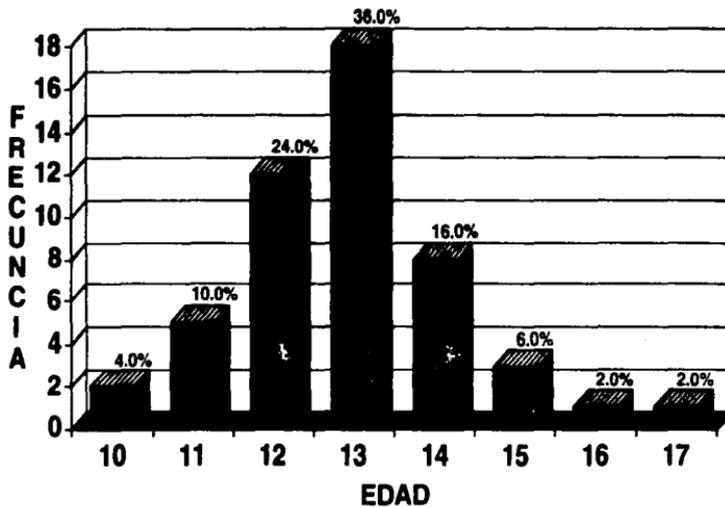


TESIS CON
FUENTE DE ORIGEN

HOSPITAL DARIO FERNANDEZ FIERRO



MENARCA

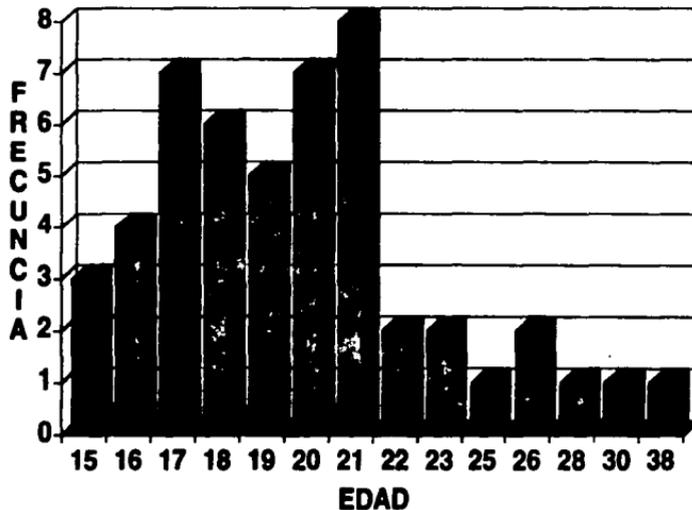


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOSPITAL DARIO FERNANDEZ FIERRO



INICIO DE LA VIDA SEXUAL ACTIVA (IVSA)

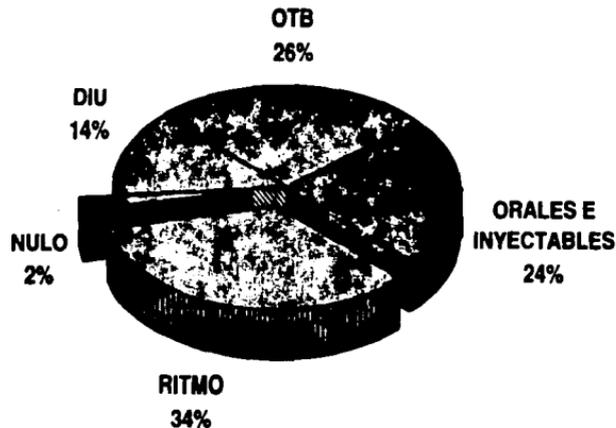


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ISSSTE

METODO DE PLANIFICACION FAMILIAR



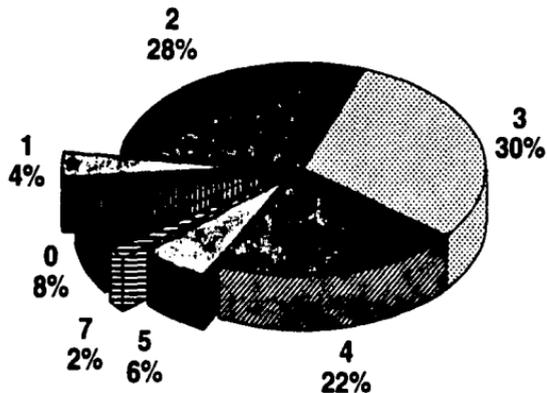
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

HOSPITAL DARIO FERNANDEZ FIERRO



ISSSTE

NUMERO DE GESTACIONES

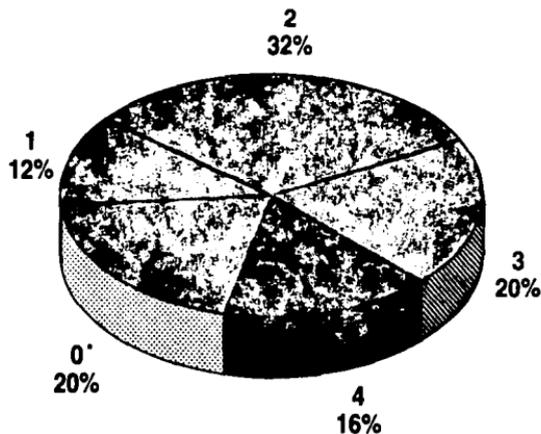


LESION CON
FALTA DE ORIGEN

HOSPITAL DARIO FERNANDEZ FIERRO



NUMERO DE PARIDAD



* NO PARIERON (CESAREAS O ABORTOS)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

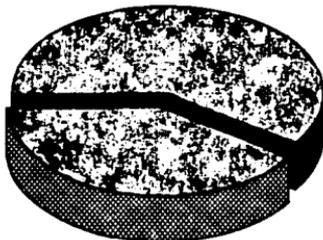


ISSSTE

TABAQUISMO



NEGATIVO
60%



POSITIVO
40%

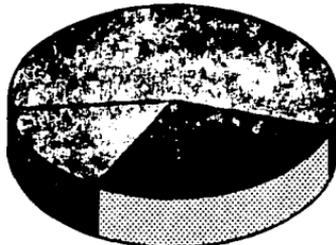
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



NUMERO DE COMPAÑEROS SEXUALES



1 COMPAÑERO
56%



3 ó MAS
COMPAÑEROS
16%

2 COMPAÑEROS
28%

FALTA DE ORIGEN



ISSSTE

COMPAÑEROS SEXUALES CIRCUNCIDADOS



CIRCUNCIDADOS
32%

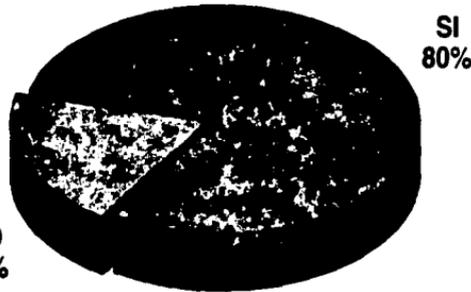


NO
CIRCUNCIDADOS
68%

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



PRACTICA DE SEXO ORAL



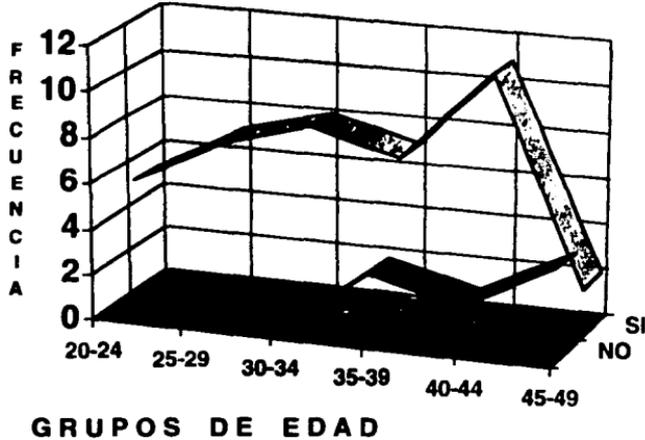
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HOSPITAL DARIO FERNANDEZ FIERRO



PREVALENCIA DEL VPH EN EL HOSPITAL

PRACTICA DE SEXO ORAL/EDAD



TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

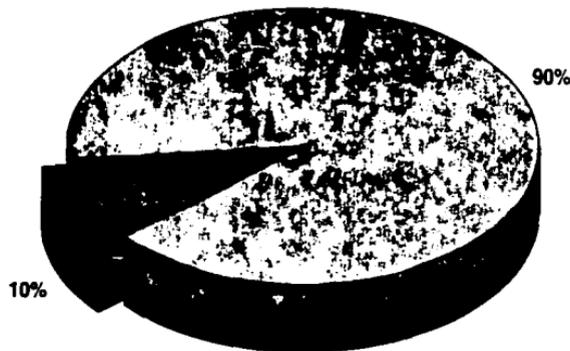


DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO



LESION ESCAMOSA INTRAEPITELIAL

- DE BAJO GRADO +VPH
- DE ALTO GRADO+VPH



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

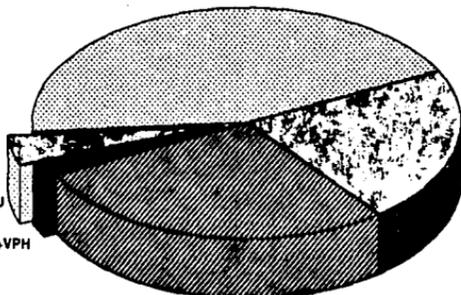


ISSSTE

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO



ECTO-ENDOCERVICITIS
AGUDA+VPH
44%



CA INSITU
4%

DISPLASIA SEVERA+VPH
2%

DISPLASIA LEVE NIC-I
+VPH
28%

HIPERPLASIA DE LA CAPA
BASAL+VPH
22%

38-A

M.A.V.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

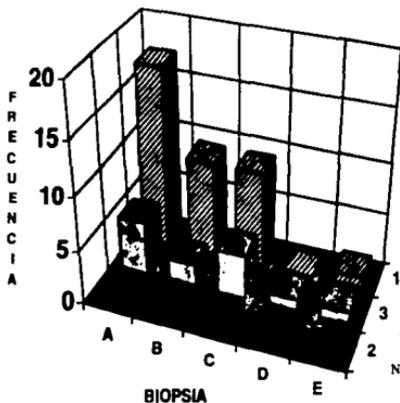


ISSSTE

PREVALENCIA DEL VPH EN EL HOSPITAL



ESTUDIO HISTOPATOLOGICO PAPANICOLAOU



A= Ecto-Endo Cervicitis Aguda y Cronica+VPH

B= Hiperplasia de la capa basal +VPH

C= Displasia Leve NIC-I +VPH

D= Displasia Severa + VPH

E=Ca.Cu. In.Situ.

- 1 NEGII Disqueratosis Discariosis Paraqueratosis (Coloictos-VPH)
- 2 NEGIII Displasia Leve NIC-I+VPH
- 3 NEGII Metaplasia Epidermoide + datos Sugestivos de VPH

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

HOSPITAL DARIO FERNANDEZ FIERRO

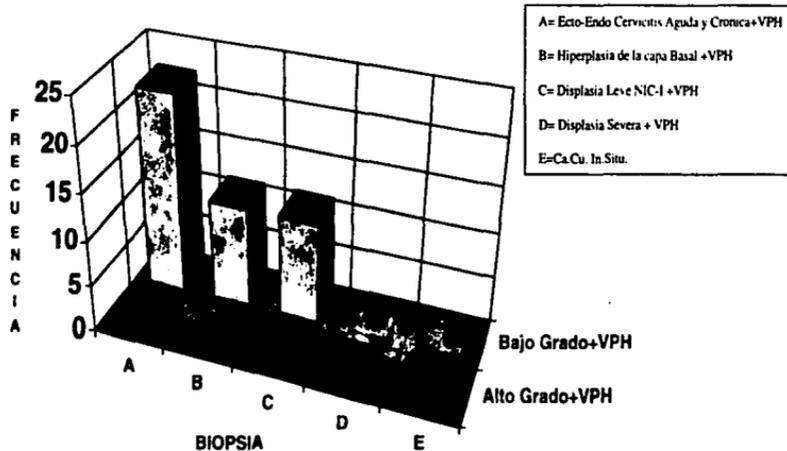


ISSSTE

PREVALENCIA DEL VPH EN EL HOSPITAL



COLPOSCOPIA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



F I C H A D E I D E N T I F I C A C I O N

NOMBRE : _____
NO. EXPEDIENTE : _____ EDAD : _____
EDO. CIVIL : _____ OCUPACION : _____
DOMICILIO : _____ TEL: _____

ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES : _____

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS:

MEMARCA: _____ CICLO MENSTRUAL _____
I.V.S.A. : _____ GESTAS : _____ PARAS: _____
ABORTOS: _____ CESAREAS : _____ L.U.I. _____
LEUCORREA : _____ PAPANICOLA OU : _____
METODO ANTICONCEPTIVO: _____ TIEMPO : _____

F A C T O R E S D E R I E S G O

TABAQUISMO : _____ TIEMPO E INICIO : _____
NUMERO DE CIGARRILLOS : _____ NUMERO DE COMPANEROS : _____
CIRCUNCIDADOS: _____ N°CIRCUNCIDADOS : _____
ANTECEDENTE DE VERRUGAS : _____
SEXO ANAL : _____ SEXO ORAL : _____
ESPOSO CON LESIONES CONDILOMATOSAS. _____

DRA. MARCELA AGUIRRE VILLA RIIGO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



COLPOSCOPIA Y PATOLOGIA CERVICAL

ESTUDIO

FECHA

MEDICO

NOMBRE

EDAD

COLPOSCOPIA:

SATISFACTORIA ()

INSATISFACTORIA ()

EPITELIO EXOCERVICAL:

NORMAL ()

ANORMAL ()

ZONA DE TRANSFORMACION:

NORMAL ()

ANORMAL ()

EPITELIO CILINDRICO:

NORMAL ()

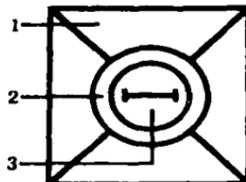
ANORMAL ()

PATRON VASCULAR:

NORMAL ()

INFLAMATORIO ()

ATIPICO ()



DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO:

OBSERVACIONES:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mertz. G. J. Genital Herpes Simplex virus infections. Med-Clin-North, Am; 1990 Nov. 74 (6) 1433-54.
- 2.- Alex F. MD, Human Papillomavirus DNA infomites on onjectes used for management of patientes with. Genital Human Papillomavirus infections Obstet. Gynecol. 74,1990.
- 3.- Arvin AM. Current indications for the clinical used of Acyclovir curr opin-infect. Dis 2/3 (386-392) 1988.
- 4.- Villers EM, Wagnerd et al 1992 Human Papillomavirus in woman without and whit Cytological abnormalities: Result of a 5 year follow up study gynecologic oncology (44,33-39).
- 5.- Peter Bistoletti, MD, HPD Agenta Zellbi,MD Genital Papillomavirus infection after treatment for cervical intraepitelial neoplasia cancer 62: 2056, 2059, 1991.
- 6.- Byre M, Taylor-Robinson D, Harris JRW; Cervical displasia and HIV infection. Lancet 1: 239, 1988.
- 7.- Human Papillomavirus DNA Determination of anal condyloma, dysplasias and Aquamous carcinoma with in situ hybridation Marie A. Dungan. AJCP July 1990 vol. 92 Num. 1-16-21.
- 8.- Millan DWM, Davis JA, Toront TE: DNA Sequence of Human Papillomavirus types 11,16,18,in lesiones of the Uterine cervix in the whest of Scotland. Br. Medj. 293: 93-96,1990.
- 9.- Zorheh S. Naghashfar, Niel B, Rosenshein caracterizacion of Human papillomavirus type 45. an newtype 18, related of genital tract.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 10.- Joseph P. Icinogle, Donnal. Subtypes of Human Papillomavirus 16 in cervical tissue the lancet, December 2 1989.
- 11.- Michele J. Hency, BS, Michael W DM Asociation of Human Inmunosuppression with Human Papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia. Am; J Obstet. Gynecol. Feb. 1989 vol. 160 (2) 352-354.
- 12.- Gross G, Ikenberg H, Grisman L, Hage Dorn M. (1985) Papilloma-virus infection of the anogenital region correlation of a new nomenclature J. Invest Dermatol. 85: 147.
- 13.- Meisels A, Morin C, Cases Cordero M. (1982) Human Papillomavirus infection of cervix uterine. Int. J Gynecol Phatology: 7
- 14.- Howley,PM (1982) Human papillomavirus Arch Phatol Lamed 106: 429.
- 15.- Crthg, Favre M, Brerturg F, et al (1980) Epidemodysplasia verruciformis: A Model for the role of Papillomavirus in Human cancer Inesse, M, Todaro G, Zur Hausen H, (EDS). viruses in naturally occurring cancer, Cold Sprig Harbor, N.Y. Coldespring Harbor laboratory press, vol. A .P. 259.
- 16.- Zur Hausen H, Gissman L, Bohart M, et al (1984) prence of Human Papillomavirus in genital tumors. J. Invest. Dermatol. 83: 265.
- 17.- Meisels A, Roy M, Fortier M, AL (1981) Human Papillomavirus (HPV) Infections of the cervix: The Atypical Condyloma Acta cytol 25: 7.
- 18.- Richart RM, Vaillanthw (1955) influence of the cell collection. Technic upon cytologic diagnosis. Cancer 18: 1474.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

- 19.- Hatch Kd, Singleton HN, ORR, JW, et al(1985) role of endocervical curattage in colposcopy. *Obstet. Gynecol.* 65: 403.
- 20.- Pierloigi Benedotti, Panici, MD, Giovanni Scambia MD, Francesco Battglin. Oral Condiloma lesion in patientes wiht. Extensive genital Human Papillomavirus infection *AM. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 1677: 451-8.
- 21.- Department of Obstetrics and Gynecology; Ancona University Italy invest. 1994: 38 (2) 134-9. Vaginal Micropapillary lesion are not related to Human Papillomavirus infection: in situ hybridization and polymerase chain reaction detection techniques.
- 22.- T-Cell Epitopes in Human Ppillomavirus proteins Sadovnikova-E; Stauss- HJ, University Collage London Medical School Courtauld Institute, UK. 1994 Jul. (91) :87-93.
- 23.- Department of Pthology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Mayland 21287. Immunology of the Human Papillomavirus in relation to cancer. *Curr-Opin-Immunol.* 1994 Oct.; 6 (5) : 746-54.
- 24.- Fletcher S (1983) Histopathology of Papillomavirus infection of the cervix uteri; The History, Taxonomy, Nomenclature and reporting of Koilocytic changes. *J. Clin. Pathol* 36: 616.
- 25.- Erick Soegaard Andersen, MD et al (1990) Cryo Surgery for cervical intraepithelial neoplasia: 10 year follow up *Gynecologic Oncology* 45: 2440-242.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**