

11217



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

R/
2EJ

HALLAZGOS DE LA CITOLOGIA CERVICO VAGINAL EN
PACIENTES GESTANTES,
(EXPERIENCIA INSTITUCIONAL)

[Signature]
DR. SAMUEL KARCHMER K.
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR

[Signature]

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GINECO OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. EDGAR BONFANTE RAMIREZ



TUTOR: DR. FRANCISCO TENORIO GOMEZ

MEXICO, D. F.



1995



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 está 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.

INDICE:

INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	4
MARCO TEORICO.....	16
RESULTADOS.....	20
TABLAS Y GRAFICOS.....	
DISCUSION.....	25
CONCLUSIONES.....	27

A

**MONICA Y ESTEFANO
CON TODO MI AMOR**

**POR SU COMPRESION
Y
APOYO INCONDICIONAL**

A

**MIS PADRES Y HERMANOS
EN PROFUNDO AGRADECIMIENTO
POR SU INAPRECIABLE APOYO.**

EN AGRADECIMIENTO AL:

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

POR BRINDARME TAN GRANDIOSA OPORTUNIDAD.

A MIS MAESTROS

POR SU POR SU CONOCIMIENTO Y PACIENCIA.

A LAS PACIENTES

CON PROFUNDO RESPETO Y AGRADECIMIENTO.

INTRODUCCION

En la historia de la medicina el hombre ha intentado curar las múltiples enfermedades que le han afectado, pero en la actualidad ya no solo se intenta resolver el problema si no que se intenta evitarlo.

La prevención es uno de los objetivos principales de la medicina actual que idealmente se vale de metodos de estudio faciles de realizar, con un costo aceptable tanto para el paciente como para las instituciones y desde luego que sean inocuos, asi en el tema que nos ocupa el cervix cuenta con una serie de características muy favorables para su estudio preventivo.

La facilidad del acceso al cuello uterino para el estudio de las células y los tejidos y para el exámen físico directo han permitido una investigación exhaustiva de la naturaleza de las lesiones malignas que allí asientan. A pesar de que el conocimiento aun es incompleto, las investigaciones han demostrado que la mayoría de estos tumores tienen un desarrollo gradual y no fulminante. Los precursores preinvasores pueden existir en una fase reversible de la enfermedad superficial o *in situ* durante varios años, a pesar de que esto puede ser cambiante, al menos en algunos casos.(1)

En la linea de la prevención y con las facilidades que favorecen al estudio del cuello uterino encontramos que la citología cervical es un invaluable estudio para clínico con todas la ventajas ideales a saber:

- 1.- ES FACIL DE REALIZAR.
- 2.- REQUIERE MINIMA CAPACITACION.
- 3.- CON UN COSTO MINIMO.
- 4.- NO NECESITA GRANDES INFRAESTRUCTURAS.
- 5.- NO CUENTA CON CONTRAINDICACIONES.
- 6.- INOCUA AL PACIENTE SI SE REALIZA CON PRECAUCION.

Entonces con metodos como el de la citología cervical es posible someter a la población general a sondeo masivo, con la finalidad de prevenir estas probables enfermedades neoplasicas cervicales, con un costo muy aceptable para las autoridades sanitarias, con gran aceptación por parte de las pacientes y sin complicaciones.

Existen datos convincentes de que programas de detección citológica son eficaces para reducir la mortalidad por carcinoma del cuello uterino. El grado de reducción en la mortalidad está directamente relacionado con la proporción de población sometida a los estudios citológicos. En efecto, todos los estudios mundiales revelan que los programas de detección no sólo disminuyen la mortalidad sino que probablemente también lo logran reduciendo la incidencia. No ha habido una disminución en la incidencia del carcinoma cervical sin un adecuado programa de rastreo para la población.(1)

En la actualidad ya no sólo es factible el diagnóstico temprano de las neoplasias malignas del cervix, sino que también ya es factible determinar aquellas pacientes que se encuentran propensas a desarrollar una neoplasia maligna por el diagnóstico oportuno de infecciones de tipo viral, o bien el diagnóstico de infecciones que aunque no desarrollarían una neoplasia maligna es una patología muy frecuente que amerita tratamiento. En estudios realizados en el Nuevo Hospital civil de Guadalajara en donde se obtuvieron 380 citologías cervico-vaginales en pacientes gestantes se encontraron resultados que demuestran que un 25.3% de las muestras se encontraron flora infecciosa, dentro de la cual se encontraron microorganismos como: CANDIDA, TRICOMONAS, GARDNERELLA Y PAPOVAVIRUS. Concluyen en este reporte que todas las mujeres gestantes deben al menos contar con una muestra de citología cervico-vaginal.(2)

En cuanto a la periodicidad con que las mujeres deben ser revisadas en su programa de detección; el informe Walton de 1982 comenta que toda mujer entre los 18 y 35 años con vida sexual activa debiera realizarle una citología anual; aquellas mujeres mayores de los 35 años y que han tenido un seguimiento adecuado con citologías normales puede extenderse incluso hasta cada 5 años. Las pacientes consideradas como de alto riesgo deben continuar con su seguimiento anual.(1)

Existen otro tipo de recomendación como el de la SOCIEDAD AMERICANA DE CANCER que en el año de 1980 emitió una serie

consejos que no fueron aceptados adecuadamente. Por otro lado en el AMERICAN COLLEGE DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA habiendo revisado la literatura actual se recomendo que siendo que en los Estados Unidos de Norteamerica la gran mayoría de las pacientes son consideradas como de alto riesgo, es potestad o debería ser decision del médico y su paciente para cada una en particular la regularidad de los ultiores estudios.(1)

Tomando en consideración las implicaciones anteriormente hechas podemos concluir diciendo; que las citologías cervicales son un estudio necesario para la población en general, con bajo costo y libre de complicaciones, al realizarse con precaución; y sobre todo a la mano del especialista en su consultorio.

ANTECEDENTES

En relación al desarrollo del conocimiento sobre el CACU, este nace bajo un nuevo marco de referencia, bajo un nuevo epistema que es el estudio de la medicina de los órganos, hoy día llamada anatomía patológica.

Es a finales del siglo XIX cuando aparecen los trabajos experimentales sobre el estudio de la carcinogénesis. En este periodo se rompe un paradigma, los científicos abandonan la simple observación de los pacientes así como el intento por curarlos y comienzan los esfuerzos por reproducir los tumores en animales. Los estudios oncológicos fueron desarrollados en forma importante en este entorno, gracias al perfeccionamiento del microscopio y al desarrollo de los rayos X por Von Rontgen en el año de 1895.

Dentro de este contexto, Robin fue de los pioneros en observar cambios malignos intraepiteliales cerca del carcinoma invasor de células escamosas del cervix uterino, en este reporte publicado por las Jornadas Médicas de Francia en el año de 1852, en relación a los tumores epiteliales cervicales señala... "hay una infiltración de tejido por epitelio. Existe tejido atrófico y la estructura de la enfermedad es friable, el epitelio es más abundante que otros elementos. Cuando la lesión ocurre es fetida. Esto es importante para operar tempranamente...". Con estas observaciones el conocimiento del CACU se reorientó en forma notable, con un reconocimiento de los reportes hechos por Robin, acerca del origen epitelial de esta enfermedad y lo imperativo que es tratarla en forma temprana.(3)

En sus inicios, así fue como se emprendió la larga carrera investigativa para poder llegar al control de la enfermedad que nos ocupa. De esta manera llegamos hasta el año de 1941 que gracias a los frotis de Papanicolau se puede observar o hacer diagnóstico de cáncer *in situ* previamente a la cirugía. Las atípicas vistas fueron denominadas displasias por los patólogos. El hecho de que el grado máximo de la displasia variara directamente con la edad sugirió la hipótesis, que la enfermedad presentaba progresión con el tiempo, misma que posteriormente se confirmaría.

El cáncer cervico-uterino es uno de los principales problemas de la salud pública, no sólo en la República Mexicana, sino en gran parte de América latina. En México, la tasa de mortalidad nacional por CACU estimada para el año de 1988 fue de 9.5/100000 mujeres, mayor a la estimada en el Distrito Federal (7.5), por lo que, de acuerdo con la población femenina estimada para el año de 1990, cada año se registran aproximadamente 400 muertes por CACU en la Ciudad de México.(4)

En el reporte publicado por la Dra. Economos de Nueva York, en donde se arrojan los datos obtenidos en 17 años de experiencia de citologías de mujeres gestantes se obtuvo que un 10% de todas estas citologías se consideraron como anormales, siendo esta cifra equiparable para 612 casos.(5)

En otro reporte hecho por el Dr. Kaminski encontramos resultados que hablan de un 3.15% de citologías atípicas en las mujeres gestantes, siendo detectado en la primera visita de tipo obstétrico. De los casos citados anteriormente se observaron en orden de frecuencia como sigue:

- A.- INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.
- B.- INFECCIONES POR HERPES VIRUS.
- C.- EN SOLO DOS CASOS HIPERQUERATOSIS.

El Dr. Kaminski concluye su estudio diciendo que la utilidad de los Papanicolau o bien de las citologías cervicales estan diseñadas para la detección oportuna de alteraciones celulares causadas por estímulos como trauma, infección, hormonal, físico o químico.(6)

En el reporte realizado por el Dr. Lazcano para los factores de riesgo reproductivo y cáncer cervico-uterino concluye mencionando que sus datos apoyan que las mujeres mayores a los 30 años, un inicio de vida sexual previo a los 14 años, la múltiparidad vaginal y la menarca tardía son los factores de riesgo reproductivo más importantes para padecer cáncer cervico-uterino. En este estudio también se menciona una tendencia significativa de riesgo a partir del primer parto por vía vaginal.

Otra de las observaciones más importantes que se hacen en este estudio es que las mujeres que han acudido por primera vez

al sistema de detección oportuna de cáncer es por que la paciente ya presenta algún tipo de síntoma, y en pacientes con CACU, el diagnóstico ya no es oportuno.(4)

Habiendo dado una vision general acerca de la importancia que tiene el que nuestras pacientes cuenten al menos con una citología cada año, importancia que es por demás sabida.

Me gustaria ahora hablar acerca de las diferentes modalidades con las que el clinico cuenta para una adecuada toma de la muestra. Dentro de las modalidades más baratas encontramos las muestras tomadas con abatelenguas, isopos humedecidos en solucion fisiológica, utilizando la espátula de Ayre, modificada y no modificada, el cepillo denominado Cytobrush y su modificación por Bayne y por ultimo, por solo mencionar algunos de ellos, menciono al cepillo denominado de Wallach o "Cervex brush".

De todas las formas posibles de toma de una citología debera tenerse en cuenta primero que no dañe a la paciente, segundo que la muestra sea suficiente, "limpia", y sobretodo que cuente con celulas del endocervix. En el afán de presentar algun nuevo sistema con mejor calidad de muestras han nacido multiples sistemas, como los ya mencionados.

En un articulo publicado en el American Journal de Ginecología y Obstetricia en el año de 1992 se hace una comparación de los metodos antes descritos, encontrando que todos los sistemas son propios para la toma de muestras adecuadas, con una leve mayor eficacia para el "Cervex brush" al igual que para el "Cytobrush", esto en las pacientes gestantes.(7)

Ante la incertidumbre que algunas pacientes presentaban por la toma de muestras para citologías cervicales al presentarse un sangrado en la gran mayoría de ellas leve, y esto asociado al metodo con "Cytobrush"; el Dr. Orr publico un reporte donde valoró la eficacia del sistema así como su seguridad llegando a la conclusión de que esta manera de tomar la citologías cervicales en pacientes gestantes es una manera segura y eficaz. (8)

Ya habiendo descrito algunos de los métodos más utilizados por el clínico en su práctica cotidiana vale la pena ahora mencionar acerca de la interpretación que se le dará a este estudio. Como ya se dijo con anterioridad los estudios realizados por Papanicolaou en el año de 1941 permitieron la identificación del carcinoma *insitu* previo a la cirugía.(3)

En Estados Unidos ocurre neoplasia cervico-uterina intraepitelial en más de 50,000 mujeres por año, y al parecer su frecuencia es creciente. Se sabe que es un precursor del carcinoma escamoso invasor. Ocurre evolución hacia la forma invasora de manera aleatoria e impredecible, y en la actualidad no se dispone de métodos que podrían diferenciar las lesiones neoplásicas que evolucionaran de las que no lo haran. Para una mayor idea de la importancia que representa la citología cervico-uterina en el año de 1990 en los Estados Unidos, se calculó que para este año habría 13,500 nuevos casos, de los que se esperaban 6,000 muertes con una tasa ajustada para una edad de 3.2 por 100,000 en 1984 a 1986, cifra que ubica a este país en el número cuarenta de los 50 que incluye el American Cancer Society. Gracias a la citología cervical aplicada en gran escala a la población general se ha logrado que las cifras de morbi-mortalidad disminuyan. Sin embargo la merma del índice de mortalidad depende de la disponibilidad del tratamiento adecuado para el carcinoma cervico uterino de los casos detectados.(9)

SISTEMA DE PAPANICOLAOU

- CLASE I- NORMAL**
- CLASE II- ATIPICO**
- CLASE III- DISPLASIA: LEVE, MODERADA E INTENSA.**
- CLASE IV- CARCINOMA INSITU**
- CLASE V- CARCINOMA INVASOR DE CELULAS ESCAMOSAS
ADENOCARCINOMA**

En la actualidad se cuenta con una nueva clasificación para la neoplasia cervico uterina que define con mayor exactitud las anomalías del epitelio cervical. Denominada como NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL.

Los criterios histológicos para el diagnóstico de esta nueva clasificación dependen de los hallazgos de aneuploidia nuclear, figuras mitóticas anormales y una pérdida de la maduración normal del epitelio. Este se divide en tres grados que va de acuerdo a la aberración de la estratificación celular en el epitelio, por biopsia.

NIC I- ABARCA EL TERCIO INFERIOR.
NIC II- SE ABARCAN LOS DOS TERCIOS INFERIORES.
NIC III- MUESTRA CAMBIOS EN TODO EL ESPESOR.

Basados en estudios recientes del DNA nuclear, algunos investigadores han sugerido que la mayoría de las lesiones catalogadas como NIC I son, de hecho, condilomas planos que contienen (grupos) papilomavirus humano 6/11.(1)

Existe una tercera clasificación propuesta que aun no es universalmente aceptada, es el SISTEMA BETHESDA.

En el año 1988 The National Cancer Institute, de Estados Unido, efectuó un taller que culminó en la publicación de directrices para la notificación de los resultados de la citología cervical y vaginal.

Dos objetivos importantes del grupo Bethesda fueron:

- 1.- ELIMINAR LAS CLASES I A V DE PAPANICOLAOU.
Por que no guardan una relación íntima con la terminología del diagnóstico histopatológico.
- 2.- INCLUIR UNA INDICACION DE LA ADECUACION DE LA MUESTRA PARA LOGRAR UNA INTERPRETACION PRECISA.

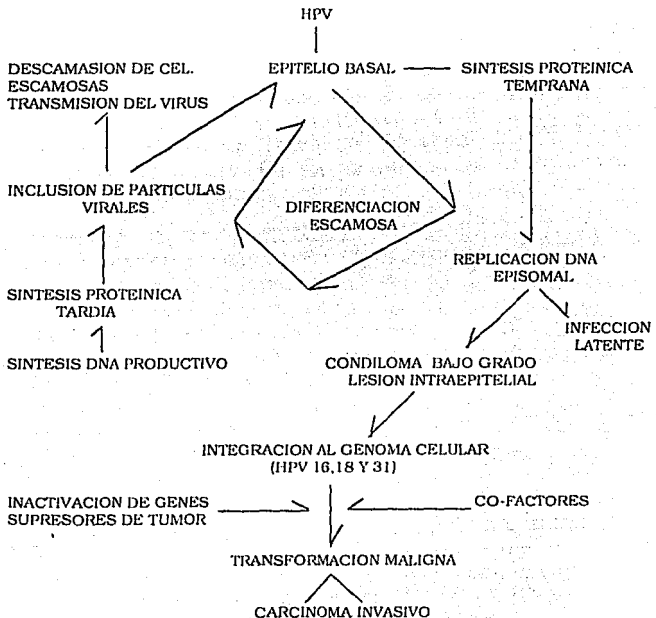
El sistema Bethesda también propone substituir los términos displasia y carcinoma in situ o neoplasia intra cervical (NIC), por otros dos: LESION INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO Y ASI COMO LA DE ALTO GRADO. La primera se propone para designar las displasia leve y la colilocitosis. Un aspecto indeseable de este sistema es la inclusión de la colilocitosis en la categoría de las lesiones "intraepiteliales", para denotar los cambios celulares propios de la infección por papilomavirus humano (VPH). El peligro para la paciente de esta nueva terminología y aun no probada es hacer un numero excesivo de diagnósticos y también el tratamiento innecesario. Otro problema del sistema Bethesda es que se incluyó la displasia moderada dentro de las lesiones de alto grado, y de este modo, fué agrupada junto con la displasia grave y con el carcinoma in situ, es decir se incluyeron en un solo rubro NIC II y NIC III.

Aunque algunos autores mencionan que la colilocitosis presenta un riesgo de un 16 a un 17% de progresión a displasia leve, otros autores mencionan que la colilocitosis aparte de que se puede diagnosticar en forma incorrecta, lo que nos puede llevar a una sobre-actuación médica, con el uso de recursos más sofisticados de diagnóstico y por lo tanto más caros.(10)

Es pertinente mencionar que el sistema antes mencionado fue rechazado en Inglaterra al igual que en países como Alemania y Holanda.

En el mismo punto concerniente a la valoración de la citología cervical en la presencia indicativa de infección por virus del papiloma humano, la importancia de este fenómeno estriaba en su potencialidad oncogénica. En un artículo publicado por el Dr. Keerti que habla sobre la biología del virus en cuestión en el tracto genital femenino, hace notar que apesar de existir más de 60 tipos del virus del papiloma humano solo dos presentan esta capacidad oncogénica, identificandose como VPH-16 y VPH 18. En cambio los subtipos VPH-6 y VPH-11 son asociados con la mayoría de las lesiones exofíticas condilomatosas en vias genitales y las lesiones del tracto respiratorio.

Se dice que dentro de la patogénia el evento inicial es un trauma a nivel del epitelio, que permitiría la invasión por una partícula del VPH a nivel del epitelio basal. El trauma puede ser menor, como el que podría ocurrir en una relación sexual. La invasión a nivel basal estimularía a estas células para su división lo que concluiría con la formación de un papiloma benigno. El virus se multiplicaría a nivel nuclear. La expresión de las células infectadas en las citologías se aprecia como agrandamiento nuclear, hiper cromasia y cavitación perinuclear (colocitosis), lo que sugiere producción viral.



Habiendo visto la gran importancia que presenta la infestación por VPH y su diagnóstico adecuado en la citología cervical, sin olvidar que sería necesario la tipificación adecuada del subgrupo que pudiere estar presente en el estudio. Pero no obstante lo último dentro de una adecuada prevención se encuentra el pensar en estos casos, la posibilidad de que esta infección por VPH podría progresar o mejor dicho evolucionar a una patología más grave.

Existe además otra consideración de suma importancia que es la transmisión perinatal que puede observarse según algunos autores, me permito citar el artículo publicado en el British Journal de Obstetricia y Ginecología del mes de junio en el año 1994, en el cual el Dr. Farzín encontró una transmisión del VPH de las cepas 16 y 18 hasta en un **55%** de los productos de las madres incluidas en su estudio. Esto encontrado en citologías realizadas en la madre a las semanas 20 y 38 de la gestación, posterior al nacimiento a los productos se les tomo citologías de boca y genitales a las 24 horas de nacido y a las 6 semanas ulteriores, con el resultado ya mencionado.(12)

En otro estudio realizado con población mexicana en las que se incluyeron a 3257 mujeres entre los 13 y 45 años con vida sexual activa se hizo una correlación entre las citologías que demostraban infección por VPH versus un grupo control con citología normal, analizandose también variables como edad, inicio de vida sexual activa, número de parejas sexuales y se sometió a estudio de PCR para la amplificación del DNAdel VPH. En sus resultados se encuentran datos relevantes como que un 4.6% de las citologías fueron positivas para infección por VPH, de las cuales un 0.8% se diagnóstico NIC I o II y en un 0.15% NIC III, solo tres pacientes fueron positivas para cáncer cervico-uterino IN SITU y una paciente para cáncer avanzado. Se comparó contra el grupo testigo de 150 pacientes con citologías normales. Del total de la muestra 27 de 300 pacientes que equivale a un 7% fueron identificadas para VPH por medio de PCR. Al analizar la información obtenida por diversos factores de riesgo, las mujeres de menor edad (16-24 años), solteras, con inicio de vida sexual temprana y con más de una pareja sexual tienen mayor posibilidad de infección por VPH.

Las mujeres que tienen sugerencia o presentan una

imagen citológica de infección viral tienen así mismo, mayor frecuencia de asociación con los genotipos comúnmente asociados con el cáncer (VPH 16 y 18), son estas mismas pacientes que presentan los factores de riesgo mencionados anteriormente. Asimismo, el riesgo de estas infecciones disminuye para las pacientes que no cumplen con los factores de riesgo. Concluye esta revisión mencionando que los datos ahora disponibles, han aportado información suficiente para considerar que la infección por el VPH es la más frecuente de las adquiridas por contacto sexual y tal vez, sea también la infección viral que más comúnmente se diagnóstica bien sea, por la presencia de lesiones visibles o por las alteraciones observadas en el estudio citológico.(13)

Con las dos últimas revisiones que he presentado quise demostrar las diferentes opiniones de diversos autores encunato a la validación de la citología cervical para las infecciones por VPH y su adecuada interpretación según los diferentes esquemas existentes. Pero salvo la clasificación en base a NIC las demás dejan un espacio "inerte" encunato a estas circunstancias. En el artículo de la Dra. Economos se observa que la citología están solo una prueba "tamiz" para seleccionar a las pacientes candidatas a más estudios, con la finalidad de valorar adecuadamente si realmente el resultado de la citología es comprobable por colposcopia y al haber llegado a este caso valorar la necesidad de biopsia dirigida.

El problema de las citologías anormales durante la gestación es una complicación cada vez más común, que como ya se menciono antes podría encontrarse aun hasta en un 5% de todos los embarazos.

La incidencia de cáncer cervico uterino en el embarazo es raro, se describe una cifra de 1 a 15 casos por cada 10,000 embarazos. Aproximadamente el 1% de las pacientes con cáncer cervico uterino se encuentran embarazadas en el momento del diagnóstico.(14)

En los Estados Unidos las mujeres embarazadas con una citología anormal presentaron lesiones de bajo grado, más aun en este grupo de edad se observa un aumento de lesiones

de alto grado. En mujeres con cáncer cervico uterino en etapas avanzadas difícilmente se presentaría un embarazo. Como ya se mencionó previamente el cáncer del cervix uterino raramente se observa en el embarazo y de ser esto así se presentaría en etapas iniciales. Para el Dr. Campion la importancia de una citología durante la gestación es el de excluir un cáncer del cervix uterino invasor, para lo que propone que toda aquella mujer con alteraciones en el extendido celular sea sometida a colposcopia.(14)

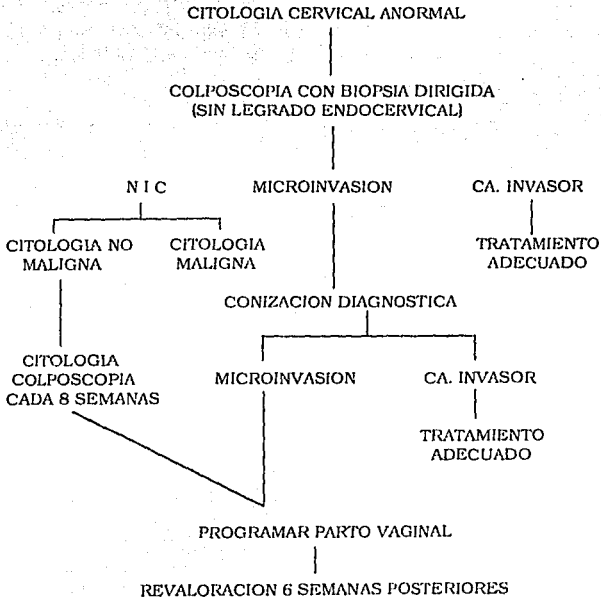
En esta misma revisión se describen los cambios que el cervix presenta durante la gestación y de la experiencia necesaria para el colposcopista para hacer un diagnóstico adecuado; además de proveer de varios consejos útiles para la mejor realización de este procedimiento que se considera inocuo a la gestación.

De igual manera en la publicación que ofrece el Dr. Madej acerca de las lesiones del tipo NIC y aquellas parecidas al cáncer durante un estado grávido y su visualización en la colposcopia. En este artículo se presenta una serie de colposfotografías que ilustra adecuadamente las lesiones parecidas a NIC o bien a un cáncer sin embargo se describe la diferencia que se encuentra en el tejido cervical decidualizado en comparación de aquel realmente con cambios de patología. Dentro de las consideraciones más importantes es tener en cuenta que un citotecnólogo de baja experiencia podría malinterpretar que las células de tejido ectópico decidualizado podría tratarse de algún grado de displasia. La conclusión final nos lleva nuevamente a la necesidad de llegar a una prueba diagnóstica más, esto es que en caso de existir duda colpo-citológica acerca de alguna lesión se hará mandatorio la realización de una biopsia, que se considera con mínimo riesgo para la gestante y su producto.(15)

En una revisión realizado por Gao del Cancer Institute en Beijing, observo que 4.3% de las pacientes tratadas por cáncer cervico uterino estaban embarazadas; Fay y colaboradores encontraron por otra parte una incidencia tan alta como de un 10%.

En esta revisión se propone una ruta crítica para la detección

y manejo de las citologías anormales durante la gestación.



CLINICAS DE NORTEAMERICA JULIO 1993.

Habiendo presentado los antecedentes pertinentes para este trabajo de tesis queda por concluir a este capítulo, remarcando la importancia invaluable de la citología cervical durante la gestación, que a pesar de las grandes diferencias de las cifras presentadas en cuanto a las anomalías encontradas en este estudio, la realidad de nuestras pacientes es que una gran mayoría ha

carecido de una primera citología o de una valoración ginecológica hasta su primera consulta prenatal, que es la oportunidad óptima para una primera citología. Los resultados por las estadísticas presentadas en la revisión previa en su mayoría serán citologías sin alteraciones, sin embargo para aquellas que no lo sean es prioridad ofrecer a esta paciente un oportuno y adecuado diagnóstico.

Así pues termino este capítulo de antecedentes y dare pie al marco teórico de la tesis.

MARCO TEORICO

La inquietud primordial para la realización de este trabajo fué el haber vivido la experiencia institucional de que la gran mayoría de nuestras pacientes carecen de una valoración por citología hasta el momento de su primera consulta del control prenatal; cierto es que la mayoría de nuestras pacientes en el instituto se encuentra en un grupo de edades comprendido entre los 25 a los 35 años; pero da énfasis a esta inquietud por que aquellas pacientes mayores a los 20 años a pesar de no haber iniciado su vida sexual activa ya son candidatas a una vigilancia citológica.

Otro problema que produjo esta inquietud para la investigación de este tema es que la literatura mundial reporta rangos muy amplios de alteraciones citológicas en la mujer gestante; rangos comprendidos desde un 3% hasta un 10%; entiendase alteraciones de las citologías principalmente infecciones por VPH así como alteraciones del tipo de las displasias, basado en lo anterior quise comparar la experiencia institucional con lo reportado a nivel mundial.

Por ultimo debo hacer mencion que en nuestra institución **no** se realiza citología cervico vaginal a las pacientes que acuden a la consulta prenatal, lo que nos lleva a tener pacientes que han acudido a este hospital solo para la resolución de la gestación y que por razones inherentes a las pacientes acuden a una sola consulta en su puerperio, para acudir nuevamente al saberse embarazadas. De lo anterior se desprende que habria una gran parte de las pacientes en las cuales no se realiza citología cervico uterina y si apreciamos la realidad de nuestras pacientes; ellas a pesar de indicación médica, no acudiran a otro centro hospitalario para la vigilancia de su citología.

Asi este trabajo se justifica por razones asistenciales de tipo preventivo, como de tipo comparativo, ademas de poder apreciar la realidad de nuestras pacientes gestantes en cuanto a la posibilidad de infecciones potencialmente oncogénicas y la probable transmisión de la infección por VPH en forma perinatal.

Habiendose estructurado el planteamiento del problema los objetivos que intenta cubrir esta investigación son:

-COMPARAR LA PREVALENCIA INSTITUCIONAL EN CUANTO A LAS ALTERACIONES CITOLOGICAS CON LAS REPORTADA A NIVEL MUNDIAL.

Logrando con ello una experiencia en nuestro medio institucional y conocer mejor a nuestra población.

-OFRECER A TODAS LAS PACIENTES LA ATENCION PREVENTIVA DADA POR LA CITOLOGIA.

Como ya se menciona con anterioridad muchas de nuestras pacientes por negligencia, ignorancia u otras razones no acuden a su control citológico, por lo que ofrecerlo en el instituto es una medida asistencial necesaria.

-COMPROBAR QUE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LAS INFECCIONES POR VPH SE COMPORTAN DE IGUAL MANERA EN NUESTRA POBLACION.

Este un punto importante en nuestra unidad ya que las pacientes adolescentes y embarazo son admitidas por norma, habiendo tenido muchas de ellas una vida sexual temprana.

-COMPARAR LA CALIDAD DE LA MUESTRA OBTENIDA POR DOS METODOS.

- a.- Cepillo de Wallach.
- b.- Abatelenguas.

Aunque existen reportes que mencionan que no existen grandes diferencias entre estos dos metodos, existen otros que mencionan que las muestras son mejores en su calidad con el cepillo de Wallach, la intención principal es probar si efectivamente valdria la pena un metodo más sofisticado para la toma de muestras.

Dentro de la metodología utilizada en este proyecto, de tipo prospectivo, se contemplo la inclusión de toda paciente que se presentara a la consulta externa para control prenatal de primera vez, misma consulta que se imparte en el turno vespertino de lunes a viernes, teniendo como requisito que aceptara la toma de la muestra de la citología y que se encontrara en estado gravido sin importar su edad gestacional. A cada paciente incluida en el estudio se le realizaron preguntas de la hoja de captura en la cual se consigno las siguientes variables:

- EDAD
- PARIDAD
- SEMANAS DE GESTACION POR FECHA DE ULTIMA REGLA
- NUMERO DE PAREJAS SEXUALES
- INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA
- LA FECHA DE SU ULTIMA CITOLOGIA
- DIAGNOSTICO DE LA ULTIMA CITOLOGIA
- CARACTERISTICAS DEL CERVIX AL MOMENTO DE LA MUESTRA
- SE CONSIGNO EL METODO DE LA TOMA (anexo uno)

La forma operativa se realizó de la siguiente manera las pacientes incluidas al momento de la exploración física durante la elaboración de su historia clínica se practico especuloscopia sin lubricación, observando las características del cervix y en forma alternada para las pacientes; se tomo la muestra con abatelenguas, el cual fué seccionado en su eje longitudinal tomándose células del exocervix con la cara más ancha y con la cara más delgada células del endocervix; para las muestras en las que se utilizó el cepillo de Wallach solo se introdujo en el endocervix la parte más prominente del cepillo y se giró en 360 grados. Para ambos metodos se utilizó la fijacion convencional. Todas las muestras fueron tomadas por el autor del proyecto.

La lectura de cada laminilla fue realizada por el citotecnólogo adscrito al servicio de anatomía-patológica, con apoyo directo de un médico especialista en anatomía-patológica, para los casos en los que se detectara lesiones displásicas o datos de infección por VPH.

CITOLOGIA VAGINAL Y EMBARAZO

La captura de pacientes dio inicio en el mes de Octubre de 1993, culminando la realización de este proyecto en el mes de Septiembre de 1994; ofreciéndonos una experiencial institucional de un año.

Los criterios utilizados como de no inclusión aplicados a las pacientes fueron aquellas pacientes que hubieran presentada actividad sexual en las ultimas 24 horas previas a la muestra, o aquellas pacientes que en el momento de la muestra estuvieran bajo tratamiento tópico vaginal.

El unico criterio de exlcusión utilizado fue para aquellas muestras, que al momento de la misma el cervix presentara sangrado suficiente como para impedir una adecuada lectura de la laminilla.

Una vez enviada la laminilla al departamento de anatomía-patológica, se proceso de manera convencional y los resultados de la lectura fueron reportados según el sistema de Bethesda.

Para los casos en los cuales el resultado indicara infeccion de tipo viral (VPH) y desde luego alguna alteracion considerada como displasia, fue enviada al servicio de Oncología para su estudio bajo colposcopia. Una vez realizado dicho procedimiento se consigno en cada una de las hojas de captura para las pacientes enviadas.

La información obtenida fué capturada en un base de datos proporcionada por un programa comercial conocido como Excel, del fabricante Microsoft, version 4.0.

RESULTADOS

CITOLOGIA VAGINAL Y EMBARAZO

En la realización de esta investigación se logró incluir un total de 229 pacientes en estado gestante.

A continuación se presentan sus datos más relevantes:

EDAD:

Rango 13 a 45 años.

Promedio de 27.3 años.(ver gráfico 1)

GESTAS:

Rango 1 a 7 embarazos. Con un porcentaje mayor para las primigestas con un 40.2%, siendo las secundigestas el porcentaje que le sigue en el orden con un 23.1%. (ver tabla 1)

PARAS:

Que presenta un rango comprendido entre 0 a 6 partos. Que en relación a las gestas el grupo de nulíparas fue el mayor con un 68.1 %. (ver tabla 2)

ABORTOS:

Con un grupo mucho mayor para cero abortos con un porcentaje del 72.1%, el rango en esta variable fue de 0 a 4.(ver tabla 3)

CESAREAS:

Con mayoría abrumadora para las pacientes sin cesareas con un numero de casos de 185 que representa un 80.8%. Para el grupo de una cesarea 35 casos con el 15.3% y por ultimo las pacientes con dos cesareas 9 casos con el 3.9%.

EDAD GESTACIONAL:

Para el primer trimestre se encontró un promedio de 31% que representa a 71 casos, para el segundo trimestre un porcentaje del 59.4% con 136 casos y al tercer trimestre se encontraron 22 casos que habla de un 9.6%.(ver gráfico 2)

NUMERO DE PAREJAS SEXUALES:

En este rubro se apreció un rango que incluye desde 1 pareja y hasta aquellas pacientes que refirieron un numero de 6 parejas.

CITOLOGIA VAGINAL Y EMBARAZO

para mayor ilustración en este apartado se sugiere revisar la grafica numero 3.

INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA:

En este inciso al igual que en el de la edad existe un rango muy amplio que incluye desde los 13 años y llega hasta los 41 años. Con porcentajes muy dispares, por lo que la mejor forma de ilustrar este resultado es en una tabla, se suplica al lector revisar la tabla numero 4.

ULTIMA CITOLOGIA:

En este espacio podemos apreciar la gran cantidad de pacientes que acuden a esta institución sin haberse realizado nunca una citología.

Dos grandes grupos se presentan, en un 30.1% con pacientes que cuentan con citología previa; desde luego el restante que es cercano al 70% (69.9%) que nunca se han practicado una citología. Es de alarmarse que un grupo tan numeroso encunto al porcentaje nunca se les ha practicado una citología.

Por último mencionare brevemente acerca de las características macroscópicas que se pudieron apreciar en las pacientes.

CERVIX NORMAL	70.3%
EROSION	21.8%
ECTROPION	6.1%
POLIPOS	0.4%

(ver tabla 5)

Ahora, ya habiendo dado un panorama amplio acerca de las características de la población bajo estudio, entraremos ya a los resultados de las citologías practicadas a estas pacientes.

Muestra satisfactoria en un	100%.
Dentro de límites normales	85.6%.
Datos infecciosos	14.9%.
Modificaciones reactivas	11.4%.
Lesiones de bajo grado	3.9%.

CITOLOGIA VAGINAL Y EMBARAZO

De los resultados antes enunciados ampliare la informacion en cuanto al rubro de los datos infecciosos encontrados.

Tres son las infecciones principales que se encontraron en la citologia, a saber: BACTERIANAS, MICOTICAS Y VIRALES (VPH); de estas se hara un desglose de acuerdo al trimestre en las que fueron encontradas.

	BACTERIANAS	MICOTICAS	VIRALES
1 TRIMESTRE	7.0%	2.8%	2.8%
2 TRIMESTRE	8.8%	2.9%	2.9%
3 TRIMESTRE	4.5%	0.0%	4.5%

Aunque ya se mencionó que estas cifras, estadísticamente hablando no son significativas, dan un panorama general. Puntualizando encunto a las infecciones de tipo viral (VPH) las cifras encontradas son similares a las reportadas por la literatura mundial, que las valora en 2-4% de las pacientes gestantes.

Esta es una cifra nada despreciable si tomamos encuesta la población obstetrica de nuestra unidad hospitalaria.

Ninguno de los casos con resultado que indicara infección por VPH fué corroborado por el servicio de Oncología habiendose les practicado colposcopia a las pacientes.

CITOLOGIA VAGINAL Y EMBARAZO

De lo anterior se realizaron entrecruzamientos de la información para poder analizar si efectivamente existe alguna relación entre las características de nuestras pacientes y las alteraciones encontradas en la citología, además de dar el peso específico a la falta de citologías, en un gran porcentaje de las pacientes que se presentan en nuestra unidad hospitalaria.

Iniciare mencionando que de acuerdo al entrecruzamiento entre las variables de si la paciente contaba o no con citología previa a su primera consulta prenatal se observó que de las pacientes que si contaban con citología previa en un 15.9% presentó alteraciones de tipo inflamatorio, designadas como cambios o modificaciones reactivas en el sistema Bethesda, bajo el análisis de varianza, se arrojó una P menor a 0.05, dando significancia a este resultado. La manera de interpretar esto es que muy probablemente las pacientes que presentaban una citología previa pudieron haber tenido alguna sintomatología por lo que acudieron entonces a revisión, cabe mencionar también, que del total de las pacientes con citología previa solo 19 de ellas cuenta con citología realizada hace un año, es decir las demás cuentan con citología realizada con 12 o más meses de habersele realizado.

CITOLOGIA	MODIFICACIONES REACTIVAS	
	SI	NO
SI	15.9%	84.1%
NO	6.1%	93.9%

Otro tipo de entrecruzamientos fueron realizados, solo se mencionaran brevemente ya que el resultado, estadísticamente hablando no fue significativo.

CITOLOGIA VAGINAL Y EMBARAZO

La relación entre las modificaciones reactivas y la edad gestacional reportada en trimestres proporciona su porcentaje más alto para el segundo trimestre con un 12.5% de casos con datos inflamatorios, siendo en el primero y el tercero menor al 10%.

En cuanto a las características del cervix al momento de la toma de la muestra y su relación con las modificaciones reactivas, podemos decir que para aquellas pacientes con características de normalidad cervical solo en un 9.9% presentó algún dato inflamatorio, pero para las pacientes con datos de erosión cervical esta cifra se duplico cerrando a un 16% de modificaciones reactivas.

EROSION	MODIFICACIONES REACTIVAS	
	SI	NO
SI	16%	84%
NO	10%	90%

Correlacionando los datos macroscopicos de anormalidad con los diferentes tipos de lesión podemos agregar que para las pacientes con erosión se relacionó en un 10% con infecciones de tipo bacteriano, 4% para micóticas y 6% (3 casos) para VPH.

Si correlacionamos las características de normalidad cervical con los diferentes tipos de infección encontramos como sigue: infección bacteriana 6.2%, micóticas 2.5% y virales (VPH) en un 1.9% .

Para mayor detalle acerca de las características cervicales de toda la población suplicamos se revise el grafico 5.

Por último queda mencionar que el estudio estadístico fué realizado bajo el analisis de varianza y sometido al analisis de Kruskal-Wallis por tener una varianza no homogenea, por presentar grupos muy dispersos.

TABLAS Y GRAFICOS

GRUPO DE EDADES

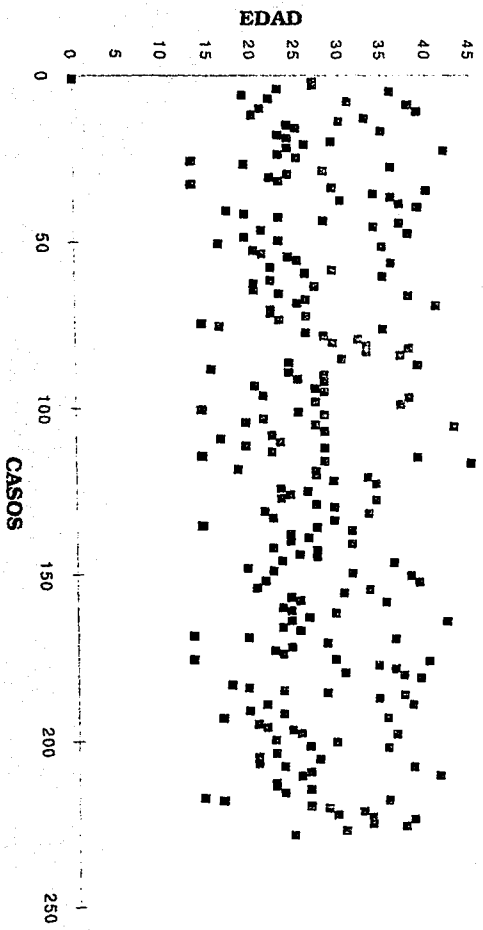


GRAFICO 1

FRECUENCIA DE GESTACIONES

GESTACIONES	CASOS	PORCENTO
1	92	40.2
2	53	23.1
3	45	19.7
4	21	9.2
5	9	3.9
6	6	2.6
7	3	1.3

TABLA 1

RELACION DE PARAS EN PORCIENTO

PARAS	CASOS	PORCIENTO
0	156	68.1
1	338	16.6
2	167	7
3	137	5.7
4	5	2.2
5	0	0
6	1	0.4

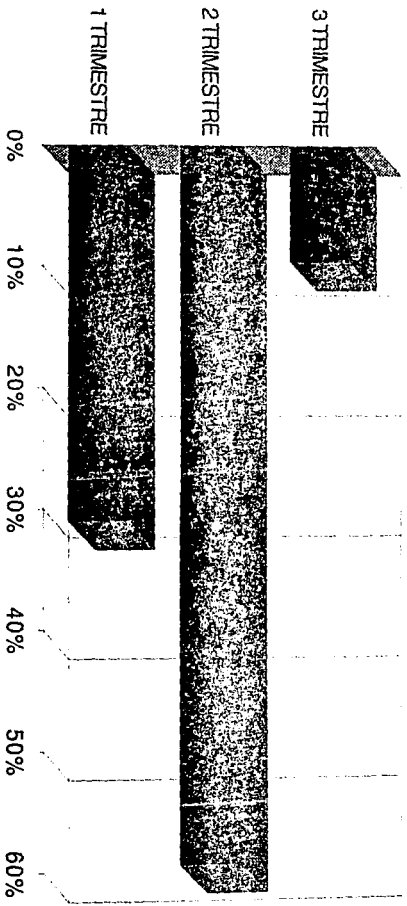
TABLA 2

PORCENTAJE DE ABORTOS

ABORTOS	CASOS	PORCIENTO
0	165	72.1
1	35	15.3
2	22	9.6
3	6	2.6
4	16	0.4

TABLA 3

EDAD GESTACIONAL POR TRIMESTRES



PORCENTAJE DE PAREJAS SEXUALES

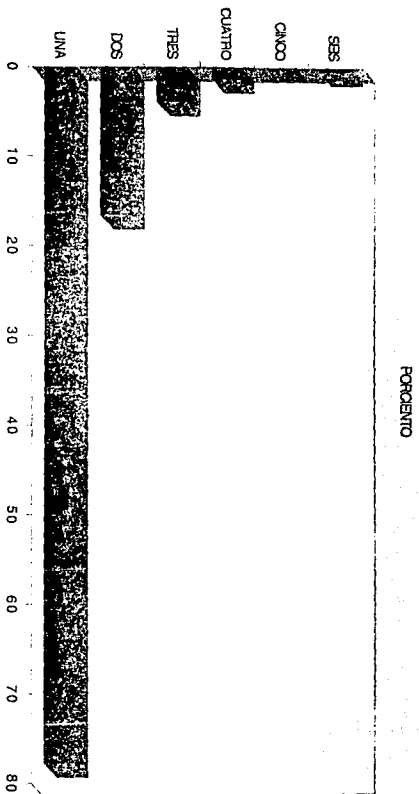
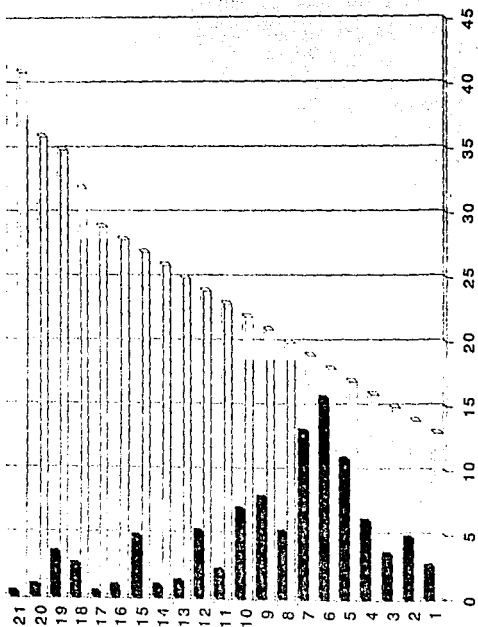


GRAFICO 3

PORCENTAJES DE INICIO DE VIDA SEXUAL		
INICIO DE VIDA SEXUAL	CASOS	PORCENTAJE
13	6	2.6
14	11	4.8
15	8	3.5
16	14	6.1
17	25	10.9
18	36	15.7
19	30	13.1
20	12	5.2
21	19	7.9
22	16	7
23	5	2.2
24	12	5.2
25	3	1.3
26	2	0.9
27	11	4.8
28	2	0.9
29	1	0.4
32	6	2.6
35	8	3.5
36	2	0.9
41	1	0.4

TABLA 4

PORCENTAJE DE INICIO DE VIDA SEXUAL

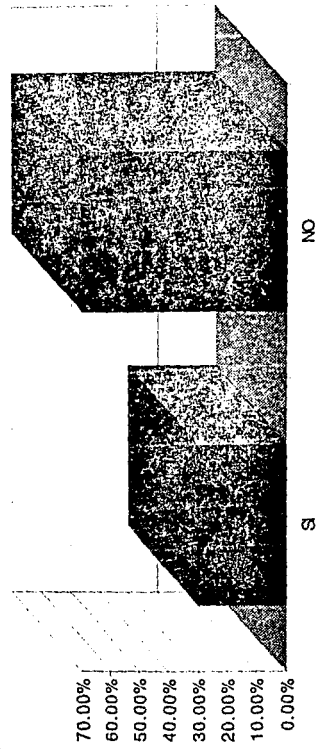


■ PORCENTAJE

□ INICIO DE ACTIVIDAD SEXUAL

UN 70% NO CUENTA CON UNA CITOLOGIA EN SU PRIMERA CONSULTA

CITOLOGIAS EN PRIMERA CONSULTA



CARACTERISTICAS CERVICALES EN PORCENTAJES

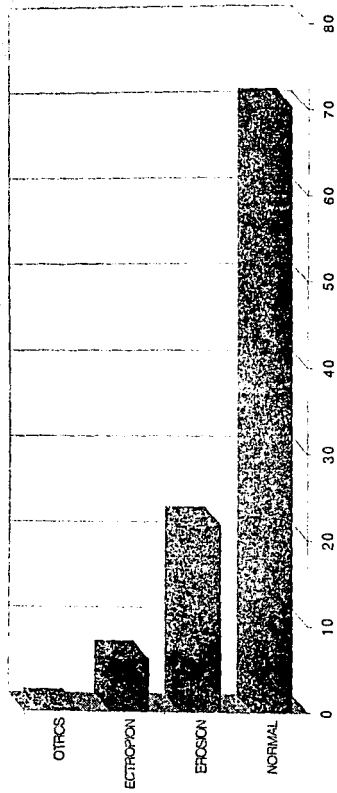
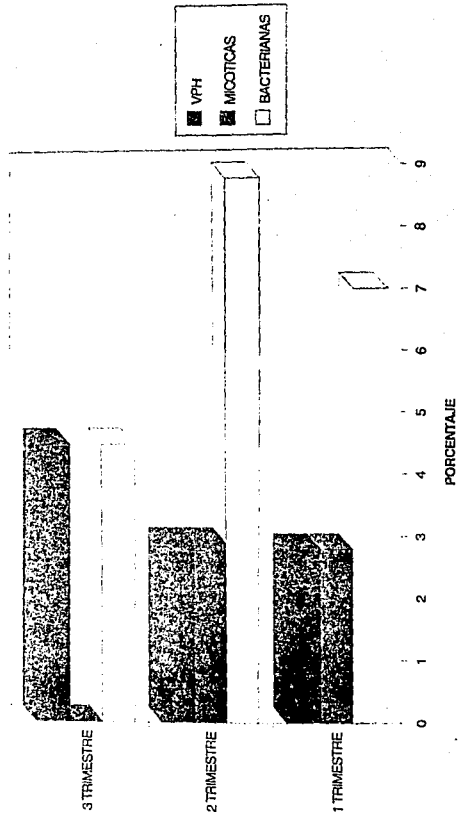


GRAFICO 5

TRI Gráfico 1

PORCENTAJE DE INFECCIONES POR TRIMESTRE



**RELACION DE PACIENTES CON O SIN CITOLOGIA Y
LOS CAMBIOS REACTIVOS ENCONTRADOS**

ULTIMA CITOLOGIA	MODIFICACIONES REACTIVAS	
	SI	NO
SI	15.90%	84.10%
NO	6.10%	93.90%

P MENOR DE 0.05

DISCUSSION

Iniciando con el apartado referente a la discusión o análisis de la información dare principio a mencionar que el grupo del total de las pacientes cuenta con una gran dispersión en cuanto a su grupo de edad, como se pudo haber apreciado en el gráfico uno.

Con un inicio dentro del rango de los 13 años, este es uno de los factores de riesgo mencionados para contraer infecciones del tipo viral, sin embargo en el grueso de nuestras pacientes la mayoría de ellas presentó un inicio de vida sexual entre los 17 años y hasta los 24 años. Por otro lado practicamente en un 80% de este grupo refirió haber tenido contacto sexual con solo una pareja, por lo que el factor probable de un inicio temprano de vida sexual lo podríamos nulificar, por la mayoría de una sola pareja.

En otro apartado como factor de riesgo es la presencia de gran multiparidad por via vaginal, en este estudio encontramos un rango de 1 a 7 gestaciones, pero con la presencia de un 40.2% de primigestas, siendo el segundo gran grupo de las secundigestas; por lo que este factor de riesgo tampoco fué una característica de este grupo.

Para los factores de riesgo en cuanto al cáncer cervico uterino y para las infecciones de transmisión sexual, en este grupo no fue factible hacer una correlación entre estos dos parametros.

Dentro de los resultados que más llaman la atención es que en un 70% de las pacientes que acudieron a consulta de primera vez carecian de citología, siendo este dato alarmante ya que si estamos considerando que la citología cervico-vaginal es un estudio tamiz estas pacientes se habian salido de la detección oportuna de probables alteraciones y dentro de estas algunas con posibilidad oncogénica. En este mismo apartado encontramos la unica significancia estadística, donde la relación de pacientes con citología previa presentó un número significativo de modificaciones reactivas en las citologías realizadas en nuestra institución, para lo que la explicación más loable es que estas pacientes pudieron haber presentado alguna sintomatología por lo que acudieron a consulta practicandosele entonces una citología, obviamente esta

relación es de tipo casual y no de tipo causal.

Las características cervicales macroscópicas en su mayoría fue normal con un 70% de las pacientes, para las consideradas como erosión cervical se reportó un 22% y de estas últimas un 16% presentó modificaciones reactivas, para las pacientes con características normales un 10% presentó modificaciones reactivas. Ahora la correlación del tipo de infección que más se asoció a erosión cervical fue del tipo bacteriano. Siendo este mismo tipo de infecciones las relacionadas con características normales.

En cuanto a la relación de infecciones por trimestre su aparición fue mayor en el segundo trimestre, con predominio de las bacterianas y con igual porcentaje de aparición entre las virales y micóticas. Pero el mayor porcentaje de infecciones por VPH se presentó en el tercer trimestre. Lo anterior con el comentario de que el porcentaje más alto de nuestras pacientes fue del segundo trimestre, con 60% prácticamente.

Por todo lo anteriormente expuesto podemos decir que la población del INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA estudiado en este grupo y a lo largo de doce meses, se comporta de manera muy similar a lo descrito en la literatura mundial. Los resultados en sus cifras demuestran que para este grupo de estudio las infecciones por VPH fueron de 2 a un 4%, esto en los resultados de las citologías ya que ningún caso se comprobó por colposcopia; y que de acuerdo con las cifras aportadas por la literatura mundial, tendría que ser un grupo mayor a las 10,000 pacientes y valorar en este contexto si se presentarían o no casos de carcinoma cervico-uterino.

Es de importancia real el que nuestras pacientes al llegar a su consulta de primera vez se les practique una citología, con el afán de hacer un tamizaje a la población obstétrica. Con el resultado obtenido se valorara la necesidad de mayor estudio para cada una de las pacientes, ofreciendole así un estudio complementario con colposcopia e incluso una biopsia.

CONCLUSIONES

Para el capítulo final de este trabajo se mencionan las conclusiones del mismo.

1.- LA POBLACION ESTUDIADA SE COMPORTA DE MANERA SIMILAR A LOS REPORTES ACTUALES.

2.- EN UN 70% DE LAS PACIENTES DEL INSTITUTO CARECEN DE CITOLOGIA AL MOMENTO DE SU PRIMERA CONSULTA.

3.- LA GESTACION NO PRESENTO UN MAYOR RIESGO PARA INFECCIONES POR VPH.

4.- LAS INFECCIONES MAS FRECUENTES EN ESTE ESTUDIO FUERON LAS BACTERIANAS, MISMAS QUE FUERON LA PRIMERA CAUSA DE MODIFICACIONES REACTIVAS.

5.- A PESAR DE QUE EL CERVIX PRESENTE CARACTERISTICAS MACROSOCOPICAS DE NORMALIDAD, HASTA EN UN 10% EXISTIERON ALTERACIONES DE TIPO BACTERIANO.

6.- SE COMPRUEBA QUE LA CITOLOGIA CERVICO VAGINAL ES UNA PRUEBA TAMIZ, AL MENOS DURANTE LA GESTACION.

7.- ES NECESARIA LA IMPLEMENTACION DE UNA NORMATIVIDAD PARA QUE A TODAS LAS PACIENTES DEL INSTITUTO, AL MOMENTO DE SU PRIMERA CONSULTA SE PRACTIQUE ESTA PRUEBA TAMIZ.

8.- ES NECESARIO UN ESTUDIO A MAYOR PLAZO CON LA FACILIDAD DE LLEGAR A UN NUMERO MUCHO MAYOR DE PACIENTES.

9.- NO EXISTIO DIFERENCIA ENTRE LOS DOS METODOS DE TOMA DE LA MUESTRA.

Por último quisiera comentar que un estudio tan fácil de realizar, barato, y que arroja información tan importante no debería ser olvidado por el clínico para la paciente en estado grávido.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Disai Phillip J. GINECOLOGIA ONCOLOGIA.
Ed. Panamericana.
tercera edicion. 1991.
- 2.- Castaneda A. I. y col. CITOLOGIA CERVICO VAGINAL EN
EL EMBARAZO. Ginecologia y Obstetricia de Mexico.
Vol 62, Febrero 1994.
- 3.- Lazcano P. E. y col. CANCER DE CUELLO UTERINO. UNA
PERSPECTIVA HISTORICA. Ginecologia y Obstetricia de
Mexico. Vol 62, Febrero 1994.
- 4.- Lazcano P. E. y col. FACTORES DE RIESGO
REPRODUCTIVO Y CANCER CERVICO UTERINO EN LA
CIUDAD DE MEXICO. Salud Publica de Mexico. Enero-
Febrero de 1993, Vol 35, No 1.
- 5.- Economos K. y col. ABNORMAL CERVICAL CYTOLOGY IN
PREGNANCY: A 17 YEAR EXPERIENCE. Obstetrics and
Gynecology. Vol 81, No 6, Junio 1993.
- 6.- Kaminski P. F. y col. SIGNIFICANCE OF ATYPICAL
CERVICAL CYTOLOGY IN PREGNANCY. American
Journal of Perinatology. Vol 9, No 5/6, Sept/Nov 1992.
- 7.- Mc Cord M.L. y col. CERVICAL CYTOLOGY: A
RANDOMIZED COMPARISON OF FOUR SAMPLING
METHODS. American Journal of Obstetrics and
Gynecology. Vol 166, No 6 part 1, Junio 1992.
- 8.- Orr J.W. y col. THE EFFICACY AND SAFETY OF THE
CYTOBRUSH DURING PREGNANCY. Gynecologic Oncology
Vol 44, 1992.

- 9.- Wilkinson E.J. y col. FROTIS DE PAPANICOLAOU Y DETECCION DE NEOPLASIA CERVICO UTERINA. Clinicas de Ginecologia y Obstetricia de NorteAmerica. Vol 4, Marzo 1992.
- 10.- Herbst A.L. y col. SISTEMA BETHESDA PARA EL DIAGNOSTICO CITOLOGICO CERVICO-VAGINAL. Clinicas de Ginecologia Y Obstetricia de NorteAmerica. Vol 4, Marzo 1992.
- 11.- Keerti V. S. y col. BIOLOGY OF GENITAL TRACT HUMAN PAPILOMAVIRUSES. Urologic Clinics of North America. Vol. 19, No 1, Febrero 1992.
- 12.- Farzin P. y col. CANCER ASSOCIATED HUMAN PAPILOMAVIRUSES: PERINATAL TRANSMISSION AND PERSISTENCE. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. Vol. 101, Junio 1994.
- 13.- Tamayo L.E. y col. INFECCION POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN MUJERES CON Y SIN CITOLOGIA CERVICAL ANORMAL. Ginecologia y Obstetricia de Mexico. Vol 6, Febrero 1993.
- 14.- Campion M. J. y col. COLPOSCOPY IN PREGNANCY. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. Vol. 20, No 1, Marzo 1993.
- 15.- Madej J.G. y col. COLPOSCOPY FINDINGS OF CIN AND CANCER-LIKE LESIONS OF THE CERVIX IN PREGNANCY. Clin. Exp. Gyn. XIX, n3, 1992.
- 16.- Hannigan E. V. y col. CANCER CERVICOUTERINO DURANTE EL EMBARAZO. Clinicas de NorteAmerica de Ginecologia y Obstetricia. Vol 4, Marzo 1992.