



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

"INCIDENCIA DE CONDILOMA CERVICAL Y SU
ASOCIACION CON CARCINOMA
CERVICOUTERINO".

EXPERIENCIA DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL OBREGON.

1987 - 1988

TESIS DE POST-GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
La Especialidad en Ginecología y Obstetricia

P R E S E N T A

Dra. Guillermina Corona Verdizca

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL OBREGON



CD. OBREGON FEBRERO 1989

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E :

	Págs
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	2
HISTORIA	3,4
FRECUENCIA	5
EPIDEMIOLOGIA	6
CUADRO CLINICO	7
DIAGNOSTICO	8,9
HISTOPATOLOGIA	10
TRATAMIENTO	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
OBJETIVOS	13
JUSTIFICACION	14
MATERIAL Y METODOS	15,16
RESULTADOS Y DISCUSION	17-24
CONCLUSIONES	25
RECOMENDACIONES	26
BIBLIOGRAFIA	27-29.

R E S U M E N :

El cáncer cérvicouterino, una de las neoplasias malignas que mayor morbilidad ocasionan en el mundo (segundo lugar de las neoplasias ginecológicas). El cual tiene una etiología multifactorial y dentro de la cual uno de los factores preponderantes es la infección por virus del papiloma humano (HPV). Fueron estudiados en el Centro Médico Nacional Obregón, en el periodo comprendido entre el 10 de Noviembre de 1987 y en 31 de Octubre de 1988. Con la finalidad de determinar la incidencia de infección por HPV y su asociación con carcinoma cérvicouterino entre la población derechohabiente de nuestro Hospital, a fin de lograr otorgar un diagnóstico y terapéutica adecuadas y con ello disminuir la morbilidad por dicha causa.

Otra finalidad de este trabajo es presentar una revisión bibliográfica actualizada y resumida, tratando de conjeturar diversos criterios de investigación, diagnóstico y manejo que permita tener acceso en forma rápida al lector consultante.

Finalmente mencionar que un estudio de este tipo permita establecer comparaciones de dicha incidencia y dicha asociación con los reportes de otros Hospitales u otros autores Nacionales y Extranjeros. Además de ser una base para estudios posteriores, principalmente en relación a estudios en forma prospectiva que puedan posteriormente ser realizados en nuestro Hospital.

Nuestros estudios coinciden en gran medida con los realizados en otros Hospitales. Se constatarán en otro apartado.

ANTECEDENTES :

El cáncer cervicouterino es una de las neoplasias malignas que mayor morbimortalidad ocasionan en el mundo. Después del cáncer de mama que constituye aproximadamente el 24 % de todos los cánceres de la mujer, la localización más frecuente del carcinoma femenino es la del tracto genital, - que representa entre el 20-25% aproximadamente. Dentro del tracto genital la localización más frecuente es la uterina (85%) y alrededor del - (90%) de estos óltimos se localizan en el cuello .(8).

Las proporciones para carcinoma cervicouterino varían para los diferentes grupos sociales y étnicos desde una baja de 3.6 x 100,000 para las - mujeres Judías hasta una alta de 97.6 x 100,000 mujeres de Puerto Rico.

El cáncer cervicouterino representa difusión relativamente considerable en toda la América del Sur y en muchas regiones del Asia donde representa casi el 40 % de todas las enfermedades malignas de la población femenina. En el mundo Occidental es una enfermedad más rara ,ahí la mortalidad es - aproximadamente 10 por cada 100,000 personas. La mayor frecuencia del carcinoma cervicouterino es en Iberoamérica entre los estratos pobres de la población.(12).

En México, en la población derecho-habiente del IMSS (principales centros hospitalarios de toda la República), en el período de 1982-1983 según estudios realizados por el Dr. Cassab Massfura y cols el carcinoma cervicouterino ocupa el primer lugar en frecuencia con 18129 egresos hospitalarios y el tercer lugar en defunciones por cáncer, tiene el menor porcentaje de letalidad (6.1%) con predominio del mismo durante la 4a y 5a décadas de la vida .En este estudio el primer lugar de mortalidad correspondió a Veracruz, Ver, el segundo lugar Cd Obregón, Son, Torre'on Coahuila, León Gto, Valle de México, CMI, CTR, Puebla ,Pue, y Mérida Yucatán. El Ter lugar Monterrey Nvo León (5,6) .

En el Sur de Sonora en 1982-1983 el carcinoma cervicouterino ocupó el primer lugar en frecuencia de todos los cánceres de la economía, con 246 casos (21.9%) según estudios realizados por el Dr Rodríguez Peral y cols.

El cáncer cervicouterino es una enfermedad que tiene una etiología multifactorial (1, 13, 16, 34) .

Entre los factores oncogénicos importantes del carcinoma cervicouterino se han implicado agentes infecciosos del tipo papilomavirus humano (HPV) subtipos 16, 18 y 31 (1, 2, 13, 15, 29, 30) .

El virus del papiloma humano comprende un grupo heterogéneo de virus que abarca 42 subtipos diferentes hasta el momento actual (1, 7, 29, 29, 30, 36) , Los cuales se han determinado de acuerdo a los antígenos de la cápside viral así como al patrón enzimático del DNA del virus (7, 22) . Los virus del papiloma humano se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza son parte de la Familia de Adenovirus humano, son especie-específico y producen papilomas cutáneos y mucosos en el huésped (22) .

Los papilomavirus son oncogénicos in vitro e in vivo (22). La infección del cérvix uterino por virus del papiloma humano (HPV) ha sido reconocida como la más temprana manifestación del espectro morfológico de los precursores del cáncer cervicouterino que puede ser diagnosticada por programas de detección citológica (1, 11, 28, 29, 30).

Desde que la infección por virus de papiloma humano se describió como una enfermedad sexualmente transmitida es importante identificar correctamente los cambios morfológicos inducidos por este virus a fin de que los compañeros masculinos sean examinados y tratados lo antes posible. Y principalmente descender las posibilidades de desarrollo del cáncer cervical, una enfermedad frecuente y potencialmente mortal.

HISTORIA :

- 1.- En 1901 Ciuffo consideró a la infección por HPV como el agente causal de las verrugas humanas.
- 2.- Rouss y Kidd sugirieron una interacción entre las moléculas orgánicas policíclicas relacionadas con la carcinogénesis y los agentes virales sospechosos en el desarrollo de las neoplasias (13). (1936).
- 3.- 1945 se confirmó en forma definitiva la transmisión sexual (19).
- 4.- 1949 Ayra describió el kolloidito.
- 5.- 1956 Koss y Durfu introdujeron el término atipia coliocítica (19).
- 6.- 1960 Papanicolaou descubrió a las células originadas a partir de las verrugas genitales (27).
- 7.- 1961 Williams y Cole descubrieron por microespectrofotometría que las lesiones cutáneas y las verrugas contenían partículas virales de morfología similar (18).
- 8.- 1973 Rotkin y cols se refirieron a la neoplasia cervical como una enfermedad transmitida por un agente venéreo, la cual puede afectar a hombres y a mujeres (18).
- 9.- 1975 Se pensó que las lesiones cutáneas y las lesiones genitales eran de la misma etiología (18).
- 10.- 1976 Meisels y Fertin hicieron la primera descripción de la citomorfología de esta infección (11). Además descubrieron al diskeratocito. Introdujeron además la clasificación para lesiones papilar, plana e invertida (19).

- 11.- 1977 Meisels y Cols postularon que la infección cervical por HPV podía ser un precursor de la neoplasia cervical (33).
 - 12.- 1979 Sternberger y Cols mostraron un eficiente método para la detección de HPV (Peroxidasa - antiperoxidasa).
 - 13.- 1980 Reid y Cols aislaron el HPV de lesiones cervicales (19).
 - 14.- 1981 Meisels y Fortin introdujeron el concepto de condiloma atípico (19).
 - 15.- 1981 Fu, Fujii y Cols por medio de la microespectrofotometría demostraron que el condiloma es diploide o poliploide mientras que que la displasia o neoplasia son aneuploides.
 - 16.- Green y Cols descubrieron el subtipo 10, en 1982 así mismo en ese año : Gissman y Cols se refirieron al condiloma acuminado y describieron al Condiloma Gigante de Buschke Lowenstein. Señalaron que por lo menos 6 tipos diferentes de HPV se encuentran en las lesiones genitales indicando el grado de tropismo de los tejidos (18).
 - 17.- 1983 Durst y Cols, Green y Cols, Gissman y Cols, 1984 Boshart y Cols describieron a la displasia, carcinoma in situ y al carcinoma invasor del cérvix. (18).
 - 18.- 1984 Okagaki describió al carcinoma verrucoso.
 - 19.- 1984 Boshart y Cols descubrieron al subtipo 18.
 - 20.- 1984 Zur Hausen y Cols propusieron la relación entre HPV , NIC, y cáncer cervicouterino invasor.
 - 21.- 1984 Levin y Cols demostraron que un elevado número de parejas de mujeres con cualquier tipo de condiloma o un alto grado de neoplasia cervical intraepitelial presentaba cualquier tipo de lesión en genitales externos demostrable frecuentemente por colposcopia (peniscopia) o lesiones de la porción distal de la uretra (18).
 - 22.- 1984 Wagner y cols descubrieron 1 test para hybridización de DNA de HPV. Conociéndose con la actualidad 42 subtipos diferentes de virus papiloma humano los cuales se numeran de acuerdo a su descubrimiento (25) De éstos 9 son comúnmente encontrados en el tracto genital femenino : los subtipos 6 y 11 se encuentran comúnmente en las verrugas acuminadas. los subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39 y 42 se encuentran en el cáncer cervical. Otros subtipos como el 3, 10, 30 y 34 son raramente aislados del tracto genital parecer sin importancia para el desarrollo de neoplasia cervical.
- Habiéndose clasificado a los diferentes subtipos de HPV en 3 grupos de acuerdo a su capacidad oncogénica: 6, 10 y 11 de bajo riesgo, 16 y 18 de alto riesgo para el desarrollo de cáncer cervicouterino. Y al resto de riesgo intermedio (35).

FRECUENCIA :

El cáncer cervicouterino se ha visto asociado a infección por HPV en proporciones que varían entre el 40-90%. (34). Reportándose en la literatura universal que la frecuencia de condiloma cervical varía entre 1 y 2% en estudios de citología cervicovaginal, pero en estudios de mujeres jóvenes con manifestaciones la frecuencia se eleva hasta un 10% (1,7,13,22). En los últimos 10 años la frecuencia de condiloma ha aumentado de manera considerable (32).

En México en el Hospital General SS la frecuencia es de 11.4% (biopsias) (1).

Los subtipos virales 16 y 18 se encuentran en el 75% de los carcinomas cervicouterinos invasores y raramente en el condiloma acuminado. (18).

Meisels y Cols reportaron que el 70% de las displasias cervicales se encuentran relacionadas al virus del condiloma (13, 22).

Kurman usando técnicas de Inmunoperoxidasa encontró la presencia de Ag de HPV en 63% de los casos de displasia leve, 15% de displasia moderada, 17% de displasia severa y 10% de carcinoma in situ (7, 22).

Meisels y Cols encontraron además que en el 4.8% de los condilomas ordinarios hay progresión a carcinoma en 1 período de 3 años, mientras que en el condiloma atípico la progresión se presenta en el 11.5% en 2 años (1).

Reid y Cols han demostrado que la infección por HPV está asociada con un riesgo relativo 7 veces mayor con neoplasia cervical (preinvasora e invasora) (22).

En estudio realizado en ISSSEM-Toluca de 214 casos (Ago 85- Jul 86) de mujeres portadoras de NIC 42 casos (84%) presentaron evidencia morfológica de infecc. por HPV con prevalencia en grupos de 15 a 31 años. De los 42 a 36 (85.7%) correspondieron a DCC clase III, 5 (11.9%) a clase IV; 1 (2.4%) a clase V. 27 casos (64.23%) displasia leve, 8 (19.4%) Displasia moderada, 5 (11.9%) displasia severa; 1 ca cu (2.4%) in situ epidermoide y 1 (2.4%) un carcinoma cervicouterino invasor (26).

EPIDEMIOLOGIA :

Hace algunos años el condiloma se consideraba una lesión benigna y se creía que curaba en forma espontánea. Actualmente se sabe que el virus del papiloma humano juega un papel preponderante en la genesis del carcinoma cervicouterino. Al virus del papiloma humano se le ha atribuido un papel importante tanto en la inducción como en la promoción del CaCu.

Esta infección es 3 veces más común que el herpes genital, la única enfermedad sexualmente transmisible con mayor frecuencia que el condiloma es Chlamydia Trachomatis (32, 35).

Desde el punto de vista epidemiológico las lesiones condionatosas se presentan en un grupo de edad más joven que las displasias y el carcinoma cervicouterino (22). En edades que oscilan entre 13 y 61 años con promedio de 20 -25 (32).

El sitio importante para la infección por HPV es la unión escamocolumnar. (16,27).

El período de incubación va de 6 semanas a 9 meses, ocasionalmente hasta 3 años (32).

El condiloma del cérvix uterino es producido por 1 virus del gpo papova, mencionado ampliamente ya, y las lesiones que lo caracterizan aparecen de 4 - 12 semanas después del contacto venéreo (1).

La infección es más frecuente en mujeres jóvenes sexualmente activas, principalmente cuando tienen múltiples compañeros sexuales (1,22) y con inicio de actividad sexual en etapas tempranas. Se cree que el cérvix inmaduro cubierto por una capa de células inmaduras cuando la metaplasia escamosa ha preemplazado al epitelio columnar. El condiloma se puede establecer de manera similar a una infección primaria y puede representar un primer paso en la carcinogénesis. El virus se transforma en latente, posteriormente si los factores del huésped se hacen favorables (disminución de la inmunidad, traumatismos, infecciones o infestaciones cervicales) el virus es integrado al genoma celular, activa el fenómeno de carcinogénesis, luego las lesiones se harán aparentes morfológicamente (22).

La evolución que sigue la infección viral es variable, así en el 40% de los casos hay una involución de los condilomas con o sin tratamiento, el 50% permanecen estacionarios y el 5 a 7% progresan a carcinoma cervical en un año (1). El período de latencia puede extenderse hasta 27-30 años (L).

El HPV es peitelotrófico y la mayor parte de los cánceres humanos son carcinomas (13).

En muchas ocasiones la infección por HPV coexiste con otras lesiones intraepiteliales las cuales pueden diagnosticarse por biopsia o como dirigidas por colposcopia/.

En cuanto a su capacidad de producir transformación neoplásica los HPV se clasifican en 2 grupos:

6,10 y 11 son de bajo riesgo (se encuentran en las células como episomas). 16,18,31 ,33 y 35 son de alto riesgo (están integrados al genoma de la célula huésped). (1).

Los factores de riesgo son: actividad sexual temprana, parejas múltiples o pareja con diversos compañeros y tabaquismo.

La paciente con lesiones cervicales x HPV puede tener los mismos además en uretra, periné, vulva y ano, pudiendo además coexistir un subtipo viral con otros. Las lesiones pueden ser con - dilomas acuminados, planos o neoplasia intraepitelial vulvar, neoplasia intraepitelial perineal, neoplasia intraepitelial anal.

CUADRO CLINICO :

La mayoría de las infecciones son subclínicas , cuando existe sintomatología las manifestaciones clínicas más comunes son : Leucorrea , prurito vaginal y en ocasiones hemorragia post coito. (22, 7).

La infección por papilomavirus humano en el aparato genital femenino se manifiesta por 4 tipos netos de lesiones condilomatosas:

- 1).-El condiloma acuminado florido .
- 2).- El condiloma espigado.
- 3).- El condiloma plano.
- 4).- La cervicitis o vaginitis condilomatosas.

De éstos los más comunes son los condilomas planos (69%) y el espigado, de los otros en orden de frecuencia son el exofítico o papilomatoso y el condiloma invertido.

El condiloma acuminado se caracteriza por un epitelio engrosado blanquecino con proyecciones digitiformes.

El condiloma espigado muestra áreas blanquecinas con picos.

El condiloma plano que se presenta como una lesión plana, blanca con patrón en mosaico en los cuales los vasos no son muy aparentes.

La cervicitis o vaginitis condilomatosas que muestra un epitelio rojo con puntos blancos elevados y puede encontrarse solo o en asociación con el condiloma plano. (7, 18,22,32).

Una proliferación papilomatosa típica del cuello es rara.La lesión colposcópica visible es representada por el condiloma plano (18,22).

La única diferencia entre el condiloma plano y el acuminado es que uno es macroscópicamente un papiloma aparente mientras que el otro es una proliferación epitelial invisible, reconocible únicamente por la aplicación de ácido acético (23).

DIAGNOSTICO :

La conjunción de criterios citológicos, colposcópicos e histológicos conllevan al diagnóstico de condiloma del cérvix (32).

La Citología exfoliativa (Papanicolaou) es el método más sensitivo para la detección de HPV o la neoplasia cervical temprana en grandes poblaciones (18,32), se encuentra positiva en el 3 -10% de mujeres jóvenes (13, 32).

Los HPV inducen un cambio citopatológico " koilocitosis " el cual es reconocible en preparaciones citológicas o histopatológicas.

Con el incremento de la severidad del CIN I a III la frecuencia asociada a condiloma y condiloma atípico disminuye (27)

Existen células que son diagnósticas de infección por HPV: El Koilocito y el disqueratocito (18)

El koilocito es patognomónico de infección por papilomavirus humano (18,26,27,28,32 y 36).

El KOILOCITO es una célula escamosa madura caracterizada por la presencia de una gran cavidad perinuclear, el núcleo usualmente muestra cromatina, la membrana nuclear no es aparente, no tiene nucleolo, la binucleación es frecuente. (18,36).

El DISKERATOCITO es una célula escamosa madura con un citoplasma denso y eosinofílico brillante, núcleo vesicular.

Cualquiera de estas 2 células se puede encontrar sola en las muestras o pueden coexistir.

Se debe hacer nota que existe el problema que en muestras consecutivas no se encuentra siempre la misma alteración morfológica cuando se toman éstas con un intervalo de por lo menos 3 meses entre 1 y otra, la 2a muestra puede no mostrar la lesión diagnosticada al principio. Se han encontrado muestras que reportan displasia o carcinoma in situ e infección por HPV por biopsia y con una 2a muestra con evidencia únicamente de infección por HPV. La siguiente muestra revelando solamente células derivadas de lesiones displásicas. (18,36).

La COLPOSCOPIA es obligadamente el primer paso en el manejo de las pacientes con muestras anormales y condiloma. Esto no es un método diagnóstico sino complementario (13). El diagnóstico se hace mediante biopsias o conos dirigidos. Proves al clínico la medida de la lesión o lesiones, su distribución y si existen áreas de invasión abajo del patrón vascular. Se realiza además de colposcopia y biopsia dirigida el grado del canal cervical en pacientes no embarazadas con sospecha de Cacu microinvasor.

Con el colposcopio se localizan 4 lesiones condilomatosas (7,22):

- 1).- Condiloma acuminado.- que se caracteriza por el epitelio engrosado blanquecino con prolongaciones digitiformes.
- 2).- Condiloma espigado.- muestra áreas blanquecinas con picos.
- 3).- Condiloma plano.- se presenta como una lesión plana, blanca con patrón de mosaico en los cuales los vasos no son muy aparentes.
- 4).- Condiloma invertido muestra una proliferación interna hacia el estroma involucrando glándulas endocervicales y se ha confundido con el carcinoma.

En el caso de que exista duda diagnóstica debe hacerse como diagnóstico y en ocasiones terapéutico en las pacientes que no requieran HTA por otra causa. (18).

MICROSCOPIA ELECTRÓNICA:

Estudios de DNA por microscopía electrónica muestran que el condiloma se caracteriza por un patrón diploide o poliploide mientras que la neoplasia o el carcinoma son aneuploides. La aneuploidia identifica a las lesiones precursoras del cáncer (18). El genoma viral se encuentra libre en las lesiones benignas, pero es frecuentemente integrado al DNA celular en cánceres invasores y en líneas celulares derivadas de cánceres invasores (18).

Las lesiones poliploides regresan espontáneamente en el 91% de los casos y raramente persisten (18). Las células derivadas de las infecciones por HPV pueden reportar partículas hasta en el 48% de los casos las cuales se encuentran más frecuentemente en los kolloitios (18). En contraste el 7% de las lesiones aneuploides regresan espontáneamente, 81% persisten como NIC y el 12% progresan como cáncer invasor. (18).

HYBRIDIZACION MOLECULAR:

Estudios recientes de este tipo confirman el espectro morfológico de las infecciones asociadas a HPV. Se utiliza mediante hibridización in situ para comparar la distribución de los HPV en los tejidos, es útil para el diagnóstico de DNA de los HPV, el cual es positivo en aprox el 80% de los casos (9,10,21,23,27,29,19).

INMUNOCITOQUIMICA:

Las técnicas de inmunoperoxidasa (PAP) han sido usadas para identificar Ag de HPV en tejidos de neoplasia intraepitelial cervical. Se realiza en cortes de tejidos en parafina. El condiloma atípico y el plano contienen Ag en el 33-80% de los casos (7, 1,2,27,30).

HISTOPATOLOGIA :

Histológicamente se encuentran 3 variantes , un crecimiento papilar (con diloma acuminado) el cual se caracteriza por una proliferación exofítica papilomatosa . Es más común en genitales en genitales externos en donde el epitelio muestra acantosis , hiperqueratosis y atipias celulares .

El condiloma invertido el cual muestra una proliferación inerna hacia el estroma involucrando glándulas endocervicales y se ha confundido con el carcinoma cervicouterino.

El condiloma plano es el más común, el cual exhibe las mismas atipias celulares pero carece de proliferación exofítica o invertida.

Los cambios celulares característicos se presentan en todas las variantes de condiloma y consisten en la presencia de células superficiales e intermedias con citoplasma claro, pobre en glucógeno y un núcleo irregular pleomórfico e hipercrómico. Las células binucleadas son comunes, así como las áreas de paraqueratosis. Estos cambios celulares se producen en dichas células ya que las estructuras antigénicas virales no son sintetizadas en células parabasales sino en células maduras las cuales permiten la síntesis de proteínas estructurales del virus. (18,22).

Las células diagnósticas de infección por HPV (Koilocito y disqueratocito) ya han sido referidas en diagnóstico. Existen algunas características distintivas para los subtipos 16 y 18 de papilomavirus que deben tomarse en cuenta : Figuras mitóticas anormales (koilocitosis), un grado mayor de atipias celulares y la presencia de células indiferenciadas y mitosis localizadas en el tercio superior del epitelio (25).

TRATAMIENTO :

Se requiere de mucho trabajo y perseverancia para curarse .85% de los pacientes logran remisiones estables después de 2 meses de tratamiento radical, pero el resto requiere de 12 meses para tratamiento y seguimiento. La recurrencia es alta después de haber terminado el tratamiento. Es difícil lograr cura definitiva debido a la presencia de virus latentes en el 85% de tejido a 1.5 cm de distancia de lesiones visibles. Para minimizar la diseminación viral los márgenes de tratamiento deberán extenderse 3 a 4 mm más allá de la lesión. El éxito se basa , en educar a la paciente sobre la infección, dar consejos para cambiar sus hábitos, evitar infecciones y motivarles a ser responsables. Evitar el stress a fin de permitir que el sistema inmunario funcione de la manera más eficaz. Abstinencia sexual (hasta que 2 exámenes con intervalo de 2 semanas no demuestren infección. Ingestión complementaria de vitaminas y reducción en la ingestión de azúcares, café, alcohol y medicamentos o drogas. Meditación o yoga.

ELECTROCAUTERIZACION.- Esta modalidad es eficaz, simple de llevar a cabo y barata. Se inyecta anestesia local (lidocaina al 1%) con aguja del 30 antes del tratamiento. La eficacia es comparable a la fotocoagulación con laser de CO2 cuando se combina el tratamiento con exploración col _

poscópica. El malestar dura 1-2 días y la cicatrización dura 10-14 días. Después de su uso queda poca infección o cicatriz.

CRIOCIURUGIA : Esta es el tratamiento de elección para el cérvix uterino . Porque destruye las células epiteliales potencialmente infectadas, incluso en las criptas cervicales profundas, es menos satisfactoria para el tratamiento de lesiones vaginales, vulvaras o penecanas. (23,32).

FOOTCOAGULACION CON LASER DE CO₂.- Es útil en cualquier sitio, su índice de curación es superior al 90% y por lo general se reserva para tratar lesiones grandes o diseminadas en forma amplia, o cuando los otros tratamientos no han dado resultado. El aparato es caro. El tratamiento se proporciona mediante guía colposcópica. Dándose en la mayor prto de los casos anestesia general. La cicatrización generalmente dura 1-2 semanas. El índice de recurrencia es similar al del electrocauterio (7-33%) (23,32).

ACIDO TRICHLOROACETICO .- Se puede utilizar en cualquier sitio excepto cuello uterino . Al 85% en solución, se aplica mediante hisopo hasta que la lesión se vuelve blanquecina. En Areas donde existan condiciones. Puede producir quemaduras extensas.

PODOPILINA.- NO USAR en ningún tipo de condición ya que no es eficaz y produce efectos sistémicos colaterales después del uso crónico. Además la benzocaina que es la solución solvente produce reacciones alérgicas. Otro inconveniente son los cambios displásicos oculares durante 2 a 3 meses después del tratamiento lo cual impide tomar biopsia para estudio. (32).

5 FLUORACILO.-En estudio.

INTERFERON.- Crema tópica , al parecer estimula la inmunidad humoral y disminuye la proliferación viral. (23,32,25).

Cualquier persona expuesta a la infección debe examinarse cada 6 meses. Con estudio de pareja de la paciente cada 6 semanas, idealmente mediante colposcopia. Frotis de Papanicolaou cada 6 meses después de la remisión de la enfermedad, conéctones, hasta por 6 meses después de la última exploración negativa. (32).

EVITAR SOBRETAMBIENTO.

Como terapéutico en caso de duda diagnóstica por biopsia y previa valoración colposcópica o en caso de CoCa in situ.

Histerectomía abdominal con 7 sin SOB solamente en caso indicado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

El presente estudio estuvo encaminado a conocer la incidencia de infección cervical por virus del papiloma humano (HPV) y su asociación con cáncer cervicouterino entre la población derechohabiente de nuestro hospital (CMNO) a fin de diagnosticar y tratar oportuna y adecuadamente a las pacientes con esta patología, disminuyendo así la prevalencia de carcinoma cervicouterino y con ello la mortalidad por esta causa.

Este estudio no contó con ningún antecedente previo en la Unidad donde se haya tratado de conocer la asociación ya mencionada, lo cual motivó aún más nuestro interés por realizar el mismo.

O B J E T I V O S :

- 1.- Conocer la incidencia de infección por virus del papiloma humano en el cérvix uterino en la población derechohabiente del Centro Médico Nacional Obregón.
- 2.- Mostrar el grado de asociación entre el condiloma cervical y el cáncer cervicouterino en la población derechohabiente del Centro Médico Nacional Obregón.

JUSTIFICACION :

El cáncer cervicouterino es una de las neoplasias malignas que mayor morbimortalidad ocasionan en el mundo. Después del cáncer de mama que constituye aproximadamente el 25% de todos los cánceres de la mujer, la localización más frecuente del carcinoma femenino es la del tracto genital, que representa entre el 20 - 25% aproximadamente. Dentro del tracto genital la localización más frecuente es la uterina (85%) y alrededor del 90% de los cánceres del útero se localizan en el cuello.

Entre los factores oncogénicos importantes del carcinoma cervicouterino se han implicado agentes infecciosos por virus papiloma humano (16, 18 y 31) - considerándose actualmente como una infección frecuente que debe ser reconocida y tratada oportuna y adecuadamente con la finalidad de disminuir la probabilidad de desarrollo de neoplasia cervical.

La detección y manejo oportuno y adecuados pueden ser llevados a cabo en nuestro Hospital ya que contamos con personal capacitado y los métodos adecuados para su detección (Citología, Histopatología, colposcopia) faltándonos únicamente las pruebas inmunocitoquímicas para corroborar el diagnóstico.

Por lo anteriormente expuesto nuestro interés se centró en la necesidad de conocer la incidencia de infección por virus del papiloma humano entre la población derechohabiente del Hospital (C.O.D) así como conocer algunos aspectos epidemiológicos de la misma determinado con ello su asociación con carcinoma cervicouterino, fijando nuestra mayor atención en las pacientes con riesgo de presentar CaCu por este factor a fin de dar un manejo oportuno y adecuado, con la finalidad de disminuir la morbimortalidad por esta patología.

MATERIAL Y METODOS :

El presente estudio se realizó en el Centro Médico Nacional Obregón. En el periodo comprendido entre el 10 de Noviembre de 1987 y el 31 de Octubre de 1988.

Siendo un estudio Retrospectivo, Observacional y Descriptivo.

El estudio paraclínico básico que se tomó en cuenta para confirmar el diagnóstico fue el papanicolaou y la biopsia y/o cono cervical (estos 2 últimos en algunos casos fueron dirigidos por colposcopia).

El procedimiento para obtener el universo susceptible de este estudio comprendió la revisión del Archivo de Anatomía Patológica y Archivo clínico de este hospital (Población derechohabiente).

Se cuantificó el número total de estudios citológicos e histopatológicos durante el periodo ya mencionado, así como los casos positivos para condiloma cervical, cáncer cervicouterino o para ambas entidades.

Los criterios de inclusión fueron: Ser derechohabientes de todas las edades que se les efectuó estudio citológico o histopatológico durante el periodo de tiempo mencionado; que fuera posible la localización del expediente clínico; tomando para nuestro universo de trabajo únicamente los casos sospechosos de cáncer cervicouterino (DOC III, IV y V) positivos para infección por virus papiloma humano así como los casos de carcinoma cervicouterino con el mismo tipo de virus.

Los criterios de exclusión fueron los casos foráneos en los cuales no fue posible la localización del expediente clínico, aquellos papanicolaous sospechosos de CaCu, o carcinomas cervicouterinos en los cuales no exista evidencia de infección por HIV.

Los recursos humanos fueron: Personal Médico y paramédico que labora en el Depto de Anatomía Patológica, Personal Médico del servicio de Gineco Obstetricia y Ginecología Oncológica., personal de Archivo clínico del Hospital y una RB de Gineco Obstetricia (autora del presente trabajo).

Tratamiento estadístico: Siendo esta investigación de tipo retrospectivo y sobre todo de tipo descriptivo sólo se utilizaron medidas de Tendencia Central y de dispersión.

Se utilizó el cuestionario anexo:

No. _____
 Nombre _____ No. Afiliación _____
 Fecha _____ Edad _____ Clase socioecon _____
 Tabaquismo _____ Hormonoterapia _____
 AGO: Menarca _____ RM _____ VSA: _____ G _____ P _____ A _____
 C _____ Compañeros sexuales _____
 Enfermedades venéreas _____ Cérvicovaginitis _____

Estudios histopatológicos y colposcopia:

Para la determinación del tabaquismo se utilizó la clasificación de la O.S:

- (+) 1-10 cigarrillos al día.
- (++) 10- 20 cigarrillos al día.
- (+++) 20-20 cigarrillos al día.
- (++++) + de 30 cigarrillos al día.

RESULTADOS Y DISCUSION :

Agentes infecciosos han sido implicados en la etiología de las lesiones precancerosas del cérvix, entre ellas los virus del papiloma humano (HPV) y cuyas lesiones no se habían identificado en el cérvix en forma tan clara antes de 1976, como en la actualidad en que sabemos que el condiloma cervical juega un papel preponderante en la carcinogénesis.

En nuestro trabajo la incidencia de infección por HPV es del 33% (reportes histopatológicos); los cuales se obtuvieron de 325 DOC practicados en el Servicio de Anatomopatología de CHD) en campaña de DOC en estudios de rutina de servicio; de éstos solamente 18 fueron positivos para infección por HPV; y de éstos 17 eran sospechosos de CaCu; III, IV y V + condiloma plano en el 80% de ellos, atípico en el 15% y ordinario en el 5%, 1 PAP clase II con condiloma ordinario) el resto del porcentaje se obtuvo de 140 HTA, 26 conos y 276 biopsias). Se revisó el resultado histopatológicos de biopsias de 100 casos de CaCu que se presentaron en el periodo mencionado en el Hospital; encontrando una incidencia de CaCu + CONDILOMA de el 11%. De éstos el 100% correspondía a la variedad epidermoide; de éstos 9 in situ, 1 microinvasor y 1 invasor; 81.81%, 9.09% y 9.09% respectivamente. A todos los casos se les realizó HTA como terapéutica (cabe hacer notar que el CaCu invasor se había reportado como in situ en el reporte del cono cervical y en el reporte de la HTA se reportó como invasor). Tabs 1,2,3,4 y graficas 1 y 2.

La mayor incidencia de infección por HPV se observó en la 2a y 3a décadas de la vida (72.72%) en 2o lugar la 4a y 5a décadas de la vida, y en 3er lugar la 6a dd con 36.36% y 5.5% respectivamente. En el caso de CaCu + condiloma fue también predominio de 2a y 3a décadas de la vida con 6 casos (54.54%), 2o lugar 4a década de la vida con 4 casos (36.6%) y 1 caso en la 5a década de la vida (11%). Lo cual coincide con lo reportado por múltiples autores en la literatura Mundial y en Hospitales Nacionales y extranjeros, ya mencionados en antecedentes.

En cuanto a la paridad coincide también con los reportes a nivel Nacional e Internacional. En infección por HPV la mayor frecuencia fué en multigestas (84.84%), con 28 casos, primigestas en 3 casos (9.09%) y secundigestas en 2 casos (18.18%). En el CaCu + condiloma también la mayor frecuencia fué en multigestas (9 casos) con 81.81%; 1 caso en secundigestas (9.09%) y 2 casos en primigestas (18.18%).

Notamos aquí que la mayor incidencia de CaCu + condiloma se da en pacientes más jóvenes que en los CaCu sin condiloma.

Respecto al número de compañeros sexuales el mayor porcentaje se encontró en pacientes con 1 solo compañero sexual; infección por HPV 72.72%, CaCu + Condiloma 81.81%. Tomaremos este dato como reserva.

En cuanto al uso de hormonales encontramos que se usaron como método de planificación familiar en infección por HPV en 4 casos (12.12%) y en 4 casos también de CaCu + condiloma (36.36%) haciéndose notorio el hecho que el mayor porcentaje de pacientes no tenían este antecedente.

Con referencia a Enfermedades venéreas como antecedente (blenorrea,

gía, sífilis, etc) no se encontró en ninguna de las pacientes.

Cervicitis fué positiva en las pacientes con infección por HPV en 25 casos (75.75%) y negativa en 8 casos (24.24%). En ACU + Condiloma fué positiva en 9 casos (81.81%) y negativo en 2 casos (18.18%). Lo cual coincide con los reportes de la Literatura Universal.

Todas las pacientes con infección por virus papilar humano (HPV) y CaCu + Condiloma correspondían a la clase socioeconómica media y baja. Lo cual también coincide con los reportes de la Literatura Universal.

Solamente en 3 de todas las pacientes con infección por HPV y en 1 de las pacientes con CaCu + condiloma se auxilió de la colposcopia para corroborar el diagnóstico. Las demás pacientes ya habían sido manejadas mediante IFA antes de que contáramos en el Hospital con este importante recurso. Pero se ha iniciado ya el seguimiento del resto de las pacientes con infección por virus de papiloma humano, LOC anormal en el servicio de Gineco Oncología, con control mediante Papanicolaou cada 6 meses en los casos requeridos.

Afortunadamente el manejo de estas pacientes se ha iniciado ya en el servicio de Ginecología Oncológica con resultados satisfactorios.

Esperamos que este estudio sirva de base para formar el protocolo de diagnóstico y manejo de estas pacientes en el Servicio de Ginecología de nuestro Hospital y que en un tiempo no muy lejano contemos con las pruebas de inmunocitoquímica (Inmunoperoxidasa) que es lo único que nos falta para corroborar en diagnóstico de esta entidad, y que es muy indispensable a fin de tipificar los diferentes subtipos virales y con ello poner mayor atención a los grupos de mayor riesgo (pacientes con subtipos 16 y 18).

Es de importancia hacer resaltar que el carcinoma cervicouterino ha disminuido en su incidencia y en la mortalidad en el Estado de Sonora, ya que hasta 1983 había ocupado el segundo lugar como causa de muerte y en la actualidad (Dic 1989 y principios de 1988) no se encuentra en la relación de las 25 causas de muerte por neoplasias y en general según reporte de los SUI encontrados en la Delegación (Oficinas Delegacionales de Epidemiología) lo cual nos puede hacer pensar que las campañas de DOC nos han ayudado en forma importante a detectar oportunamente dicha patología y manejarla en estadios tempranos. Por otra parte como demanda de consulta de nuestro Hospital es que sigue ocupando uno de los principales causas de demanda de consulta (6º lugar) según datos obtenidos de Archivo Clínico (Codificación).

DISTRIBUCION POR EDADES ; Infección por HIV:

<u>Intervalo de edades</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>%</u>
21 ----- 25	2	6.06 ,
26 ----- 30	9	27.27,
31 ----- 35	8	24.24 ,
36 ----- 40	6	18.18,
41 ----- 45	0	0
46 ----- 50	4	12.12,
51 ----- 55	2	6.06,
56 ó más	2	6.06,
	<u>N 33</u>	<u>100 %</u>

Tabla No 1.

Fuente: Archivo Patología. CMO. Cd, Obregón, Sonora.

<u>X</u>	<u>f</u>	<u>X - \bar{X}</u>	<u>X²</u>	<u>X - \bar{X}</u>	<u>(X - \bar{X})²</u>
23	2	-46	529	-13.36	178.48
28	9	-252	784	- 8.36	69.88
33	8	-264	1089	-3.36	11.28
38	6	-228	1444	1.64	2.68
43	0	0	1849	6.64	44.08
48	4	-192	2304	11.64	135.48
52	2	-104	2704	15.64	246.60
57	<u>2</u>	<u>114</u>	<u>3249</u>	<u>20.64</u>	<u>426.08</u>
	33	1200			1112,48

Tabla No 2.

Media Aritmética: $\bar{X} = 36.36$ años. Desviación estándar: 11.79Media aritmética: $\bar{X} = \frac{\sum X \cdot f}{N} = \frac{1200}{33} = 36.36$ Desviación estándar: $s = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}} = 11.79$

DISTRIBUCION DE CARCINOMA CERVICOUTERINO + CONDILOM. X GRUPOS DE EDADES :

<u>Intervalo de edades</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>%</u>
26 ----- 30	3	27.27.
31 ----- 35	1	9.09.
36 ----- 40	3	27.27.
41 ----- 45	4	36.36 .
	<u>C 11</u>	<u>100 %</u>

Tabla No 3.

Fuente: Archivo Patología, CHJ, Cd. Obregón, Sonora.

X	f	$X - P$	X^2	$-X$	$(X-X)^2$
28	3	84	784	0.36	74.74
33	1	33	1089	- 3.63	13.17.
38	3	114	1444	1.37	1.67
<u>43</u>	<u>4</u>	<u>172</u>	<u>1849</u>	<u>6.37</u>	<u>4057</u>
4	11	403			130.08.

Tabla No 4.

Media Aritmética da 36.63 años.Desviación Standar da : 5.70

$$\bar{X} = K = \frac{\sum X \cdot f}{n} = 36.63.$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n}} = 5.70$$

$$s = \sqrt{\frac{130.08}{1}} = 5.70$$

INFECCION CERVICAL POR VIRUS PAPILOMA HUMANO .

1o. Noviembre 1987 - 31 Octubre 1988.

NÚMERO
DE
CASOS.

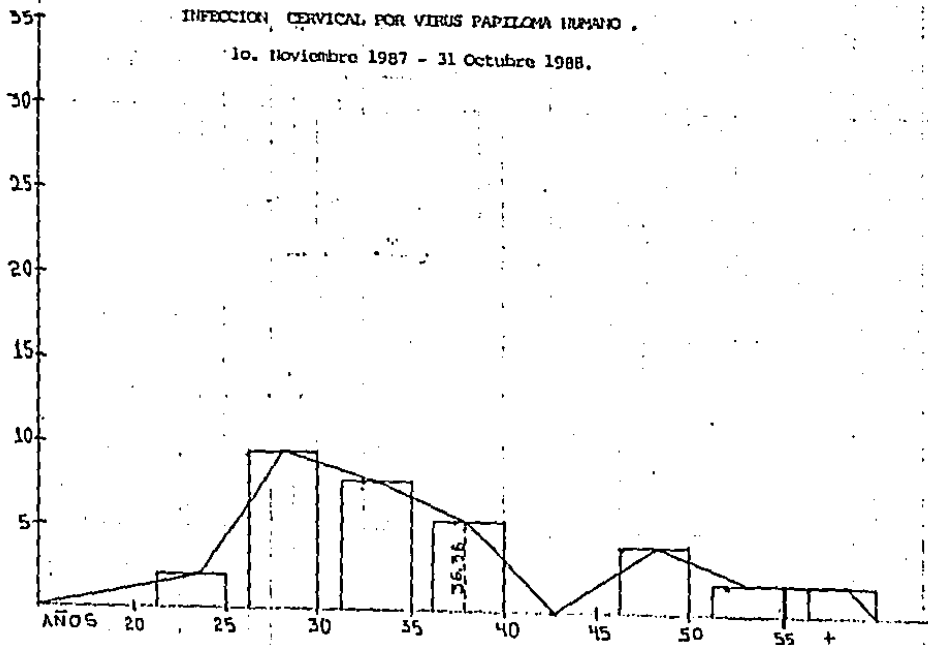


Fig.No 1. Histograma y Polígono de frecuencias.
Fuente: Archivo Clínico CMO. Cd. Obregón, Son. INSS.

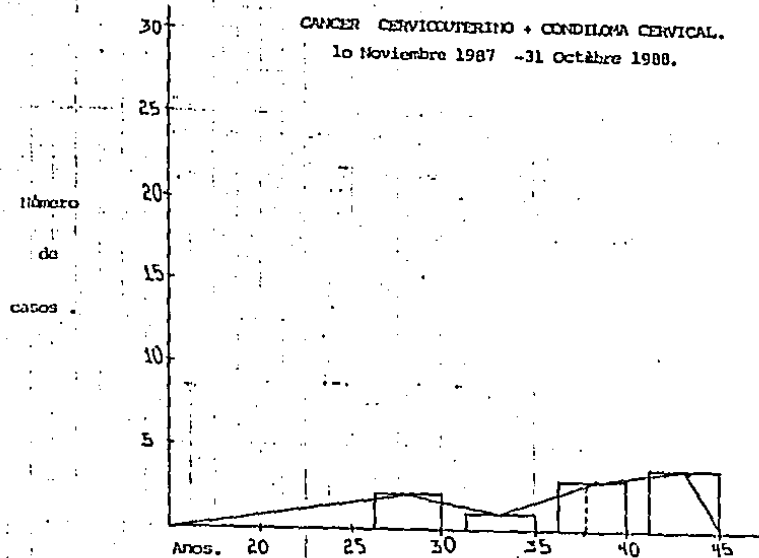


Fig. No 2. Histograma y Polígono de frecuencias.
Fuente: Archivo Clínico y de Patología. CIZO. Cd. Obregón, Son.

CARCINOMA CERVICOUTERINO Y CONDILOMA : VARIIDADES:

10. Nov 1987- 31 Oct 1988.

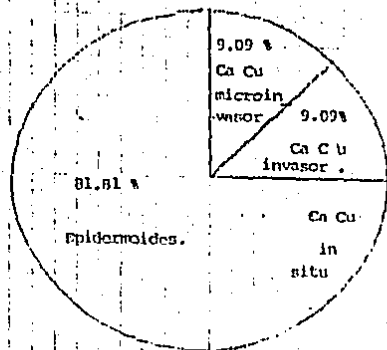


Fig. No 2 A. Pantel.

Fuente: Archivo Patología. CEXO. Cd. Obregón, Sonora.
IHSS.

INICIO DE RELACIONES SEXUALES :

<u>Intervalo de edades</u>	<u>Frecuencia</u>	<u>f</u>
10 ---- 14 años	5	15.15.
15 ---- 19	23	69.69.
20 ----- 24	5	15.15.,

Tabla No. 5.

Fuente: Archivo Clínico. CMO. Cd. Obregón, Sonora.

$\sum X^1$	$\sum F^1$	$\sum X^1 \cdot F^1$	$\sum X^2$	$X - \bar{X}$	$(X - \bar{X})^2$
12	5	60	144	- 5	25
17	23	391	289	0	0
<u>22</u>	<u>28</u>	<u>451</u>	<u>433</u>	5	<u>25</u>
N=3	33	561			50.

Tabla No 6.

Media Aritmética da : 17 años.Desviación Standar da : 4.082.

$$\bar{X} = K = \frac{\sum X \cdot F}{N} = \frac{561}{33} = 17.$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}} = 4.08.$$

$$s = \sqrt{\frac{50}{3}} = 4.0824.$$

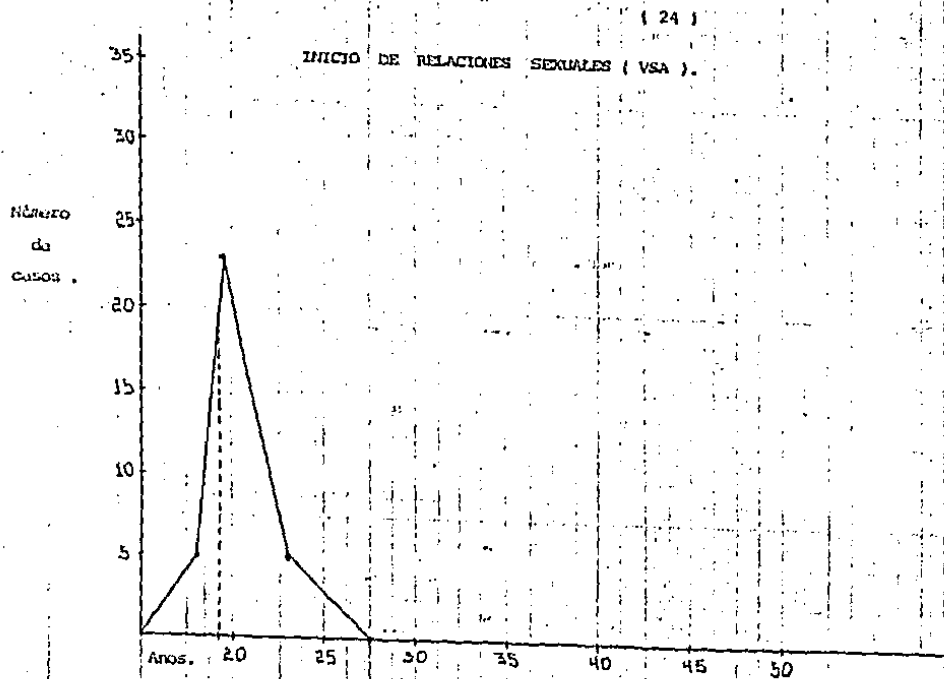


Fig. 3. Polígono de frecuencias.

Fuente: Archivo clínico. CMO. Cd. Obregón, Sonora. IMSS.

C O N C L U S I O N E S :

- 1).- La infección por virus del papiloma humano tiene una incidencia importante dentro de la población derechohabiente del CMIO, la cual coincide con los reportes de la Literatura Universal .
- 2).- La incidencia de Condiloma cervical y carcinoma cervicouterino es elevada en la población derechohabiente del Hospital (II) en comparación con otros centros Hospitalarios de la República Mexicana (Hosp. Gral SSA , México DF, Hospital ISSSERNM Toluca) y con algunos reportes de la Literatura Universal.
- 3).- Existe una estrecha relación entre la infección por virus del papiloma humano y el posterior desarrollo de alteraciones preneoplásicas y malignas del cérvix uterino, las cuales se presentan en un grupo de pacientes con edad inferior a las del grupo de riesgo.
- 4).- La citología exfoliativa cervical siendo un método diagnóstico con alto grado de certeza y fácil de practicar no se lleva a cabo en forma rutinaria para el control de estas pacientes, en gran parte por deserción de las pacientes.
- 5).- No existe aún un criterio unificado entre los médicos ginecólogos en cuanto al manejo que se debe proporcionar a las pacientes con esta entidad. Es importante que contemos con un protocolo de manejo para dichas pacientes en nuestro servicio, poniendo especial atención en el grupo de riesgo .

R E C O M E N D A C I O N E S :

- 1).- Poner mayor atención al grupo de pacientes que cuenten con papapicolaous anormales y condiloma . Y canalizar a Ginecología Oncológica en los casos sospechosos de CaCu a fin de que les - sea realizada la colposcopia.
- 2).- Establecer un protocolo de manejo para condiloma cervical.
- 3).- Establecer un método de control adecuado en las pacientes de infección por virus del papiloma humano, (DOC cada 6 meses) con la finalidad de seguir la evolución del padecimiento y establecer el manejo más adecuado.
- 4).- Actualizar la enseñanza del personal Médico del tercer nivel principalmente a Medicina Familiar, Gineco Obstetricia en lo relacionado a esta entidad neoplásica para poder proporcionar un manejo adecuado a la misma.
- 5).- Trámites para la obtención de lo necesario para la realización de las pruebas de inmunocitoquímica (inmunoperoxidasa) a fin de poder clasificar a los virus en los diferentes subtipos y poder con ello precisar cual es el grupo de riesgo para CaCu por este factor.
- 6).- Insistir en la importancia de realizar el Papanicolaou como método diagnóstico de elección en las etapas tempranas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA :

- 1.- ALCANTARA VAZQUEZ A, RODRIGUEZ MARTINEZ H: Estudio inmunohistoquímico de antígenos del condiloma y carcinoma in situ en el cérvix uterino con infección por virus del papiloma humano y α 1 neoplasia. La revista de Investigación Clínica, 1985, 7a Edición, capítulo 21, págs 291 - 296.
- 2.- ALESSANDRI LOUISA M, G.F. STREIBERT, E.C. PIXLEY: Comparison of peroxidase and Avidin - Biotin complex methods for the detection of papillomavirus in histological sections of the cervix uteri. Pathology - (1986), 18, págs 382 - 385.
- 3.- BANKS LAWRENCE, PAUL SPIERIE, ELLIOT ANDROMY: Identification of human papillomavirus type 18 16 polypeptide in cells derived from human cervical carcinomas. J.Gen Virol (1987) , 68, 1351-1359.
- 4.- BYRNE M.A., DR MOLLER, D. TAYLOR -ROBERTS: The effect of Interferon on human papillomaviruses associated with cervical intraepithelial neoplasia. British Journal of Obstetrics and Gynecology. November 1986. Vol 91, pp 1136- 1144.
- 5.- CASSAB BASPURA GUILLERMO DR, DR ERICENTO ESPINOZA ARREAGA, COLS: Análisis de las defunciones por cáncer dentro de los 20 diagnósticos principales de egresos hospitalarios en 1982-1983 en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev. Méd. IMSS (Méx) 1984 24, págs 209-210.
- 6.- CASSAB BASPURA GUILLERMO DR, HECTOR FLORES BUSTAMANTE. Datos estadísticos de los principales tumores malignos en los egresos hospitalarios en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Revisión de 4 años: 1980-1983. Rev. Méd. IMSS (Méx) 1988; 26:119-121.
- 7.- COMPEL CLAUDE, MD, SILVERBERG STEVEN, MD. Pathology in Gynecology and Obstetrics. 3a Ed. Human Papillomavirus. J.B. LIPPINCOTT COMPANY. Philadelphia, págs 82-86.
- 8.- GONZALEZ MERLO J: Carcinoma del cuello uterino. Ginecología 3a Ed. Editorial Salvat .S.A. 1983. Pág 345.
- 9.- GUPTA JEAN W, BS, CT (ASCP), PRABHU K GUPTA, MD, ET AL; Detection of human papillomavirus in cervical smears. Acta citológica. The Journal of clinical cytology and citopathology. Vol 31, No 4, July August 1987; 387-396.
- 10.- GUPTA JEAN BS, SILVANA PHILIPPI, MD, ET AL: Association of human papillomavirus type 16 with neoplastic lesions of the vulva and another genital sites by in situ hybridization. American Journal of Pathology, Vol 127, No 2, May 1987; 206-215.

- 11.- HUGHES RHONA G, WILLIAM NEIL, MARY NORVAL; Nuclear DNA analysis of koilocytic and premalignant lesions of the uterine cervix. British Medical Journal, Vol 294, January 31, 1987; 267-269.
- 12.- KAISER J FRIEDBERG Y COLS: Cáncer cervicouterino. Ginecología y Obstetricia . Ed. Salvat tomo II , 2ª reimpresión 1979, págs. 353-71
- 13.- KAUFMAN RAYMOND H. MD. ERVIN ADAM, MD. Clínicas obstétricas y ginecológicas Vol 3 1986; 861-79. Virus del Herpes Simple y virus del papiloma humano en el desarrollo del carcinoma del cuello uterino.
- 14.- KURMAN ROBERT J. MD. MAJK H. SCHIFFMAN M.D. MEH, WAYNE D. LANCASTER; Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia; A possible role for type 18 in rapid progression. American Journal of obstetric and Gynecol. August 1988; 293-96.
- 15.- LORINCZ ATILA T, ALLISON P COHEN, WAYNE D LANCASTER: A new type of papillomavirus associated with cancer of the uterine cervix, Virology 159,187-190 (1987).
- 16.- MC CANCE D.J. Human papillomavirus and cervical cancer. The Lancet, April 25, 1987; 986.
- 17.- MC LEOD KAREN; Prediction of human papillomavirus antigen in cervical squamous epithelium by koilocyte nuclear morphology and wart scores: confirmation by immunoperoxidase. J.Clin.Pathol 1987;40;323-328.
- 18.- MEISELS A.C MORIN; Problems in cytological screening from condylomatous lesions on the cervix. Clin in Obstet and Gynaec. Vol 12, No 1, March 1985; 53-66.
- 19.- MENEZDES VELAZQUEZ JORGE DR, DR REISE BAYLAN URIZA, DR JAVIER SANTOS GONZALEZ; Condilomatosis cervical y su relación con carcinoma invasor. Ginecología y Obstetricia de México. Vol 56, Sept. 1988; 237-241.
- 20.- MITCHEL HEATHER, MICHAEL DRAKE AND GABRIELLE MEDLEY; Prospective evaluation of risk of cervical cancer after cytological evidence of human papillomavirus. Lancet 1; 537, 1986: 62.
- 21.- OSTROW RONALD PHD, DAWN A MARIAS, BS, VENDY J FONG, BS; A survey of human papillomavirus DNA by filter hybridization. Cancer 59; 429-434, 1987.
- 22.- PASTERNAK ROBERTO DR, PRADO COCH DR; Laboratorio de Patología quirúrgica, Citología exfoliativa. LAPCE S.A. Condiloma y cáncer cervicouterino.
- 23.- RAYNER CHRIS ANNE PHD; For women infected with papillomavirus. Close watch counseled. Jama , May 8, 1987. Vol 257, No 18. Págs 3198 - 3199.
- 24.- REID RICHARD, MD, MITCHELL GREENBERG MD, BERNETT JERSON, MD; Sexually transmitted papillomaviral infections. Am J Obstet Gynecol, 1987; 156: 213-222 .

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 25.- RICHART RALPH M, MD: Causes and management of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*, Oct 15 supplement 1987:1951-1959.
- 26.- RODRIGUEZ PERAL, JORGE, PINA FLORES MARIA ELENA, FERNANDEZ GARCIA EDUERTO: Registro regional de tumores para el Sur de Sonora. *Rev Med IMSS (Mx)* ,
- 27.- ROSALES ESTRADA GUSTAVO DR, MARTINEZ M MIGUEL DR, LOPEZ GARCIA MARIALIA DR: Virus del papilloma humano. *Ginecología y Obstetricia de México*; Vol 56, Abril 1988:87-89.
- 28.- SAITO KAORU, MD, ET AL: Topographic study of cervical condyloma and intraepithelial neoplasia. *Cancer* 59:2064 -2070. 1987.
- 29.- SCHEIDER ACHIM MD, SAWADA EDWARD MD, GISSWANN LUTZ HJM: Human papilloma viruses in woman with history of abnormal papanicolaou smears and in their male partners. *Obstet and Gynecol* Vol 69: no 4, April 1987: 554 - 562.
- 30.- SHERASAWA HIROSHI, YOSHIMI TOMITA, SOUJI SEKIYA: Integration and transcription of human papillomavirus type 16 and 18 sequences in cell lines derived from cervical carcinomas. *J. Gen. Virol* (1987); 68:583 -591.
- 31.- SJOSTEDT LEVA AND JONSSON NILS: What is the significance of koilocytosis in cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 66:41-42, 1987.
- 32.- STORY BARBARA DR: Condiloma acuminado epitelial con potencial maligno. In *Patología Ginecológica*. Año 8. No 3, Marzo 1988:157 -164.
- 33.- TANAHASHI CITOLOGIA DEL CANCER CERVICIS: Condiloma acuminado. 2a Ed. Editorial Médica Panamericana, S.A. 1982.
- 34.- TOON PHILIP G, ARRIND JOHN R, SHARP DAVIS S: Human papillomavirus infection of the uterine cervix of women without cytological signs of neoplasia. *British Medical Journal*. Vol 293, Nov 15 1986:1261 -1264.
- 35.- TORRES ALFONSO DR, ROMAN B LUGAR DR, MARTINEZ M ROSELIO DR: Cáncer cervicouterino. Evidencia de una etiología multifactorial. *Ginecología y Obstetricia de México*. Vol 55, Ago 1987:214 - 217.
- 36.- WALKINSHAW SA, CORDNER JW, CLEMENTS JB: Prognosis of women with papillomavirus DNA in normal tissues distal to invasive cervical and vulvar cancer. *The Lancet*, March 7, 1987:563.
- 37.- ZUR HAUSEN HARALD: Papillomaviruses in human cancer. *Cancer*, May 15, 1987. Vol 59:1692- 1696.