

11204<sup>4</sup>



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

**VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y ESTERILIDAD:**  
**¿CAUSA-EFECTO?**

*[Firma]*  
DR. RAUL ALVARADO DURAN

PROFESOR TITULAR

*[Firma]*  
SECRETARIA DE SALUD  
SECRETARIA DE EDUCACION Y CULTURA  
SECRETARIA DE ECONOMIA

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:**

**BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

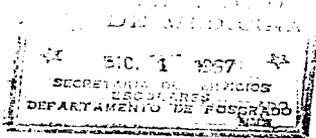
**P R E S E N T A**

**DR. RAUL ROSETE ROSSETTI**



INPur

MEXICO, D. F.



1995

**TESIS CON**  
**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**Vo. Bo.**

  
**DR. ALBERTO ALVARADO DURAN .**  
**JEFE DE LA DIVISION DE CLINICAS ESPECIALES.**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO.**

**Vo. Bo.**

**DR. HECTOR HUGO BUSTOS LOPEZ.**  
**INVESTIGADOR TITULAR "A" ADSCRITO A LA UNIDAD DE REPRODUCCION**  
**ASISTIDA.**  
**ASESOR DE TESIS.**

**Vo. Bo.**

**DR. CARLOS QUESNEL GARCIA-BENITEZ.**  
**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.**

---

**Índice.**

	<i>Página.</i>
<i>Introducción</i> .....	<i>1</i>
<i>Marco teórico</i> .....	<i>11</i>
<i>Planteamiento del problema</i> .....	<i>13</i>
<i>Justificación</i> .....	<i>14</i>
<i>Objetivos</i> .....	<i>15</i>
<i>Hipótesis</i> .....	<i>16</i>
<i>Material y métodos</i> .....	<i>17</i>
<i>Validación de los datos</i> .....	<i>19</i>
<i>Resultados</i> .....	<i>20</i>
<i>Discusión</i> .....	<i>30</i>
<i>Bibliografía</i> .....	<i>33</i>

## **Introducción.**

*Las infecciones genitales por el virus del papiloma humano (VPH) son uno de los padecimientos venéreos más comunes. La prevalencia de esta enfermedad en clínicas para el tratamiento de infecciones de transmisión sexual es de aproximadamente 50% cuando se aplican criterios clínicos y de laboratorio (1).*

*Los VPH genitales pueden ser divididos en grupos basados en la probabilidad con la que se relacionan con las neoplasias ano-genitales (2): bajo riesgo (VPH 6, 11, 42, 43 y 44); riesgo intermedio (VPH 31, 33, 35, 51, 52 y 58) y alto riesgo (16, 18, 45 y 56).*

*El VPH produce manifestaciones clínicas muy diversas sobre el sistema reproductivo. Los condilomas acuminados clásicos y las verrugas son lesiones bien conocidas originadas por este virus.*

*Es probable que existan lesiones subclínicas que no son detectadas de manera habitual. En reportes anteriores se ha mencionado que algunos casos de balanopostitis pueden ser causados por este germen en un 15% aproximadamente (3). En términos generales, aproximadamente el 35% de los compañeros sexuales de las pacientes infectadas por VPH tiene lesiones típicas en el pene y un 30% presenta hallazgos sospechosos de infección por el virus (4).*

*Por otra parte, es probable que la micropapilomatosis labial; anteriormente considerada un proceso ocasionado por el VPH, no tenga ninguna relación con la existencia de una infección por el virus (5).*

*Existen actualmente muchos estudios que correlacionan la infección genital por VPH con la aparición de carcinoma cervicouterino; pero la relación entre la presencia de ácidos nucleicos del VPH y el desarrollo subsecuente de cáncer no*

*es tan directa (6), por tal razón para el desarrollo de esta neoplasia son necesarios otros factores de riesgo aparte de la infección por VPH.*

*Además, hay trabajos que sugieren que hay relación entre el VPH y la presentación de cánceres multicéntricos de células escamosas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) (7).*

*Con el advenimiento del estudio colpocitológico fué posible descubrir la presencia de atipias celulares denominadas displasias, siendo progresiva la degeneración epitelial con el tiempo (8).*

*Richart y colaboradores analizaron la conducta biológica de estas lesiones, concluyendo que las displasias de cualquier grado siguen una evolución natural, la cual tarde o temprano se convertía en un proceso más severo, capaz inclusive de atravesar la membrana basal del epitelio cervical (9).*

*Los estudios de Richart con respecto a la conducta celular, cultivo de células normales y displásicas, análisis cromosómico, examen de contenido de ácidos nucleicos y microscopía electrónica, contribuyeron a dilucidar la acción de la infección por Virus del Papiloma Humano la cual se encuentra integrada a una serie de cambios progresivos, con líneas de división netamente arbitrarias, pero que se pueden contemplar desde un punto de vista netamente morfológico (10).*

### **Diagnóstico.**

*Existen actualmente muchas pruebas disponibles para el diagnóstico de VPH (exploración física, frotis de Papanicolaou, colposcopia, biopsia, detección de DNA viral y reacción en cadena de la polimerasa), explicándose en extenso cada una de las técnicas:*

#### **CITOLOGIA.**



*actualmente se recomienda utilizar un microcepillo (citobrush), en la zona de transición epitelial cervical, recomendándose utilizar un cotonete estéril de algodón comprimido para evitar dejar residuos de este material en la muestra y por último la zona de fondo de saco vaginal también con cotonete de algodón comprimido estéril. La forma de colocar la muestra de cada uno de los sitios en la platina de vidrio es de izquierda a derecha, comenzando con una identificación de la paciente, siguiendo con dos extendidos circulares para muestra de canal cervical y zona de transición y por último un frotis horizontal en el extremo derecho de la platina para la muestra de fondo de saco, fijadas con Celulosa inerte en aerosol, la cual va a permitir posteriormente ser teñida con colorantes hidrosolubles para su valoración citológica (12).*

*Las anomalías detectadas en el Papanicolaou no correlacionan frecuentemente con el desarrollo posterior de cáncer. Pero esta prueba constituye el inicio del estudio de las pacientes y los hallazgos alterados indican la realización de estudios más sofisticados.*

*Los estudios que han intentado relacionar los resultados de la citología con tipos específicos de VPH han mostrado una gran sobreposición de los resultados. Es decir, es frecuente que los virus considerados de alto riesgo causen lesiones leves y viceversa (13). Además, en estudios prospectivos de frotis de Papanicolaou se ha observado que hasta 30% de las anomalías detectadas en los mismos; posteriormente no podrán ser confirmadas por la colposcopia. Actualmente se recomienda repetir la citología alterada en 3-6 meses y si resulta nuevamente con datos anormales que se ven en la infección por VPH, es prudente realizar una colposcopia (14).*

## **COLPOSCOPIA.**

*Las pacientes con infecciones cervicales de papilomavirus presentan frecuentemente lesiones de bajo grado (NIC 1), en el epitelio escamoso, las cuales tienden a progresar con el tiempo. Evans y Monaghan (15), comprobaron la progresión en 15% de condilomas de NIC 2 a NIC 3 dentro de un período de 12 meses, incluyendo un caso de cáncer microinvasor, sobretudo cuando se encontraba presente HPV 16 descrito por Campion et al (16). En base a estos criterios, las pacientes pueden dividirse en un promedio de 9 meses en dos grupos: Aquellas en las cuales la infección por VPH se encuentra en remisión clínica y aquellas en las cuales se encuentra activa la infección, con tendencia progresiva a una neoplasia. Existe al respecto una diferencia individual a la expresión de la enfermedad, expresándose solamente en sitios localizados o específicos en cada una de las pacientes y en otras se encuentra diseminada la infección por HPV. Lo anterior ha demostrado que un gran parte de la población de mujeres con vida sexual activa ha sido expuesta a algún tipo de contagio por VPH, regulándose la expresión de la enfermedad por factores locales que pueden ir tomando patrones de expresión focal con inclusión del genoma viral en las células del epitelio escamoso cervical, hasta desarrollar la forma vegetativa condilomatosa por la replicación del VPH (17).*

*También tenemos que tomar en cuenta la infección latente de VPH, la cual implica la presencia del genoma viral dentro de la célula del epitelio escamoso, pero sin expresión anormal de la célula, sobretudo con lo que respecta a los serotipos 3 y 8 de VPH, los cuales se pueden expresar en años posteriores como infección activa en 25% de las portadoras o en aquellas que se encuentren inmunodeprimidas (18).*

*Desde el punto de vista colposcópico, se deben tomar en cuenta varios parámetros para determinar el grado de afectación del epitelio cervical, entre los que se encuentran:*

***Topografía.***

*Es importante destacar la zona del epitelio de transición que se encuentre afectada por la infección por VPH, así como los estratos epiteliales involucrados, para realizar un diagnóstico correcto del grado de diferenciación de la lesión. Mientras esta se encuentre confinada a la zona de transformación, de menor grado serán las lesiones, así como la asociación de una zona de metaplasia. En ocasiones podemos encontrar zonas satélites en las cuales se aprecien otros grados de lesión.*

***Configuración de la superficie.***

*Los hallazgos más extremos desde el punto de vista colposcópico es el condiloma, aunque la mayoría de las ocasiones podemos apreciar contornos papilares en la zona de lesión y en otros casos podemos encontrar un pleomorfismo importante, que nos obliga a utilizar la coloración del epitelio con ácido acético.*

***Epitelio acetoblanco.***

*La expresión viral en el epitelio escamoso presenta un efecto característico el ácido acético debido a la orientación de los filamentos de queratina en las células infectadas por VPH. Se recomienda una dilución del 3 a 5%, con lo cual se logra una coloración blanco ostitón del epitelio escamoso afectado.*

***Angioarquitectura.***

*La orientación del patrón vascular normal se convierte de radiado a vertical u horizontal, produciendo un patrón tortuoso en primero y el segundo un aspecto*

*de mosaico y la intensidad en las alteraciones vasculares nos indican en forma indirecta el grado de diferenciación del epitelio escamoso cervical.*

#### *Fijación con yodo.*

*Las células de epitelio escamoso presentan menor afinidad al yodo, por disminución de su reserva de glucógeno, debida a la infección de VPH, y esta se encuentra estrechamente ligada al grado de alteración del núcleo celular por la infección del genoma del VPH, ya que se encuentra en proporción directa con respecto al grado de diferenciación del citoplasma celular y al uso del glucógeno de la célula como material energético durante la replicación del genoma viral a nivel del núcleo celular ( 19, 20 ).*

*En base a los criterios colposcópicos anteriores, la determinación del grado de diferenciación del epitelio escamoso se puede presumir, pero el diagnóstico definitivo será en base a un estudio histopatológico dirigido. No obstante, la importancia de la colposcopia como método objetivo para sospecha de infección de VPH ha adquirido un lugar preponderante en la actualidad y además, constituye el método más efectivo de seguimiento clínico en el caso de tratamientos implantados para infección de VPH (21).*

#### **BIOPSIA DIRIGIDA.**

*Este estudio sigue siendo uno de los más importantes para determinar el grado de diferenciación en específico del epitelio escamoso cervical, ya que se encuentra dirigido por un estudio colposcópico previo, el cual indica la lesión a estudiarse en específico, sospechándose el mayor grado de diferenciación y se recomienda realizarse antes de tomarse la decisión de cualquier tratamiento. El diagnóstico histológico se basa en el efecto citopático del virus sobre el epitelio. La infección se inicia con toda probabilidad en las capas basales del epitelio, con la*

*maduración de la célula plana, el daño epitelial es cada vez más notorio, siendo la coilocitosis el dato predominante en la biopsia, siendo muy similar a la observada en el frotis citológico. Las células se caracterizan por una cavidad vacía que circunda a un núcleo celular hiper cromático y crecido. La presencia de 2 o más núcleos es frecuente, aunque no se encuentran cuerpos de inclusión a la microscopía óptica, presentes frecuentemente en otros tipos de infecciones virales (citomegalovirus, herpes, etc.). Solo se encuentran coilocitos en las capas superficiales del epitelio dañado, mostrando el resto del patrón epitelial a células pequeñas con núcleos picnóticos crecidos, las cuales suelen encontrarse en las partes superiores de papilas de tejido conectivo que se extienden hasta la superficie epitelial, lo cual configura la clásica verruga venérea exofítica y en 25 % de los casos, en forma subclínica (22).*

#### **DETECCION DE DNA VIRAL Y PCR.**

*El DNA del Virus del Papiloma Humano puede ser detectado mediante la detección de sus ácidos nucleicos. En esta técnica, el DNA viral es marcado con secuencias específicas de RNA o DNA viral y son hibridizadas a RNA o DNA dentro de las células afectadas. Esta marcación se realiza con radioisótopos específicos, tal como se realiza en la técnica de hibridación in situ descrita por Lorincz (23).*

*La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la más sensible de las pruebas de hibridación, pudiéndose realizar en tejidos frescos, fijados o incluidos en parafina, permitiendo al patólogo realizar un estudio con microscopía óptica de las zonas de hibridación en forma directa, lo que se traduce en un beneficio importante desde el punto de vista de identificación de serotipos virales (24).*

## ***Tratamiento.***

*A causa de que las lesiones cervicales producidas por VPH están casi siempre confinadas al epitelio, la base del tratamiento es la aplicación de técnicas que practican la remoción o ablación de la zona afectada. La mayoría de estos procedimientos se pueden realizar en el consultorio y son bien tolerados por las pacientes.*

*El mejor conocimiento actual de las lesiones histológicas ha mejorado los resultados del tratamiento. La mayoría de los investigadores han estudiado el impacto de varios criterios histológicos sobre el modo de tratamiento y el resultado del mismo. Estos parámetros histológicos incluyen: la extensión hacia las glándulas endocervicales, grado de la lesión, tamaño de la misma y su localización con respecto al canal endocervical. De los factores mencionados, el tamaño de la lesión y el involucramiento del epitelio glandular endocervical son los más importantes en cuanto al resultado final de cualquier tratamiento (25, 26).*

*En años anteriores, la conización simple con bisturí, el cauterio, la crioterapia y el uso del laser, ya sea para vaporizar o efectuar conos, han sido usados para tratar las lesiones cervicales ocasionadas por la infección por VPH. Cada una de estas técnicas requiere una biopsia previa, lo cual aumenta significativamente los gastos para la paciente. En términos generales, la mayoría de estos procedimientos son efectivos para tratar el padecimiento y producen resultados muy semejantes (27).*

*Recientemente se ha reportado una nueva técnica denominada como LLETZ (large loop excisión of the transformation zone). Este procedimiento usa generadores electroquirúrgicos que combinan corte y coagulación en asas metálicas que cortan mediante corrientes de radiofrecuencia. Esto conduce a la*

*excisión del tejido cervical anormal con daño mínimo del mismo. La técnica ofrece la ventaja de preservar hasta cierto punto indemne el tejido para su análisis histológico, lo cual no puede ser realizado adecuadamente cuando se utiliza criocirugía o laser (28, 29).*

*Las lesiones queratinizadas que no responden a tratamientos tópicos, deben ser tratadas en forma extensiva, realizándose biopsia obligadamente para descartar presencia de tumores cancerosos de tipo verrucoso. El condiloma acuminado que persiste o recurre a pesar del tratamiento estándar, podría ser tratado con interferones, los cuales son proteínas bloqueadoras de la información genética viral y se pueden aplicar en forma subcutánea, intramuscular o intralesionalmente, sobretodo en las lesiones genitales de gran extensión . Pueden presentarse síntomas generales después de su administración, tales como cefalea, fiebre, fatiga, mialgias, síntomas que van disminuyendo en aplicaciones posteriores.*

*Las lesiones por VPH en el cérvix se localizan en la zona de transición del epitelio cervical en su mayoría y muchas de ellas son de bajo grado de diferenciación, por lo que cerca de 60 a 80 % de las lesiones presentan una regresión espontánea y no requieren tratamiento, solamente vigilancia colposcópica y citológica, hasta determinar el curso de la infección viral (30).*

### **Marco teórico.**

*Se refiere que aproximadamente 5% de las parejas estériles presentan una alteración cervical que es la causante del problema (31).*

*Normalmente, el moco cervical en la mitad del ciclo menstrual facilita el paso de espermatozoides normales y móviles. Las criptas endocervicales por otra parte, están cubiertas por moco y funcionan almacenando gametos masculinos, los cuales son movilizados gradualmente hacia el útero y las salpinges. Se ha mencionado además, que la primera etapa de la capacitación ocurre a este nivel del tracto reproductor femenino (32).*

*El moco cervical puede ser hostil para los espermatozoides por diversas razones: mala respuesta del cérvix a los estrógenos, niveles inadecuados de estas hormonas esteroides, infecciones cervicales o vaginales, pH disminuido a nivel cervical, así como por la presencia de anticuerpos antiesperma. Otras causas pueden ser el antecedente de cirugía cervical o la exposición in útero a dietilestilbestrol (31). Una clasificación de los trastornos cervicales que pueden causar esterilidad es presentada en la tabla 1.*

*Es probable que las alteraciones en el desarrollo folicular originen niveles inadecuados de estrógenos, los cuales deben ser causantes de la existencia de un moco cervical poco receptivo. Lo mismo puede verse con el citrato de clomifeno debido a las propiedades antiestrogénicas del fármaco (31).*

*En cuanto a los procesos infecciosos, la importancia de ellos es que la colonización microbiana del cérvix puede alterar la interacción moco cervical-espermatozoide.*

*Es bien sabido que las infecciones genitales, como por ejemplo las causadas por Chlamydia y Mycoplasma generalmente causan esterilidad por alteraciones*

*anatómicas severas de las salpinges (producción de adherencias y oclusión tubárica). Sin embargo, actualmente se ha demostrado que infecciones menos severas por estos gérmenes también pueden dar origen a problemas reproductivos. Inclusive produciendo lesiones intracelulares del gameto masculino (33).*

*En 1982 Baggish (34), señalaba que incidentalmente el 82% de las parejas masculinas de mujeres con infección por VPH, presentaban datos de infección subclínica en la uretra peneana o glándula. UN interrogatorio previo suele ser de gran ayuda, enfocado intencionadamente al número de parejas sexuales y tiempo de exposición a la pareja actual. Desde el punto de vista sintomático, rara vez se llega a manifestar en el 76 % de los pacientes, en 7% se llegaban a referir síntomas como: lesiones peneanas que no curan, prurito peneano, secreción uretral o eyaculación sanguinolenta. El resto de la población (17%), aunque presentaban alguna expresión clínica (condiloma acuminado, etc), no manifestaron ninguna sintomatología (35).*

*El estudio del varón afectado por infección de VPH no difiere mucho al de la mujer. Inicialmente se realiza estudio citológico, seguido de colposcopia y biopsia dirigida a las lesiones que presenten mayor grado de diferenciación, ya que en el hombre, las lesiones por infección de VPH pueden adquirir patrones inespecíficos desde el punto de vista colposcópico.*

*En el momento actual no se ha comprobado que las infecciones virales del cuello uterino sean causales de esterilidad; por tal razón se realiza este estudio tratando de encontrar una relación entre la existencia de infección por VPH a nivel cervical y presencia de esterilidad. Se evalúa, además, el efecto del tratamiento del problema viral sobre la capacidad reproductiva de las parejas estudiadas.*

***P planteamiento del problema.***

***¿Existe relación entre la presencia de infección por Virus del Papiloma Humano y la esterilidad?***

***¿ Hay aumento en la tasa de embarazos de parejas estériles cuando se trata la infección cervical por Virus del Papiloma Humano?***

### **Justificación.**

*Basándose en la distribución de la fecundidad observada en una población "normal", se define al grupo de parejas fértiles como aquellas que logran el embarazo dentro de los dos años siguientes al inicio de relaciones sexuales regulares y sin el uso de métodos anticonceptivos (36). Aquellas parejas que no consiguen la concepción en el periodo mencionado comprenden a las que realmente son estériles de una manera absoluta y a otro grupo considerado como subfétil (36).*

*En términos generales la esterilidad afecta a un 10-15% de todas las parejas. Siendo el factor cervical el responsable del problema en una de cada 20 parejas aproximadamente (31).*

*El estudio de una pareja estéril nunca puede considerarse "completo" ya que existe una gran diversidad en los protocolos diagnósticos y en los recursos con que cuenta cada centro especializado para manejar esta patología (37). Algo semejante puede decirse del tratamiento.*

*Siendo este problema frecuente, es necesario realizar estudios para evaluar la relación causa-efecto de la coexistencia de infección por Virus del Papiloma Humano y la esterilidad conyugal. En este trabajo se evalúa el aspecto mencionado; así como la repercusión del tratamiento en las pacientes estériles con infección cervicouterina por VPH.*

**Objetivos.**

*Determinar si existe relación entre la infección cervical por Virus del Papiloma Humano y la presencia de esterilidad.*

*Evaluar si el tratamiento del padecimiento tiene efecto (mejorando) la tasa de embarazo de las parejas afectadas.*

**Hipótesis.**

**Hipótesis verdadera.** *Si hay infección cervical por Virus del Papiloma Humano, entonces disminuirá la capacidad reproductiva de las pacientes que la presentan.*

**Hipótesis nula.** *La infección cervical por Virus del Papiloma Humano no afecta la fertilidad de las mujeres.*

### **Material y métodos.**

*El Universo de estudio, estuvo constituido por las pacientes estériles que además presentaban infección cervical por virus del papiloma humano.*

*En el presente estudio se tomó un muestra significativa que incluyó 39 pacientes con diagnóstico de esterilidad primaria y secundaria; con evolución de 24 meses buscando el embarazo sin éxito; así como diagnóstico de infección cervical por VPH, confirmada por frotis, colposcopia y biopsia dirigida.*

*Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que no siguieron con el protocolo de tratamiento de la infección por virus del papiloma humano y también las que tenían enfermedades sistémicas agregadas.*

*Todas las pacientes dieron su consentimiento por escrito y fueron estudiadas en el servicio de Reproducción Asistida y Oncología del Instituto Nacional de Perinatología.*

*Las mujeres fueron estudiadas en forma inicial en la Clínica de Esterilidad; realizándose la evaluación de su problema por factores; siendo detectada la infección por VPH tanto por sospecha clínica como por medio de citología cervical, la cual en caso de ser sospechosa o confirmatoria, hacía necesario el envío de la paciente a estudio colposcópico y toma de biopsia dirigida en base a los resultados del estudio. De dicha evaluación, y dependiendo del grado de alteración de tipo celular o displasia, se elegía el método de tratamiento más adecuado para la paciente.*

*A 33 pacientes se les realizó criocirugía, 2 pacientes como con esa diatérmica , 2 de ellas recibieron 5- Fluorouracilo, 1 de ellas se manejó con terapia mixta ( Criocirugía y finalmente como Laser). Solamente una de las pacientes no recibió tratamiento, solamente vigilancia por medio de citología.*

*Después del tratamiento, todas las mujeres fueron evaluadas con citología y colposcopia de control a los 30, 90 y 180 días. Siendo en todos los casos negativos; continuando con su protocolo de manejo en la Clínica de Esterilidad.*

*Para la evaluación estadística se creó una base de datos en una computadora personal y se realizaron pruebas de estadística descriptiva mediante un programa comercial Statgraphics ®.*

**Validación de los datos.**

*Las variables valoradas en este trabajo son:*

**1) Variables independientes.**

*Edad de los miembros de la pareja.*

*Duración de la esterilidad.*

*Tipo de esterilidad.*

**2) Variables dependientes.**

*Frecuencia de la infección cervical por Virus del Papiloma Humano.*

*Tasa de embarazo.*

*Las gráficas se elaboraron usando el programa para computadora Harvard Graphics ®.*

## **Resultados.**

*La edad promedio de las pacientes fue de 31.58 años ( D E 3.05, E E 0.48).*

*En cuanto al tipo de esterilidad, en 27 de los casos era primaria; mientras que el resto de las pacientes tuvo esterilidad secundaria.*

*Las pacientes con esterilidad primaria tuvieron una duración promedio de 5.92 años ( D E 4.17, E E 0.80). En cuanto a las mujeres con esterilidad secundaria la duración promedio del problema fue 5.50 años ( D E 2.97, E E 0.85) (Tabla 2). No se encontró diferencia significativa en la duración de la esterilidad entre ambos tipos de pacientes.*

*Todas las pacientes tuvieron resultados positivos a infección por Virus del Papiloma Humano, reportado por el servicio de Patología como condiloma plano en 37 pacientes ( 94.6%) y solamente 2 con presencia de colicocitosis ( 5.4%).*

*Dentro del estudio integral de esterilidad por factores, encontramos 4 pacientes (10.25 %) presentaron factor masculino alterado, 5 (12.62 %) presentaba factor tubopentoneal alterado, consistente en la obstrucción de alguna de las trompas, pero la contralateral permeable y sin alteraciones aparentes por histerosalpingografía y laparoscopia. 18 (46.15 %) presentaron factor endocrino-ovárico alterado, de ellas 15 correspondían a anovulación crónica y 3 a hiperprolactinemia; de estas 15 pacientes anovulatorias 7 recibieron tratamiento para corregir su problema: 4 recibieron citrato de clomifeno a razón de 100 mg del día 5 a 9 de su ciclo y coito programado. 2 pacientes recibieron citrato de clomifeno 100mg más menotropinas e Inseminación Artificial Homóloga; y una paciente que recibió menotropinas 150 U/día, del día 3 a 12 de su ciclo, más Hormona Gonadotrópica Coriónica Humana 10,000 U.I. el día 12 del ciclo más coito programado. Las 3 pacientes con hiperprolactinemia fueron tratadas con*

*bromoergocriptina 2.5 a 5 mg al día. 12 ( 30.75%) presentaron otras infecciones asociadas al Virus del Papiloma Humano (Chlamydia, Mycoplasma, Trichomonas, Monilia y Gardnerella vaginalis), recibiendo tratamiento específico para la negativización de cultivos.*

*Dentro de los antecedentes patológicos de importancia de las pacientes, encontramos a 2 pacientes con antecedente de LUI por aborto espontáneo del primer trimestre, 1 con adherenciolisis, 1 con plastía de hernia inguinal, 1 con apendicectomía y 1 con antecedente de Tuberculosis genital tratada.*

*El tratamiento de elección para la mayoría de las pacientes fué Criocirugía, con un total de 36 de ellas (92.30 %), 2 (5.12%) con asa diatérmica, 2 (5.12%) con 5-Fluorouracilo, 1 (2.58%) con terapia mixta y 1 paciente solamente con vigilancia citocolposcópica.*

*Los resultados obstétricos obtenidos al final del manejo fueron: 12 mujeres (30.76%) presentaron embarazo a término, 6 (15.38%) con embarazo actual y 4 (10.25%) tuvieron aborto espontáneo del primer trimestre, de los cuales uno corresponde a un Huevo Muerto Retenido. La resolución de los embarazos a término correspondió a 6 eutocias con un promedio de peso de los productos de 2600g y promedio de Apgar de 8 - 9. Dos distocias a término, con aplicación de Forceps Simpson-Lee: La primera indicada por macrosomía fetal, obteniéndose un producto único vivo de sexo femenino con peso de 3150g y apgar de 6 - 9. La segunda indicación para la otra paciente fué por una variedad de posición Occipito Derecha Transversa persistente, obteniéndose producto unico vivo femenino de 3150g, con Apgar 6- 8. Se realizaron 4 operaciones cesárea por las siguientes indicaciones: 2 pacientes por DCP, en la primera se obtuvo un producto femenino vivo de 3500g, con Apgar 7- 9. En la segunda se obtuvo un producto femenino vivo de 3100g con Apgar 8- 9. 1 paciente con embarazo de 37 semanas de*

*gestación, complicada con Diabetes Gestacional de difícil control, obteniéndose producto masculino vivo de 2500g con Apgar 8 -9. 1 paciente con embarazo gemelar de 36.5 semanas de gestación, obteniéndose dos productos femeninos vivos, con peso de 1750g y 1950g, ambas con Apgar de 7- 9. En total se han obtenido 13 productos<. 8 de sexo femenino y 5 de sexo masculino, con promedio de peso de 2950g y un promedio de Apgar de 7- 9, sin presentar malformaciones congénitas ninguno de ellos o cualquier otra anomalía en el momento del nacimiento.*

*Otras 17 mujeres (43.58%) no han presentado embarazo hasta el momento de terminar su estudio. En total se observa una tasa de embarazo de 56.4%.*

*El lapso entre el momento de la negativización de la infección por Virus del Papiloma Humano, tanto clínica como citocolposcópica; y el momento del embarazo fue de 6 a 36 meses, con una media de 18 meses, tal como se aprecia en la gráfica 4.*

**Tabla 1. Clasificación etiológica de la esterilidad por causa cervical.**

<b>FEMENINAS</b>	<b>MASCULINAS</b>
Alteraciones ovulatorias	Alteraciones en la eyaculación
Anovulación	Impotencia
Causas anatómicas u orgánicas	Eyaculación retrógrada
Amputación	Hipospadias
Cauterización profunda	Anormalidades seminales
Tumores (pólipos, miomas)	Baja concentración
Estenosis	Baja movilidad
Endocervicitis	Teratospermia
Moco cervical hostil	Volumen excesivo (> 8mL)
Viscosidad aumentada	Volumen disminuido (<1 mL)
Acidez	Falta de licuefacción
Anticuerpos antiesperma	Anticuerpos antiesperma

Modificado de: Moghissi K. Cervical and uterine factors of infertility.  
 Obstet Gynecol Clin North Am 1987; 14: 893.

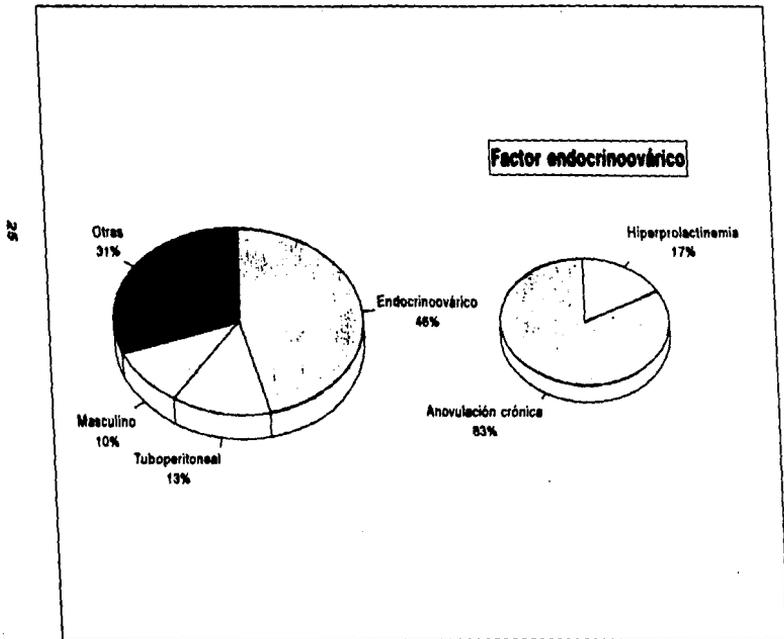
**Tabla 2. Características clínicas de las pacientes.**

---

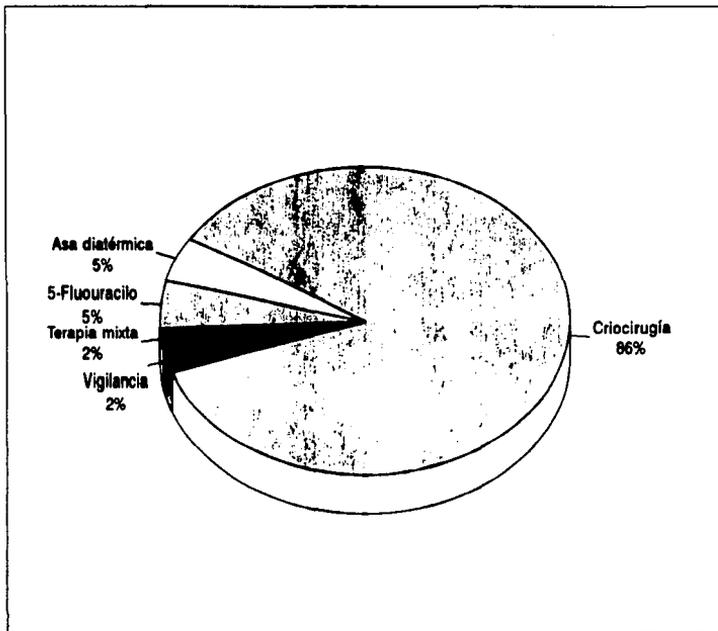
	<b>Edad</b>	<b>Esterilidad Primaria</b>	<b>Esterilidad Secundaria</b>
<b>Num de pacientes</b>	39	27	12
<b>Promedio</b>	31.58	5.92	5.50
<b>Desviación estandar</b>	3.05	4.17	2.97
<b>Error estandar</b>	0.48	0.80	0.85

**Fuente:** Archivo del Instituto Nacional de Perinatología.

**Gráfica 1. Factores asociados a la infección por VPH y esterilidad.**

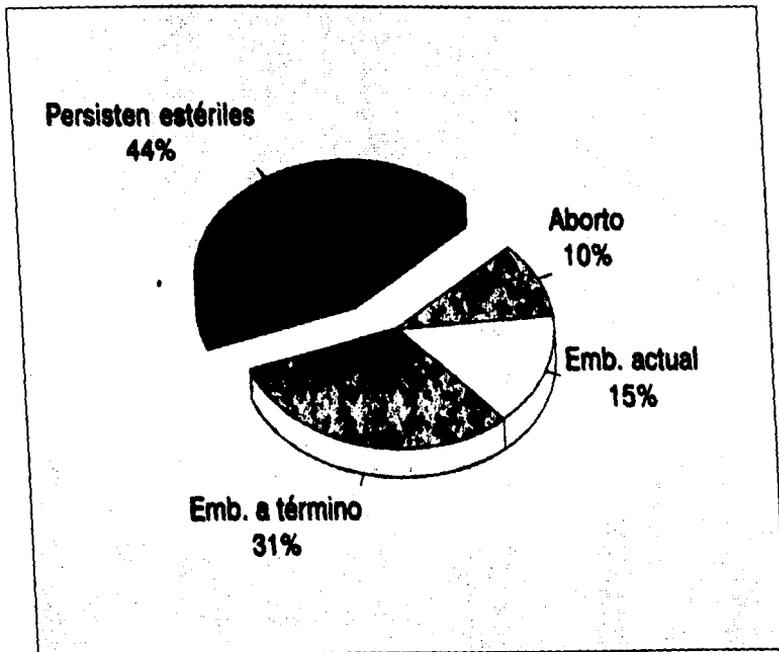


**Gráfica 2. Tratamiento de elección para las pacientes del estudio.**

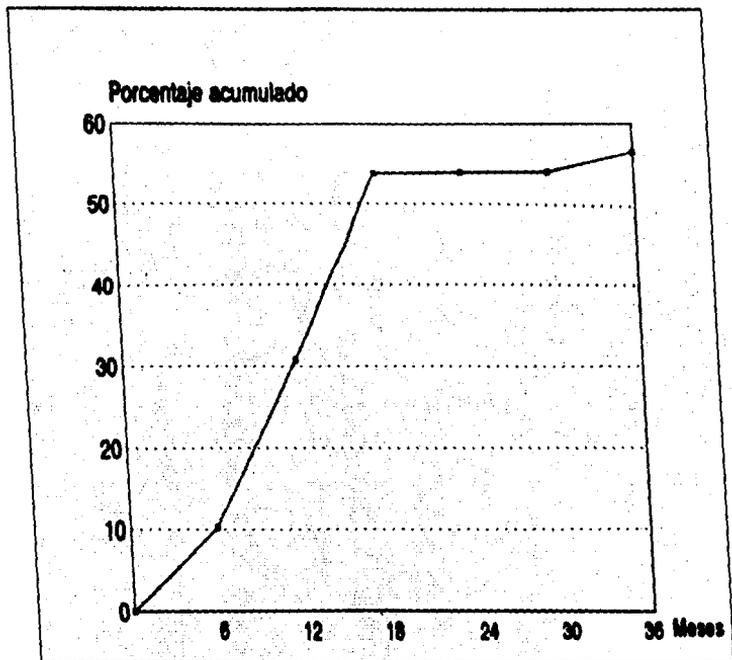


### Gráfica 3. Evolución obstétrica de las pacientes.

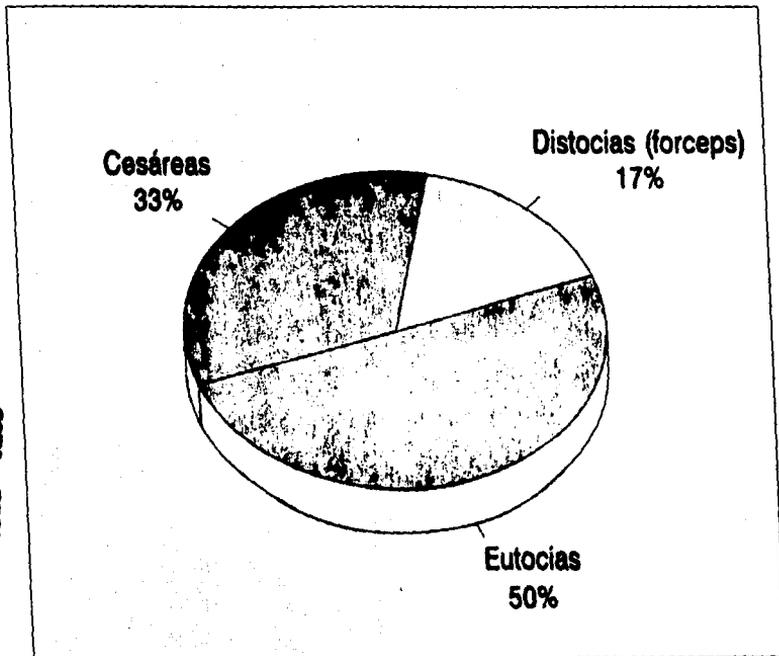
---



**Grafica 4. Tasa acumulada de embarazos en las paciente incluidas en el estudio.**



## Gráfica 5. Resolución de los embarazos a término.



28

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## ***Discusión.***

*Si es bien cierto que la capacidad diagnóstica para la detección de la infección producida por el Virus del Papiloma Humano, la relación que existe entre esta y la alteración, o mejor dicho, la interacción moco-esperma-virus no se ha dilucidado hasta la fecha, no existiendo reportes al respecto en la literatura mundial.*

*La existencia de parejas estériles, en las cuales existe en un mínimo porcentaje la presencia de VPH, sin otro factor agregado, nos indica que no es una causa frecuente del problema y no se podría culpar de la esterilidad de la pareja a la presencia sola de VPH, sino que en la mayoría de las pacientes estudiadas se han encontrado otras alteraciones que provocaron en forma asociada el problema de esterilidad, ya sea primaria o secundaria.*

*Los resultados obtenidos en el presente estudio, indican que además de la corrección de la infección por VPH, fué necesario corregir todos los factores involucrados en el problema de esterilidad.*

*No obstante lo anterior, en nuestra serie de pacientes en estudio, encontramos que si no se corrige el problema de infección por VPH, no se consigue en forma espontánea el embarazo.*

*Sospechamos que la infección del VPH produce a nivel cervical una alteración todavía no identificada, la cual puede convertir al canal cervical en un medio hostil para el espermatozoide. Además, desconocemos la interacción que pudieran tener con otros microorganismos a nivel cervical, lo cual modifique las características locales de este, tanto a nivel bioquímico, como desde un punto de vista morfológico, que interfieran directamente en las características del canal cervical en primera instancia, ya que desconocemos si también afecte otros niveles del tracto genital femenino o masculino.*

*Si bien es cierto que no existe en la literatura mundial reportes específicos para este problema, nuestro estudio se basa solamente en datos descriptivos y estadísticos, de acuerdo al manejo de la infección del Virus del Papiloma Humano en pacientes con problemas de esterilidad que no habían presentado embarazo a pesar de la corrección de otros factores alterados que estuvieran incidiendo y coincidiendo con el problema estéril.*

*Lo anterior se hizo patente posterior a la negativización de la infección por Virus del Papiloma Humano y el período de embarazo, la cual nos arroja una media de 18 meses.*

*Los resultados obstétricos obtenidos en el presente estudio nos arrojan una tasa de embarazo global del 56.4%, la cual es bastante alta, independientemente del curso obstétrico de cada gestación.*

*Por otro lado, tenemos que estudiar en forma conjunta las alteraciones que pudieran presentarse en la calidad espermática y capacidad fecundante del espermatozoide en la pareja masculina de la paciente que sufre de infección cervical por VPH ; o en su caso, en caso de que los dos miembros de la pareja presentaran datos positivos de esta infección. Tampoco existen reportes a este respecto y sabemos poco o nada acerca del efecto del Virus del Papiloma Humano sobre el espermatozoide en específico.*

*Podemos concluir que a pesar de los resultados obtenidos, las causas y efectos del Virus del Papiloma Humano sobre los procesos de tipo reproductivo en el hombre no se han estudiado hasta la fecha, tal como lo demuestra la ausencia de literatura mundial al respecto. No obstante lo anterior, esto nos da pauta para seguir investigando a todos niveles dichos efectos e interacciones, los cuales podemos sospechar hasta el momento, quedando abiertas futuras investigaciones al respecto. Aunque los resultados que obtuvimos al corregir el*

*factor cervical en nuestras parejas con esterilidad, además de haber corregido otros factores alterados y tomando en cuenta que las pacientes con esterilidad e infección con VPH fué mínimo, queda abierto el camino para estudiar una nueva serie de pacientes con problema de esterilidad en quienes el factor alterado sea en forma única la infección por VPH, ya que solamente tuvimos a una sola paciente en nuestro grupo de estudio, en la cual el único factor alterado correspondía al cervical , con presencia de infección por VPH, y fué una de las pacientes en las cuales no se ha conseguido embarazo hasta el momento. Es por esta razón que debemos detectar casos puros con factor cervical asociado a infección de VPH y esterilidad.*

### **Bibliografia.**

1. Horn JE, McQuillan GM, Shah KV, Gupta P, Daniel RW, Ray PA, Quinn TC, Hook EW. *Genital human papillomavirus infections in patients attending an inner-city STD clinic. Sex Transm Dis 1991; 18: 183-187.*
2. Lorincz A. *Human papillomavirus infection of the cervix: relative associations with 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 1992; 79: 328-333.*
3. Arumainayagam JT, Sumathipala AHT, Smallman LA, Shahmanesh M. *Flat condylomata of the penis presenting as patchy balanoposthitis. Sex Transm Dis 1990; 16: 251-53.*
4. Hippeläinen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen S, Syrjänen K. *Genital human papillomavirus lesions of the male sexual partners: the diagnostic accuracy of peniscopy. Genitourin Med 1991; 67: 291-296.*
5. Bergeron C, Ferency A, Ritchart RM, Guralnick M. *Micropapillomatosis labialis appears unrelated to human papillomavirus. Obstet Gynecol 1990; 76: 281-286.*
6. Schneider A, Kirtchhoff T, Meinhardt G, Gissmann L. *Repeated evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young women with a history of normal papanicolaou smears. Obstet Gynecol 1992; 44: 663-668.*
7. Beckmann AM, Acker R, Christiansen AE, Sherman KJ. *Human papillomavirus infection in women with multicentric squamous cell neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1431-1437.*
8. Richart RM. *Natural history of intraepithelial neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1967; 747-781.*
9. Richart RM. *Method for the growth of pure cervical epithelium in vitro. Am J Obstet Gyn 1964; 87:710.*

10. Richart RM, Barron BA. Follow-up study of patient with cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 105:386.
11. Coppleson M. Colposcopic features of papilloma viral infection and premalignancy in the female lower genital tract. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14:451-149.
12. Richard, R. Biology and colposcopic features of human papillomavirus-associated cervical disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14:451-123.
13. Koss LG. Current concepts of intraepithelial neoplasia in the uterine cervix (CIN). *Appl Pathol* 1987; 5: 7-18.
14. Brown MS, Philips GL Jr. Management of the mildly abnormal pap smear : a conservative approach. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 149-153.
15. Evans, AS. Spontaneous resolution of cervical warty dysplasia: The relevance of clinical and DNA features: A prospective study. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92:165-66.
16. Campion, MJ. Progressive potential of mild cervical atypia: Prospective cytological and virological study. *Lancet* 1986; 14:363-68.
17. Reid R. Physical and surgical principles of laser surgery in the lower genital tract. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991; 18:429-473.
18. Lorincz A. Human papilloma virus infection of the cervix: Relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992; 79:328-37.
19. Reid R. Superficial laser vulvectomy V. Surgical debulking is enhanced by adjuvant systemic interferon. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:815-30.
20. Reid R. Genital warts and cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 611-15.

21. Reid R. A colposcopic index for differentiating subclinical papillomaviral infection from cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 815 - 21.
22. Murdoch JB. Relevance of HPV - 16 to laser therapy for cervical lesions. *Lancet* 1987; 1: 1433 - 135.
23. Lorincz A. Diagnosis of human papillomavirus infection by new generation of molecular DNA assays. *Clin Immunol Newsletter* 1992; 12: 123 - 128.
24. Burmer GC. Comparative analysis of human papillomavirus detection by polymerase chain reaction and Virapap-Viratype kits. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 554 - 560.
25. Ferenczy A. Comparison of Cryo and carbon dioxide laser therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1985; 79: 793-798.
26. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG. Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 105-110.
27. Sheets E, Crum CP. Current status and future clinical potential of human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1993; 5: 63-66.
28. Prendville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ): a new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 1054-1060.
29. Chappatte OA, Byrne DL, Raju KS, Nayagam M, Kenney A. Histological differences between colposcopic-directed biopsy and loop excision of the transformation zone (LLETZ): a cause of concern. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 46-50.
30. Syrjänen K. Epidemiology of human papilloma virus infections and genital neoplasia. *Scand J Infect Dis* 1990; suppl 69: 7 - 17.

31. Jaffe SB, Jewelwicz R. The basic infertility investigation. *Fertil Steril* 1991; 56: 599-613.
32. Roland M. Pitfalls of the post-coital test. *Int J Fertil* 1985; 30:29.
33. Erbenji T. Ultrastructural observations of the entry of *Chlamydia trachomatis* into human human spermatozoa. *Hum Reprod* 1993; 8: 416-421.
34. Baggish MS. Treating viral venereal infections with CO2 laser. *J Reprod Med* 1982; 27: 737 - 42.
35. Nahhas WA. Evaluation of urinary cytology of male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection. *Gynecol Oncol* 1985; 24: 279 - 86.
36. Crosignani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfaluzi E, Rubin B. Unexplained infertility. *Hum Reprod* 1993; 8: 977-80.
37. Collins JA, Crosignani PG. Unexplained infertility: a review of diagnosis, prognosis, treatment efficacy and management. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 39: 267-75.