



Influencia del uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo para infección por virus del papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical

E Lucía Salazar,* J Luis González,** Alejandro Olmos,** Leobardo Calzada***

RESUMEN

Objetivo: estudiar la influencia del uso de anticonceptivos orales como factor de riesgo de infección por virus del papiloma humano (VPH) y la progresión a neoplasia intraepitelial cervical.

Pacientes y método: estudio prospectivo, transversal y comparativo efectuado con 84 mujeres en edad reproductiva, que hubieran utilizado anticonceptivos orales durante más de tres años como método de planificación familiar y que por estudios de colposcopia, patología y citología tuvieran lesiones de tipo leve (neoplasia intraepitelial cervical I), moderada (neoplasia intraepitelial cervical II) o severa (neoplasia intraepitelial cervical III) concomitante o no con infección por virus del papiloma humano. Se estudiaron 84 casos y 60 controles a quienes se efectuó un interrogatorio dirigido. Las diferencias entre los grupos se determinaron por pruebas de regresión lineal, logística y de multivariancia. Se consideraron estadísticamente significativos los datos con una $p < 0.05$.

Resultados: la edad promedio para casos y controles fue de 37.5 y 36.2 años, respectivamente. El 70% de las pacientes inició su vida sexual activa durante la segunda década de la vida; la edad más frecuente fue entre 18 y 19 años. El 50.6% de las pacientes tuvieron más de un compañero sexual, con promedio de dos. El 67.8% de los casos tenía infección por VPH. Al tomar como variable dependiente la infección por VPH y aplicar el análisis de multivariancia se encontraron estadísticamente significativos el número de parejas sexuales ($p < 0.05$), edad al primer embarazo ($p < 0.05$) y el uso de anticonceptivos orales ($p < 0.05$). En relación con el grado de neoplasia intraepitelial cervical se encontró altamente significativa la coexistencia de VPH ($p < 0.001$). Por regresión logística se encontró como factor de riesgo para infección por VPH la utilización de anticonceptivos orales ($p = 0.0242$); razón de momios = 3.2714; índice de confianza = 1.1670-9.1702. En cuanto al grado de neoplasia intraepitelial cervical, se encontró altamente significativa la coexistencia de VPH ($p = 0.0001$); RM = 2.4158; IC = 1.7150-3.4028.

Conclusiones: se encontró una alta incidencia de virus del papiloma humano, por lo que el uso de anticonceptivos orales como método de planificación familiar podría acelerar la integración de este virus al genoma celular, con la subsiguiente expresión de sus oncogenes. Es muy recomendable descartar la infección por el virus del papiloma humano, así como algún grado de neoplasia intraepitelial cervical antes de prescribir anticonceptivos orales como método de planificación familiar.

Palabras clave: edad reproductiva, virus del papiloma humano, oncogenes virales.

ABSTRACT

Objective: To study the influence of oral contraception use as risk factor for human papillomavirus infection (HPV) and progression to cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Materials and methods: A prospective, transversal and comparative study of 84 female patients in reproductive age that had used oral contraception for more than three years as birth control method and who had CIN mild (CIN I), moderate (CIN II) or severe (CIN III) associated or not to HPV infection documented by colposcopy, pathology and cytology was done. 84 cases and 60 controls submitted to a directed interrogation were studied. Differences among groups were determined by linear regression, multivariance and logistic regression tests. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Average age for cases and controls was 37.5 and 36.2 years, respectively. The 70% of patients started their active sexual life in the second decade of their life. The most frequent age was 18 and 19 years. 50.6% of these patients had more than one sexual partner, two in average. 67.8% of cases had HPV infection and applying the multivariance analysis: sexual partners ($p < 0.05$), age at first pregnancy ($p < 0.05$) and oral contraception use ($p < 0.05$) were considered statistically significant. According to the CIN grade, the HPV presence was found as highly statistically significant ($p < 0.001$). Oral contraception use was found as risk factor for HPV infection by logistic regression ($p = 0.0242$); OR = 3.2714; CI = 1.1670-9.1702. As for the CIN degree, HPV presence was found as highly significant ($p = 0.0001$); OR = 2.4158; CI = 1.7150-3.4028.

Conclusion: A high incidence of HPV was found in our study. This is an important risk factor during cellular transformation, so the use of oral contraception as birth control method could accelerate the viral oncogenes expression present in HPV cellular genome. It is highly recommended to discard HPV infection before prescribing oral contraception as birth control method.

Key words: reproductive age, human papillomavirus, viral oncogenes.



RÉSUMÉ

Objectif : étudier l'influence de l'utilisation de contraceptifs oraux comme facteur de risque pour infection par virus du papillome humain (VPH) et la progression vers néoplasie cervicale intraépithéliale.

Patients et méthode : étude prospective, transversale et comparative réalisée avec 84 femmes en âge reproductif, qui auraient utilisé des contraceptifs oraux pendant plus de trois ans comme méthode de planification familiale et qui par des études de colposcopie, pathologie et cytologie auraient des lésions de type légère (néoplasie cervicale intraépithéliale I), modérée (néoplasie cervicale intraépithéliale II) ou sévère (néoplasie cervicale intraépithéliale III) concomitante ou non avec infection par virus du papillome humain. On a étudié 84 cas et 60 contrôles sur qui l'on a effectué un interrogatoire dirigé. Les différences entre les groupes ont été déterminées par des tests de régression linéaire, logistique et multivariée. On a considéré statistiquement significatives les données avec une $p < 0.05$.

Résultats : la moyenne d'âge pour cas et contrôles a été de 37.5 et 36.2 ans, respectivement. Le 70% des patientes a commencé sa vie sexuelle active pendant la seconde décennie de la vie ; l'âge le plus fréquent a été entre 18 et 19 ans. Le 50.6% des patientes ont eu plus d'un compagnon sexuel, avec une moyenne de deux. Le 67.8% des cas avait infection par VPH. Lorsqu'on a pris comme variable dépendante l'infection par VPH et qu'on a appliqué l'analyse multivariée on a trouvé statistiquement significatifs le nombre de couples sexuels ($p < 0.05$), l'âge lors de la première grossesse ($p < 0.05$) et l'utilisation de contraceptifs oraux ($p < 0.05$). En relation avec le degré de néoplasie cervicale intraépithéliale on a trouvé hautement significative la coexistence de VPH ($p < 0.001$). Par régression logistique on a trouvé comme facteur de risque pour infection par virus du papillome humain l'utilisation de contraceptifs oraux ($p = 0.0242$) ; rapport des cotés = 3.2714 ; indice de confiance = 1.1670 - 9.1702. Quant au degré de néoplasie cervicale intraépithéliale, on a trouvé hautement significative la coexistence de VPH ($p = 0.0001$) ; RC = 2.4158 ; IC = 1.7150 - 3.4028.

Conclusions : on a trouvé une haute incidence de virus du papillome humain, raison pour laquelle l'utilisation de contraceptifs oraux comme méthode de planification familiale pourrait accélérer l'intégration de ce virus au génome cellulaire, et conséquemment l'expression de ses oncogènes. Il est très recommandable d'écarter une infection par le virus papillome humain, ainsi que quelque degré de néoplasie cervicale intraépithéliale avant de prescrire contraceptifs oraux comme méthode de planification familiale.

Mots-clé : âge reproductif, virus du papillome humain, oncogènes viraux.

RESUMO

Objetivo: estudar a influência do uso de pílulas anticoncepcionais como fator de risco para infecção por papiloma vírus humano (VPH) e a progressão à neoplasia intra-epitelial cervical.

Pacientes e método: estudo prospectivo, transversal e comparativo efetuado com 84 mulheres em idade reprodutiva, que teriam utilizado pílulas anticoncepcionais por mais de três anos como método de planejamento familiar e que por estudos de colposcopia, patologia e citologia tiveram lesões de tipo leve (neoplastia intra-epitelial cervical I), moderada (neoplastia intra - epitelial cervical II) ou severa (neoplastia intra - epitelial III) concomitante ou sem infecção pelo vírus papiloma humano. Estudaram-se 84 casos e 60 controles para o qual efetuou-se um questionário dirigido. As diferenças entre os grupos determinaram-se mediante provas de regressão linear, logística e de multi-variabilidade. Consideraram-se significativos quanto à estatística dos dados são com um $p < 0,05$.

Resultados: a idade média para casos e controles foi de 37,5 e 36,2 anos, respetivamente. O 70% das pacientes começou sua vida sexual ativa durante o segundo decênio de vida; a idade más frequente foi entre 18 e 19 anos. O 50,6% das pacientes teve mais de um parceiro sexual, com uma média de dois. O 67,8% dos casos apresentavam infecção por VPH. Ao tomarmos como variável dependente a infecção por VPH e aplicarmos o análise de multi-variabilidade, acharam-se significativos quanto à estadística a quantidade de parceiros sexuais ($p < 0,05$), idade da primeira gravidez ($p < 0,05$) e o uso pílulas anticoncepcionais ($p < 0,05$). No relacionado com o grau de neoplasia intra-epitelial cervical, a coexistência de VPH ($p < 0,001$) foi muito significativa. Por regressão logística se achou como fator de risco para a infecção por vírus papiloma humano a utilização de pílulas anticoncepcionais ($p = 0,0242$); razão de proveito = 3,2714; índice de confiança = 1,1670-9,1702. Quanto ao grau de neoplasia intra-epitelial cervical, achou-se muito significativa a coexistência de VPH ($p = 0,0001$); RM = 2,4158; IC = 1,7150-3,4028.

Conclusões: houve alta incidência de vírus papiloma humano, pelo qual o uso de pílulas anticoncepcionais como método de planejamento familiar poderia acelerar a integração deste vírus ao genoma celular, com a lógica expressão dos seus oncogenes. É recomendável descartar a infecção pelo vírus do papiloma humano, além de algum grau de neoplasia intra-epitelial cervical antes de prescrever pílulas anticoncepcionais como método de planejamento familiar.

Palavras chave: idade reprodutiva, vírus do papiloma humano, oncogenesis virais.

* Investigador Nacional, Coordinación de Investigación Médica, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas.

** Clínica de Displasias, Hospital de Ginecología y Obstetricia núm. 4 Luis Castelazo Ayala, IMSS.

*** Investigador Nacional, Centro de Salud (T-III) Dr. Manuel Escontria. Jurisdicción Sanitaria Álvaro Obregón de los Servicios de Salud Pública en el Distrito Federal, México, DF.

Correspondencia: Dra. Edith Lucía Salazar Esquivel. Coordinación de Investigación Médica, Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Apartado Postal 86-056, CP 14391, México, DF. Fax: 5588-7521. E-mail: edith_salazar@hotmail.com
Recibido: julio, 2004. Aceptado: enero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

En la mujer mexicana, la neoplasia ginecológica más frecuente es la intraepitelial cervical y el cáncer cérvico-uterino una de las principales causas de muerte en México. En 1997 se registró una tasa de mortalidad de 5.27 por cada 100,000 habitantes,¹ cifra que se incrementa cada vez más ya que de acuerdo con lo reportado recientemente en la revista de *Salud Pública de México*, en el año 2002 se reportaron 4,323 muertes en la República Mexicana, correspondientes a una tasa de 8.4 en toda la República.² Según estos informes, los estados con mayor índice demográfico son el Estado de México con 462 muertes en ese año y tasa del 10.2; el estado de Veracruz con 445 muertes y tasa del 15.6 y en tercer lugar el Distrito Federal con 345 muertes y tasa del 8.4.

Aunque el cáncer cérvico-uterino se relaciona con un amplio rango de edad, la mayor incidencia se ubica en mujeres entre los 50 y 60 años de edad. En el grupo de los 30 a 44 años es la tercera causa de muerte y una de las diez primeras en cualquier grupo de edad hasta los 64 años.³⁻⁵ Por el contrario, las lesiones de la neoplasia intraepitelial cervical ocurren en mujeres jóvenes menores de 40 años, con vida sexual activa y con múltiples factores de riesgo.^{6,7} Entre éstos, los más estudiados y que tienen trascendencia en el surgimiento de este padecimiento son: tabaquismo, nivel socio-económico bajo, múltiples compañeros sexuales, inicio temprano de la vida sexual activa y multiparidad.^{8,9}

Así mismo, se ha encontrado una relación muy estrecha entre la neoplasia intraepitelial cervical y las infecciones virales del cuello uterino, como el virus del herpes genital tipo II (VHG-2) y la infección por VPH, implicado en la patogenia de la región anogenital.^{10,11}

Con respecto a este último, corresponde a un virus ADN, principalmente de los tipos 16 y 18 que inducen a una variedad de lesiones epiteliales proliferativas. Se adquiere por contacto sexual y, a la fecha, se desconoce el mecanismo exacto de interacción virus-célula huésped.¹²

El uso de anticonceptivos orales se ha considerado un factor con implicaciones en el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical e, incluso, varios investigadores han observado relación estrecha entre la anticoncepción oral y el cáncer cérvico-uterino,

atribuyéndoles un papel muy importante en la carcinogénesis cervical^{13,14} y en la transformación oncogénica del ADN viral.¹⁵⁻¹⁷ Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo con estas conclusiones; por ejemplo, La Vecchia y su grupo no encontraron relación alguna entre el uso de anticonceptivos orales y la neoplasia intraepitelial cervical, sobre todo cuando se correlacionaron con paridad o grado de aborto.¹⁸

El cuello uterino es regulado por hormonas que poseen receptores específicos para estrógenos y progesterona,^{19,20} por lo que la existencia de dichas proteínas en el epitelio escamoso, dependiendo de la fase del ciclo menstrual en que se encuentre, pudieran promover la proliferación celular e integración del ADN viral al genoma celular, con la subsiguiente expresión de sus oncogenes (E6/E7 o E5).^{21,22}

Con respecto a estas proteínas, diversos investigadores han reportado cambios significativos en los tejidos con neoplasia intraepitelial cervical y cáncer cérvico-uterino, de la misma manera nuestro grupo de investigación encontró una relación directa entre la gravedad de la neoplasia y la concentración de los mismos.²³

Esta investigación tuvo como finalidad conocer el riesgo relativo que origina la administración de anticonceptivos orales en pacientes que los consumieron durante más de tres años, con diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical en cualquiera de sus tres grados concomitante o no con infección por virus del papiloma humano, correlacionando a su vez otros factores de riesgo.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y comparativo con pacientes derechohabientes del Hospital de Gineco-Obstetricia número 4 Luis Castelazo Ayala del IMSS, en edad reproductiva (20 a 45 años) que acudieron al servicio de colposcopia por haber recibido como diagnóstico, por estudios citológicos, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) en cualquiera de sus tres grados (NIC I, NIC II o NIC III) concomitante o no con infección por virus del papiloma humano y que, además, estuvieran consumiendo anticonceptivos orales como método de planificación familiar durante más de tres años. Se

excluyó a todas las pacientes con sangrado uterino anormal o alguna otra disfunción, como: amenorrea, carcinoma *in situ* o microinvasor del cuello uterino y se descartó a las pacientes que hubieran consumido anticonceptivos orales durante menos de tres años.

Para analizar los resultados de este estudio, a las pacientes se les clasificó en tres grupos:

Grupo I o grupo control: integrado por mujeres en edad reproductiva (entre 20 y 45 años) sin hallazgos citológicos, colposcópicos e histopatológicos de neoplasia intraepitelial cervical o infección por virus del papiloma humano (VPH), con anticonceptivos orales como método de planificación familiar.

Grupo II: pacientes en edad reproductiva (entre 20 y 45 años) con hallazgos citológicos, colposcópicos e histopatológicos de neoplasia intraepitelial cervical en cualquiera de sus tres grados asociados o no con infección por VPH, sin uso de anticonceptivos orales como método de planificación familiar (grupo SAO).

Grupo III: grupo de pacientes en edad reproductiva (entre 20 y 45 años) con hallazgos citológicos, colposcópicos e histopatológicos de neoplasia intraepitelial cervical en cualquiera de sus tres grados asociados o no con infección por virus del papiloma humano, con uso de anticonceptivos orales durante más de tres años como método de planificación familiar (grupo CAO).

El estudio y la toma de las muestras se realizaron con previo consentimiento informado de la paciente de acuerdo con las normas éticas e institucionales.

Análisis estadístico

Para analizar los resultados se aplicaron el método de estadística descriptiva y para establecer las diferencias entre los grupos la prueba de regresión lineal, de multivariancia y de regresión logística.

RESULTADOS

Se estudiaron 144 pacientes, de las cuales 60 (41.6%) formaron el grupo I o grupo control, 40 (27.7%) el grupo II y 44 (30.5%) el grupo III.

La mayor frecuencia de este padecimiento se encontró en el grupo de los 36 a 40 años (figura 1). No se encontraron diferencias estadísticas con respecto a la edad media de los casos de neoplasia intraepitelial cervical en sus diferentes grados, con administración y sin ella de anticonceptivos orales ($p > 0.05$, figura 2) correspondiendo a una edad media para casos y controles de 37.5 y 38.7 años, respectivamente.

Cuando se seleccionaron los casos por grupos de edad y consumo de anticonceptivos orales, se encontró que la mayor frecuencia estaba en el grupo de los 29-37 años, tanto para casos con métodos anticonceptivos como sin éstos (figura 3).

Se encontró que 59 (70.2 %) pacientes iniciaron su vida sexual activa en la segunda década de la vida; la edad más frecuente estuvo entre los 18 y 19 años, 42 (50%) de ellas tuvieron más de un compañero sexual, que resultó en un promedio de dos.

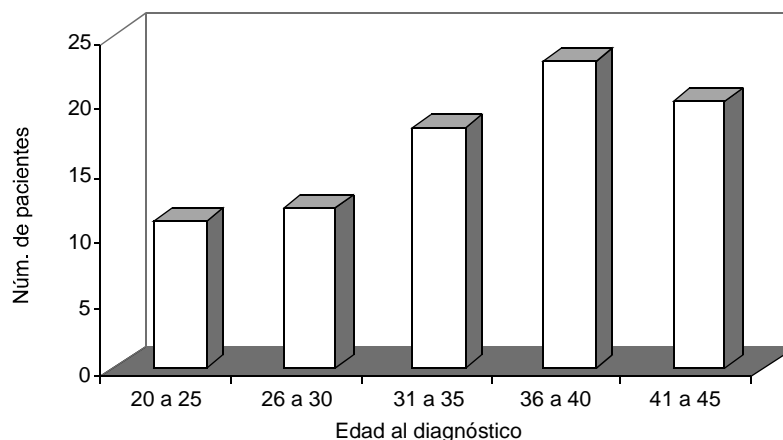


Figura 1. Distribución por grupos de edad de los 84 casos estudiados.

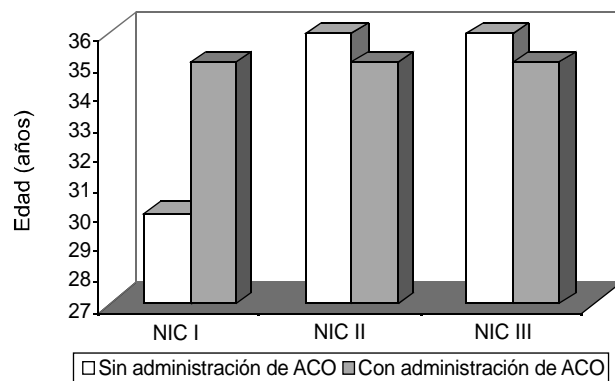


Figura 2. Edad media de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical sin y con administración de anticonceptivos orales (ACO).

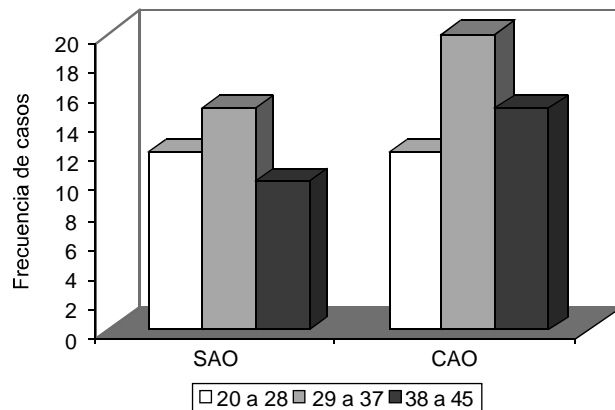


Figura 3. Distribución de casos por grupos de edad.

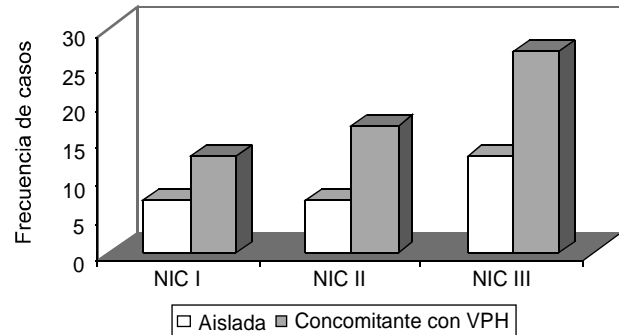


Figura 4. Frecuencia de casos con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) aislada y concomitante con virus del papiloma humano (VPH).

Quando se analizaron los datos de acuerdo con el grado de neoplasia intraepitelial cervical, el estudio se encontró altamente significativo si coexistía infección por virus del papiloma humano. Se observó que la frecuencia de asociación neoplasia intraepitelial cervical-virus del papiloma humano fue mayor conforme avanzó el grado de enfermedad. Con la aplicación del método de regresión logística se encontró: ($p < 0.01$) razón de momios = 3.2714 CI (1.670-9.1702, figura 4).

De acuerdo con la existencia de infección con el virus del papiloma humano y aplicación del método de regresión lineal y multivariación, se encontraron estadísticamente significativos los siguientes parámetros: número de parejas sexuales ($p < 0.05$), edad del primer embarazo ($p < 0.05$) y altamente

Cuadro 1. Distribución de los casos sin uso de anticonceptivos orales según el grado de neoplasia intraepitelial cervical e infección por VPH

Grado de neoplasia intraepitelial cervical	SAO - VPH	SAO + VPH
Neoplasia intraepitelial cervical I	7 (18.9%)	8 (21.6%)
Neoplasia intraepitelial cervical II	3 (8.1%)	10 (27.0%)
Neoplasia intraepitelial cervical III	2 (5.4%)	7 (18.9%)
Total	37 (100%)	

Cuadro 2. Distribución de los casos con uso de anticonceptivos orales según el grado de neoplasia intraepitelial cervical e infección por VPH

Grado de neoplasia intraepitelial cervical	CAO - VPH	CAO + VPH
Neoplasia intraepitelial cervical I	5 (10.6%)	5 (10.6%)
Neoplasia intraepitelial cervical II	7 (14.9%)	10 (21.3%)
Neoplasia intraepitelial cervical III	3 (6.4%)	17 (36.2%)
Total	47 (100%)	

significativa ($p < 0.001$) la utilización de anticonceptivos orales como método de planificación familiar (cuadros 1 y 2). En cuanto al grado de neoplasia intraepitelial cervical se encontró altamente significativo el uso de anticonceptivos orales y la coexistencia de virus del papiloma humano ($p < 0.0001$) RM = 3.4158 CI (1.7150-3.4028) (cuadro 2).

DISCUSIÓN

La carcinogénesis cervical concomitante con el virus del papiloma humano afecta principalmente el epitelio escamoso metaplásico. La topografía e histología natural de esta región es compleja y dinámica y se afecta por la edad, el estado hormonal, embarazo y paridad.

En el epitelio escamoso cervical, la mayor parte de las lesiones contienen algún tipo de virus del papiloma humano normalmente de alto riesgo (VPH tipos 16 ó 18); sin embargo, muchas de estas lesiones no progresan a cáncer *in situ* o cáncer invasor del cuello uterino ya que se asegura deben estar implicados algunos otros factores, como los hormonales y genéticos.

Uno de los aspectos que más se vinculan con la existencia de neoplasia intraepitelial cervical y virus del papiloma humano es la exposición a estrógenos; por esta razón, al embarazo se le considera un factor de riesgo importante debido a la persistencia estrogénica durante este periodo, de la misma manera al uso prolongado de anticonceptivos orales se le atribuye el mismo riesgo.²⁴

Sin embargo, los mecanismos químicos y bioquímicos específicos por los cuales los estrógenos o progestágenos pudieran contribuir a la aparición de una lesión neoplásica no se encuentran a la fecha establecidos. Al respecto, en la experiencia internacional se acepta que los estrógenos, en una línea celular, podrían transactivar el genoma viral del virus del papiloma humano promoviendo su oncogenicidad.

Una explicación a estos procesos neoplásicos es que los estrógenos activan la expresión de los oncogenes E5, E2 (y a través de éste E6 y E7) coexistentes en el genoma del virus del papiloma humano provocando así la posterior progresión neoplásica.

El epitelio escamoso cervical, bajo persistencia estrogénica, podría manifestar proliferación celular hasta la aparición de una hiperplasia benigna, la cual podría presentar una transformación completa en donde estarían involucrados diversos eventos genómicos.

De la misma manera, mucho se ha estudiado la participación estrogénica durante la transformación neoplásica del tejido mamario en mujeres, al igual que la participación de ciertos esteroides anabólicos durante la transformación del epitelio ductal y lobular de la mama de varones físico-culturistas con hiperplasias benignas.²⁵

CONCLUSIONES

Se sugiere que el hiperestrogenismo endógeno que provoca una carga hormonal extra, podría ser indispensable para la integración del ADN viral al genoma celular, con la consiguiente expresión de sus oncogenes E5 y/o E6/E7 (capaces de inactivar a las proteínas supresoras de tumor p53 y p105 Rb, respectivamente).

En el cuello uterino, como en cualquier otro tejido hormono-regulado, el ambiente hormonal es uno de los determinantes específicos en la velocidad de crecimiento de algunas neoplasias, como el endometrio, o quizá funcionar como promotor en otros, como el caso del tejido cervicouterino.

REFERENCIAS

1. Olvera RA, Quiroz PS, Pérez LJCJ, De la Rosa MV. Displasia cervical y carcinoma cervicouterino: un reto para los servicios de salud. *Ginec Obst Mex* 1998;66:232-6.
2. Salud Pública de México 2004;46:165-85.
3. García SM. Frecuencia relativa del cáncer en el Hospital de Oncología. *Rev Med del IMSS* 1991;92:355-9.
4. Stephen AC, Nilof MJ. Cancer of the uterine cervix. *N Engl J Med* 1996;334:1030-6.
5. Verduzco RL, Palet GJA, Aguirre GH, González PE. Cáncer cérvico uterino y edad. *Ginec Obst Mex* 1997;65:119-22.
6. Brisson J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low-and high-grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994;40:700-10.
7. Jones CJ, Brinton LA, Hamman RF, Stolley PA, Lehman HF, Levine RS. Risk factors for *in situ* cervical cancer: results from a case-control study. *Cancer Res* 1990;50:3657-62.
8. Sánchez VJT, Torres EM, Tay ZJ, Ruiz SC, Romero CR. Frecuencia de la neoplasia intraepitelial del cuello uterino y fac-

- tores de riesgo en mujeres de la Ciudad de México. *Ginec Obst Mex* 1996;65:3-7.
9. Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, Andrews AW, Kaslow RA, Lancaster WD. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: Measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res* 1987;47:3886-88.
 10. Tran-Thanh D, Provencher D, Kovshik A, Duarte-Franco E, Kessous A, Drovín P. Herpes simplex virus type II is not a cofactor to human papillomavirus in cancer of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:129-34.
 11. Zur-Hauzen H. Human papillomavirus in the pathogenesis of anogenital cancer. *Virology* 1991;184:9-13.
 12. Altekruze SF, Lacey JV Jr, Brinton LA, Gravitt PE, Silverberg SG, Barnes WA. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors of cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma: Northeastern United States. *Obstet Gynecol* 2003;188:657-63.
 13. De Villiers EM. Relationship between steroid hormone contraceptives and HPV, cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Int J Cancer* 2003;103:705-9.
 14. Salazar EL, Sojo AI, López R. The evidence of an etiological relationship between oral contraceptive use and dysplastic changes in cervical tissue. *Gynecol Endocrinol* 2000;13:1-6.
 15. Pater MM, Mittal R, Pater A. Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomavirus. *Trends Microbiol* 1994;2:229-35.
 16. Pater A, Bayatpour M, Pater MM. Oncogenic transformation by human papillomavirus type 16 deoxyribonucleic acid in the presence of progesterone or progestins from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynec* 1990;162:1099-103.
 17. Salazar EL, Mercado PE, Sojo AI. Relationship between estradiol 16 α -hydroxylation and human papillomavirus infection in cervical cell transformation. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:335-40.
 18. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Parazzini F. Oral contraceptive and cancer. A review of the evidence. *Drugs Safety* 1996;14:260-72.
 19. Salazar EL, Roman MA, González SJ. Progesterone receptor values in human papilloma virus infection and cervical intraepithelial neoplasia. *Med Sci Res* 1997;25:511-2.
 20. Nonogaki H, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Ozaki S, Ishikawa Y. Estrogen receptor localization in normal and neoplastic epithelium of the cervix. *Cancer* 1990;66:2620-7.
 21. Berumen J, Casas L, Segura E, Amescua JL, García-Carrancá. Genome amplification of human papillomavirus types 16 and 18 in cervical carcinomas is related to the retention of E1/E2 genes. *Int J Cancer* 1997;56:640-5.
 22. Mitrani-Rosenbaum S, Tsvieli R, Tur-Kaspa R. Oestrogen stimulates differential transcription of human papillomavirus type 16 in SiHa cervical carcinoma cells. *J Gen Virol* 1989;70:2227-232.
 23. Salazar EL, Roman AM, González SJ. Hormone receptors status in cervical intraepithelial neoplasia: correlation with the stage of disease. *Med Sci Res* 1999;27:681-3.
 24. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, Britton RC, Gaitan E. Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. *Inter J Epidemiol* 1990;19:4-11.
 25. Salazar EL, Torres JA, Avila A, Andrade A. Hyperplastic changes and receptors status in the breast tissue of bodybuilders under anabolic-androgenic steroid stimulation. *Arch Androl* 2000;45:1-7.

Durante el curso del embarazo normal en la mujer cuyo desarrollo torácico es regular, no se observan más que trastornos respiratorios insignificantes al final del embarazo, por la influencia del esfuerzo y de la estación horizontal.

En cambio, aun en un embarazo normal pueden presentarse fenómenos acentuados de disnea en las escolióticas, cifóticas y en ciertos casos de nanismo. Estos trastornos pueden observarse también en una mujer normal cuando existe una anomalía en el volumen del útero: embarazo gemelar y sobre todo hidramnios de marcha aguda.

Por último, la intoxicación, principalmente la albuminúrica, puede ocasionar la disnea, con o sin lesiones pleuropulmonares, durante el embarazo.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941; p:115.