

11226  
2ej  
5

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DELEGACION ESTATAL OAXACA.

DEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 1  
CON MEDICINA FAMILIAR.

RESIDENCIA DE MEDICINA FAMILIAR.

ASESOR.  
DR. LEONEL ESPINOZA GUZMAN  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

INVESTIGADOR.  
LAURA ELENA FUENTES G.  
MEDICO RESIDENTE.  
MEDICINA FAMILIAR.

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.

## C O N T E N I D O

- INTRODUCCION.

- ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

- MATERIAL Y METODOS.

- RESULTADOS.

- CONCLUSION.

- BIBLIOGRAFIA.

## I N T R O D U C C I O N

El útero es uno de los puntos preferidos por las neoplasias malignas de la mujer y el carcinoma cervical sigue constituyendo el porcentaje mas alto de mortalidad entre los carcinomas ginecológicos en México. Se sabe bien que en nuestro país cada 10 minutos muere un habitante que padece cáncer en alguna parte del organismo y que cada 30 minutos muere una mujer con cáncer del cuello uterino, cáncer que durante una larga temporada tal vez de unos tres, cinco, ocho años presentó una lesión intraepitelial que estuvo esperando que algún médico consciente la pudiese diagnosticar temprano ya que debido a su accesibilidad ofrece las mejores condiciones para ello. (1) La detección debe ser actitud permanente en el médico, no sólo de los Ginecólogos, sino en especial del Médico Familiar, considerando el importantísimo papel que a éstos les corresponde desempeñar en la formación de la conciencia sanitaria de la sociedad, premisa indispensable para lograr resultados concretos en la lucha contra las enfermedades que aquejan a la humanidad.

El cáncer intraepitelial del cuello uterino es realmente un padecimiento asintomático que puede diagnosticarse al final de la cuarta década de la vida o principio de la quinta con mayor frecuencia, ésto es, entre los 35 y 45 años de edad; cuando haya antecedentes de cáncer cervicouterino en la familia la vigilancia debe ser más acuciosa. También se deben tomar en consideración el medio socioeconómico bajo, vida sexual a edad temprana; multiparidad, número de compañeros sexuales (promiscuidad sexual), higiene sexual, las cervicitis crónicas.

Los antecedentes de cervicitis crónica, de úlceras en cuello uterino, erosiones cervicales, leucorrea y sobre todo displasias, son todos los datos principalmente la Displasia que siempre nos deben poner en guardia para detectar oportunamente la posibilidad del desarrollo de un carcinoma intraepitelial.

El antecedente de la toma de citología exfoliativa periódica (Papanicolaou) con resultados tipo III tiene una importancia verdaderamente capital para sospechar la posibilidad de que se desarrolle un cáncer cervical en lo futuro. (1)

La exploración ginecológica en la clínica y el diagnóstico del carcinoma cervicouterino in situ es quizá el recurso mas valioso para el diagnóstico.

Esta exploración comprende cuatro puntos principales:

El primero es la toma de Papanicolaou que puede realizarse cualquier día del ciclo, exceptuando los días de la menstruación.

El segundo se realizará la prueba de Schiller -- (Lugol) que no tiñe las lesiones malignas del cérvix, siendo así indirectamente orientadora para el sitio en donde debe tomarse la biopsia, por lo que es necesario encontrar un colorante que tiña la zona de malignidad en el exocérvix y por estar ya publicada la utilidad de el Azul de Toluidina para detectar clínicamente el carcinoma oral y dado que el tipo de epitelio que revisa la cavidad oral es del mismo tipo histológico que el que se encuentra en el exocérvix se considera justificado el aplicar este colorante como una prueba de detección clínica de cáncer del cérvix. Los autores (9) han llegado a la conclusión de "que toda lesión persistente en la cavidad oral que se tiñe con el Azul de Toluidina, debe considerarse como carcinoma hasta que no se compruebe lo contrario por la biopsia de esa lesión".

La tercera etapa de la exploración es la colposcopia cuidadosa.

El cuarto la toma de biopsia.

Si se acepta que un cáncer invasor debe originarse en el epitelio antes que sea invasor, entonces por definición deberá haber lesión premaligna aunque sea pequeña o de breve duración.

Vulva, vagina y cuello uterino están revestidos por epitelio plano estratificado no queratinizado, separado de la lámina propia subyacente por membrana basal. La aparición del cáncer invasor a partir de estos epitelios exige solución de continuidad de la membrana basal e invasión de la lámina propia. Si hay esta lesión premaligna sería lógico suponer que tenga características morfológicas, bioquímicas y de comportamiento semejante a las del cáncer o intermedias entre el epitelio normal y el cáncer. Hay muchas demostraciones de que así ocurre.

El estudio de las llamadas "lesiones premalignas" (Metaplasia, Displasia, Anaplasia) de las cuales puede derivar el carcinoma cervicouterino hacen evidente la importancia de su conocimiento.

El término Displasia en Patología ginecológica se emplea como connotación de lesión benigna con potencial maligno.

La Displasia epitelial consiste en la falta de maduración adecuada de cualquier epitelio, que puede manifestarse en dos formas:

- 1.- Aquella en la cual existan células hiper maduras o con envejecimiento acentuado. Ejemplo: la hiperqueratosis, hiperparaqueratosis y la leucoparaqueratosis; este tipo de Displasia nunca tiene tendencia hacia la malignidad y se observa en aquellas mujeres en que el cérvix está sujeto a factores irritantes locales más acentuados de lo habitual como sería el caso del prolapso uterino (epidermialización del epitelio).

2.- Aquel en que hay aumento en el número de elementos celulares inmaduros y es el que reviste mayor importancia pues es en este grupo en donde vamos a encontrar todas las lesiones premalignas del epitelio escamoso cervical.

La Displasia ha sido clasificada histológica y citológicamente como leve, moderada y severa. En las displasias acentuadas la posibilidad de una transformación maligna es indudablemente mayor que en las leves, ya que en la mayoría de las ocasiones si se dejan a evolución natural pueden llevar a imágenes de displasia a carcinoma in situ de cinco a 15 años. Los mismos factores epidemiológicos predisponentes que afectan al carcinoma en sus etapas intraepitelial o invasora aparecen en las displasias. La displasia no progresa obligadamente a cáncer, las modificaciones son reversibles y al eliminar las causas desencadenantes el epitelio puede recuperar su aspecto normal (es reversible).

—

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

### AZUL DE TOLUIDINA COLORANTE CLINICO PARA DETECCION DE CANCER.

El Azul de Toluidina es un colorante básico me-  
tacromático que tiñe selectivamente los epitelios displásicos y  
neoplásicos en el cuello uterino dando un tono azul oscuro y en  
lesiones benignas tiñiendo de color azul claro o no tiñiendo. -  
Estas mismas investigaciones se han realizado para detección de-  
cáncer oral. (3)

En la práctica clínica la proporción de reac-  
ciones falsas negativas fueron de 2 a 6% en el cáncer oral, de -  
9% en lesiones laríngeas y falsas positivas un 7%. (3)

Las reacciones falsas positivas son debido a -  
úlceras, mucosa inflamada, tejido de granulación, atrofia post -  
radiación, fisuras; por adherencia mecánica de superficie en vez  
de afinidad nuclear. Para aumentar la selectividad se ha utili-  
zado la aplicación tópica de ácido acético al 1% como agente que  
remueve el moco cervical que está sobre el epitelio. (9)

La base científica para este método no está de-  
finida, se ha utilizado el Azul de Toluidina como colorante nu-  
clear y para displasias severas en tejidos o tumores que tienen-  
un gran contenido de ácido nucleico por unidad de volumen y más-  
ácido nucleico por célula. Por lo que algunos trabajos han re-  
portado que el Azul de Toluidina pinta más el núcleo que el cito-  
plasma y otros encuentran el colorante entre las células tumora-  
les. Otra posibilidad es que el Azul de Toluidina pase fácilmen-  
te dentro de los espacios intercelulares que forman parte de un-  
epitelio carcinomatoso. (3)

La preocupación de Ross con positivos falsos -  
relacionado a lesiones inflamatorias o traumáticas puede ser ali-  
viada si permitimos un período de espera de 10 a 14 días antes -  
de colorear una lesión.

Se ha visto que lesiones positivas a Azul de Toluidina pero negativas a biopsia, fueron eventualmente diagnosticadas como carcinoma escamoso oral después de segunda o tercera biopsia. (9)

## MATERIAL Y METODOS.

Este estudio se realizó en el Hospital General de Zona No. 1 con Médico Familiar del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se revisaron los reportes de Papanicolaou de los Departamentos de Medicina Preventiva y de Patología del período Agosto 1980-Octubre 1983, seleccionando los de las clases III, IV y V, enseguida se revisaron los expedientes clínicos de las pacientes con estos resultados, para citar por medio de Trabajadora Social a las pacientes que no habían recibido tratamiento alguno para realizarles la prueba de Azul de Toluidina y dependiendo de la positividad de ésta tomar biopsia para corroborar el resultado.

También fueron estudiadas pacientes al azar -- siendo éstas las que acuden a solicitar algún método de control de la fertilidad o las que ya se encuentran con algunos de ellos, especialmente el DIU (porque acuden a revisión del mismo), efectuándoles la prueba del Azul de Toluidina previa toma de frotis-cervicovaginal para estudio de Papanicolaou para corroborar con éste el resultado de la prueba. Dos de ellas fueron pacientes canalizadas por Ginecólogo por control de histerectomía (por carcinoma in situ).

La prueba de Azul de Toluidina se realiza colocando a la paciente en posición ginecológica, se introduce el espejo vaginal sin lubricante, se expone el cérvix, se limpia éste con ácido acético al 1% para remover el exceso de moco cervical y se aplica el colorante de Azul de Toluidina, se revisa la zona donde el epitelio capta mejor el colorante, que para considerarse positiva deberá tener un color azul marino, azul más oscuro que el que persiste en el resto del epitelio después de que se haya lavado con solución fisiológica todo el sitio donde se haya aplicado el colorante.

## R E S U L T A D O S

Del período comprendido de agosto 1980-octubre 1983 se encontraron un total de 67 resultados pertenecientes a las clases III, IV y V, siendo la clase III 35, IV 19 y V 13 -- (cuadro 1). Los casos obtenidos en el Departamento de Medicina Preventiva fueron 35, de éstos 26 correspondieron a la clase -- III, 5 a la clase IV y 4 a la clase V; del Departamento de Patología fueron 32, correspondiendo 9 a la clase III, 14 a la IV y 9 a la V (cuadro 2).

Fueron estudiadas sólo 26 pacientes debido a -- que de las 41 restantes (19 de Medicina Preventiva y 22 de Patología); 10 ya habían recibido radioterapia, 11 no acudieron, 2-- se encontraban sin expediente, 9 estaban dadas de baja, y no se localizó la tack de 9 de ellas. (cuadro 3).

De las 26 pacientes estudiadas 15 pertenecían-- a la clase III, 6 a la IV, 5 a la V (cuadro 4); correspondiendo de Medicina Preventiva 12 a la clase III, 2 a la IV y 2 a la V; de Patología 3 de la clase III, 4 a la IV y 3 a la V, (cuadro 5).

De estas 26 pacientes a las que se les efectuó la prueba de Azul de Toluidina, 13 resultaron positivas, habiéndose efectuado biopsia a 12 de ellas, resultando 8 con diagnóstico de carcinoma in situ, 2 carcinomas epidermoides, 1 cervicitis crónica con displasia moderada y 1 negativa a malignidad.

De las 13 pacientes con resultados positivo a la prueba de Azul de Toluidina cuatro pertenecían a Papanicolaou clase III, 4 a la clase IV y 5 a la clase V.

De las cuatro pacientes con Papanicolaou clase III el resultado de la biopsia fue: uno con Displasia moderada, efectuándosele tratamiento médico y el resultado del Papanico--

laou de control fue Negativo I, alteraciones inflamatorias inespecíficas, flora cocoide; uno con carcinoma in situ por lo que se le efectuó histerectomía y la paciente aún no acude a control; uno negativo a malignidad y aún no se cuenta con resultado de control; a una no se le efectuó biopsia porque la positividad fue en úlceras, se le dió tratamiento médico y el control fue Negativo I.

De las cuatro pacientes con Papanicolaou clase-IV los resultados de las biopsias fueron Carcinoma in situ, a una de ellas se le efectuó conización y no acude a control, una por ser la biopsia de cúpula vaginal post histerectomía (por Ca in situ) le efectuaron radioterapia y aún no se sabe de su control, una fue tratada con histerectomía y actualmente está dada de baja, a otra también se le efectuó histerectomía con resultado de estudio histopatológico de pieza quirúrgica (útero) fue carcinoma in situ sin tumor en borde quirúrgico.

De las cinco pacientes con resultado de Papanicolaou clase V, la biopsia reportó 3 carcinomas in situ y 2 carcinomas epidermoides; una fue tratada con Histerectomía y el Papanicolaou de control fue Negativo I, una recibió radioterapia y no acude a control, una no aceptó el tratamiento, 1 se le indicó radioterapia aún no se presenta a recibirla, una tratada también con radioterapia, aún pendiente el resultado del control. (cuadro 6).

Por tanto en este grupo hubieron tres falsas positivas correspondiendo a la clase III con resultado de biopsia: Displasia moderada (una) Negativo a malignidad (una), a una no se le efectuó biopsia pero se le dió tratamiento médico y el Papanicolaou de control fue Negativo I.

A las trece pacientes restantes que se les aplicó la prueba de Azul de Toluidina con resultado Negativo, les fue tomada biopsia a cinco ya que el resultado de Papanicolaou de --

tres era clase III (1 cúpula vaginal sospechoso, 1 con displasia cervical severa, 1 por criterio de su Médico Familiar), 2 eran de la clase IV (1 sugería biopsia y 1 por criterio del Ginecólogo tratante. De las tres pacientes con Papanicolaou clase III el resultado de la biopsia fue Negativo a malignidad, -- uno no se le dió tratamiento y no cuenta con control, Cervicitis crónica inespecificados, recibiendo ambas tratamiento médico teniendo una de ellas control Negativo I, alteraciones inflamatorias inespecíficas, flora cocoide.

De las dos pacientes con Papanicolaou clase IV el resultado de la biopsia fue Carcinoma in situ, pero de una de ellas el resultado del estudio histopatológico de la pieza quirúrgica porque se le efectuó Histerectomía fue Cervicitis -- crónica inespecífica, Displasia moderada; a la otra paciente se le efectuó conización y no ha sido posible su control por haber sido de baja.

De las ocho pacientes restantes con resultado Negativo a la prueba de Azul de Toluidina y que no se les practicó biopsia el Papanicolaou pertenecía a la clase III, habiendo recibido tratamiento médico, cinco con Papanicolaou de control Negativo I (3), Negativo II (1), 1 sin control por estar dada de baja. Tres pacientes no recibieron tratamiento alguno, pero hubo control en 2 siendo éste Negativo II, 1 sin control por estar dada de baja.

También fueron estudiadas pacientes al azar - (28) a las que previamente se les tomó muestra de exudado cervicovaginal para estudio de Papanicolaou y enseguida se les realizó la prueba de Azul de Toluidina y posteriormente se informó el resultado del primero, siendo ocho Positivas con resultado de Papanicolaou cuatro de clase II, dos clase III, uno clase IV y uno clase V.

Veinte resultaron Negativas con Papanicolaou:-  
once clase II, ocho clase I y uno clase III (cuadro 8).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TOTAL DE CASOS DE PAPANICOLAOU CLASES III, IV y V DE MEDICINA  
PREVENTIVA Y PATOLOGIA AGOSTO 1980-OCTUBRE 1983.

<u>PAPANICOLAOU</u>	<u>No. DE CASOS</u>
Clase:	
III	35
IV	19
V	<u>13</u>
TOTAL :	67

CUADRO 1.

TOTAL DE PACIENTES DE MEDICINA PREVENTIVA Y PATOLOGIA CON RESUL  
TADOS DE PAPANICOLAOU CLASES III, IV y V.

<u>PAPANICOLAOU</u>	<u>MEDICINA PREVENTIVA</u>	<u>PATOLOGIA</u>
Clase:		
III	26	9
IV	5	14
V	<u>4</u>	<u>9</u>
TOTAL :	35	32

CUADRO 2.

MOTIVO POR EL SOLO SE ESTUDIARON A 26 PACIENTES.

<u>MOTIVO</u>	<u>MEDICINA PREVENTIVA</u>	<u>PATOLOGIA</u>
Radioterapia	6	4
No asistieron	8	3
Sin expediente	2	0
Baja	3	6
Sin tack	<u>0</u>	<u>9</u>
	T O T A L : 19	22

CUADRO 3.

TOTAL DE PACIENTES QUE PERTENECIAN A LA CLASE DE PAPANICOLAOU III, IV y V y QUE SE LES REALIZO LA PRUEBA DE AZUL DE TOULIDINA.

<u>PAPANICOLAOU</u>	<u>No. DE CASOS</u>
Clase:	
III	15
IV	6
V	<u>5</u>
	T O T A L : 26

CUADRO 4.

NUMERO DE CASOS OBTENIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE MEDICINA  
PREVENTIVA Y QUE FUERON ESTUDIADOS.

<u>PAPANICOLAOU</u>	<u>No. DE CASOS</u>
Clase:	
III	12
IV	2
V	<u>2</u>
TOTAL:	16

NUMERO DE CASOS OBTENIDOS EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA  
Y QUE FUERON ESTUDIADOS.

<u>PAPANICOLAOU</u>	<u>No. DE CASOS</u>
Clase:	
III	3
IV	4
V	<u>3</u>
TOTAL:	10

CUADRO 5.

CUADRO 6.

TOTAL DE PACIENTES POSITIVAS A LA PRUEBA DE AZUL DE TOLUIDINA

PAPANICOLAOU Clase:	AZUL DE TOLUIDINA	BIOPSIA	Dx.	Tx.	OBSERVACIONES
1.- IV.	+	si	CA in situ.	Histerectomía.	CA in situ sin tomar en borde quirúrgico.
2.- IV	+	si	CA in situ.	Conización.	No acude.
3.- III	+	si	Displasia mo- derada.	Médico.	Control Negativo I.
4.- V	+	si	CA in situ.	Histerectomía.	Control Negativo I.
5.- V (Cúpula vaginal)	+	si	CA in situ.	Radioterapia.	- . -
6.- IV	+	si	CA in situ.	Histerectomía.	Baja.
7.- V	+	si	CA in situ.	Radioterapia.	No acude.
8.- III	+	si	Neg. a ma- lignidad.	- . -	- . -
9.- III	+	si	CA in situ	Histerectomía	No acude.
10.- V	+	si	CA epidermoi- de.	No aceptó.	- . -
11.- III	+ en úlceras.	- . -	- . -	Médico	Control Negativo I.
12.- V	+	si	CA epidermoi- de.	Radiaciones.	Aún no acude a tratamiento.
13.- V	+	si	CA in situ	Radiaciones	- . -

CUADRO 7.

## TOTAL DE PACIENTES NEGATIVAS A LA PRUEBA DE AZUL DE TOLUIDINA.

PAPANICOLAOU Clase:	AZUL DE TOLUIDINA	BIOPSIA	Dx.	Tx.	OBSERVACIONES
1.- III (Cúpula vaginal)	--	si	Negativo a maligni dad.	--	--
2.- III (Cúpula vaginal)	--	--	Cervicitis crónica.	Médico.	Control Negativo I.
3.- III	--	--	--	--	Control Negativo II.
4.- III	--	--	--	--	Control Negativo I.
5.- III	--	--	--	--	Control Negativo II.
6.- IV	--	si	CA in situ	Conización.	Baja.
7.- III	--	--	--	--	Negativo II.
8.- III	--	--	--	Médico.	Baja.
9.- III	--	--	--	--	Baja.
10.- III	--	si	Displasia moderada.	Médico.	--
11.- IV	--	si	CA in situ	Histerectomía.	Cervicitis crónica Displa sia moderada.
12.- III	--	--	--	Médico.	Control Negativo I.
13.- III	--	--	--	Médico	Control Negativo I.

TOTAL DE PACIENTES TOMADAS AL AZAR.

	<u>AZUL DE TOLUIDINA</u>	<u>PAPANICOLAOU (Clase:)</u>
1.-	Negativo.	II
2.-	Positivo en ectropión.	II
3.-	Positivo levemente en úlceras.	II
4.-	Negativo.	II
5.-	Negativo.	II
6.-	Negativo.	II
7.-	Positivo.	V
8.-	Negativo.	II
9.-	Negativo.	II
10.-	Negativo.	I
11.-	Positivo.	II (exudado inflamatorio)
12.-	Positivo.	III (sospechoso)
13.-	Positivo.	II (exudado inflamatorio)
14.-	Negativo.	II
15.-	Positivo.	III (exudado inflamatorio)
16.-	Negativo.	I
17.-	Negativo.	II
18.-	Negativo.	I
19.-	Negativo.	I
20.-	Negativo.	I
21.-	Negativo.	I
22.-	Negativo.	II
23.-	Negativo.	III (sospechoso)
24.-	Negativo.	II
25.-	Negativo.	II
26.-	Negativo (cúpula vaginal)	I
27.-	Negativo (cúpula vaginal)	I
28.-	Positivo	IV (sugestivo células malignas).

## C O N C L U S I O N E S .

El carcinoma cervicouterino sigue siendo la -  
patología maligna más frecuente en México, por lo que se consi-  
dera la enfermedad mas importante en las mujeres y la que se de  
be diagnosticar en etapa temprana ya que existe la posibilidad-  
de hacerlo.

Se cuenta con la prueba clínica de Schiller -  
que no es específica, por tanto usamos otra prueba clínica con-  
Azul de Toluidina para diagnóstico de cáncer cervicouterino y -  
que en la actualidad la situación de ésta es la siguiente:

1.- No es un sustituto de la biopsia, ya que  
no indica la profundidad de la lesión, puesto que sólo tiñe su-  
perficialmente.

2.- En una proporción pequeña lesiones prema  
lignas y malignas pueden dar una tinción falsa negativa (7.6%=1)  
de 13 negativas igual a 100% (cuadro 7). Y también pocas falsas  
positivas (3=23%) de 13 positivas igual a 100% (cuadro 6).

3.- No tiene valor absoluto como prueba aisla-  
da o única sino se complementa con biopsia.

4.- Descubre lesiones de Displasia y maligni-  
dad.

5.- Puede usarse por personal pasamédico en -  
áreas rurales donde no hay posibilidad de practicar Papanicolaou.

6.- Por ésto y por una prueba de técnica fácil  
de rápido procedimiento, no costosa, se concluye que es una prue  
ba clínica para detectar CA.CU., ideal para ser utilizada en hog-  
pitaes, clínicas y en consultorios particulares.

- 1.- Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, XXX Aniversario 1975.  
Actualidades en Ginecología y Obstetricia Vol. II. Page. 245-53-58.
- 2.- Luzing C M. Pfiester P.  
Permanent staining of rapid frozen section with toluidine blue.  
Patrol Res Pract 1981 Jul; 172 (1-2): 211-5.
- 3.- Clinical Stains for cancer (editorial).  
Lancet 1982 Feb 6;1 (8267): 320-1.
- 4.- Fridén J. Sjöström M. Ekblom B.  
A morphological study of delayed muscle soreness.  
Experientia 1981 May 15; 37 (5): 506-7.
- 5.- Ham W. Arthur.  
Tratado de histología, sexta edición 1974. Pags. 910-12.
- 6.- Hartveit P.  
Mast cells and metachromasia in human breast cancer: their occurrence, significance and consequence: a preliminary report.  
J. Pathol 1981 May; 134 (1): 7-11.
- 7.- Lesson Thomas. Lesson C. Roland.  
Histología. Edit. Interamericana 1978. Pag. 398.
- 8.- Mashberg Arthur.  
Tolonium (Toluidine Blue) Rinse- A Screening Method for Recognition of Squamous Carcinoma.  
JAMA 1981 Jun 19; 245 (23): 2408-10.
- 9.- Mashberg Arthur.  
Reevaluation of Toluidine Blue Application as a Diagnostic Adjunct in the Detection of Asymptomatic Oral Squamous Carcinoma.  
Cancer 1980 Aug. 15; 46 (4): 758-63.
- 10.- Meyerstein A. Mazor D. Dvilansky A.  
Liquid Stored Erythrocytes: Agglomeration, Morphology, Sialic Acid and Toluidine Blue Uptake Studies.
- 11.- Novak R. Edmund. Seegar J. Georgeanna. Jones Jr. Howard.  
Tratado de Ginecología 1977. Novena edición. Cap. 12. Pags. 239-79.
- 12.- Richard M. Ralph.  
Clínicas Obstétricas y Ginecológicas 1979 vol. 3 Pags. 721-32.