

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PETROLEOS MEXICANOS
DIRECCION CORPORATIVA DE ADMINISTRACION
GERENCIA DE SERVICIOS MEDICOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE EL PAPANICOLAOU Y LA COLPOSCOPIA COMO
VALOR PREDECTIVO EN EL DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR EL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO.

168

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DR. ZAMUDIO ANDRADE ARISTIDES



ASESORES:

DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA.
DR. BENIGNO RODRIGUEZ BLANCO
DR. F. RAFAEL TENORIO MARAÑON

2000

2000



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.

DR. CARLOS PEREZ-GALLARDO YANEZ
DIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE

DR. IGNACIO BENITEZ FLORES
SUBDIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX

DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA
JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA

DR. ROBERTO LONDAIZ GOMEZ
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

UNIDAD DE MEDICINA
Sec. de Servs. Escolares
JUL. 5. 2000
Unidad de Servicios Escolares

INDICE

Pag.

1.- Agradecimientos	2
2.- Introducción	4
3.- Prevalencia e incidencia de la IVPH	5
4.- Características del VPH	5
5.- Transmisión	6
6.- Factores de riesgo	7
7.- Patogenia	8
8.- Manifestaciones clínicas	9
9.- Diagnóstico	10
10.- El colposcopio	12
11.- Terminología colposcópica	15
12.- Tratamiento	19
13.- Planteamiento del problema	23
14.- Justificación	24
15.- Objetivo general	25
16.- Objetivos específicos	25
17.- Hipótesis	26
18.- Material y métodos	27
19.- Criterios de inclusión	28
20.- Criterios de exclusión.	28
21.- Tipo de estudio	29
22.- Resultados	30
23.- Discusiones	32
24.- Conclusiones	34
25.- Gráficas y Tablas	35
26.- Bibliografía	43

AGRADECIMIENTOS.

A mi madre por darme la vida, el amor y su esfuerzo, llevándome a lograr mis metas trazadas como hombre y profesionalista.

A Marina, mi amada esposa, por su amor, por los momentos que sola estaba añorando mi regreso a casa, por su paciencia y apoyo en las situaciones difíciles.

A Dhamar, por enseñarme a conocer el amor incondicional a un ser humano. Un día me comentaron que tengo habilidades con las manos, y me preguntaron que es la más grande que han hecho en la vida, mi respuesta fue sencilla lo más grande que e hecho en mi vida no fue con mis manos si no con mi corazón, " A mi Hija".

A mis maestros por su tiempo, sus conocimientos y experiencia compartida.

A mis compañeros residentes, deseando que pronto lleguen a lograr el éxito deseado.

A las pacientes, quien gracias a ellas aprendí la importancia de aprender a aprender, aprender a hacer y aprender a ser hombre, con respeto y admiración.

AGRADECIMIENTOS.

A mis asesores:

Dr. Jorge Zepeda Zaragoza, por su enseñanza, experiencia y confianza, por ser un buscador constante del éxito.

Dr. Benigno Rodríguez Blanco, por la confianza al permitirme mostrar su trabajo y esfuerzo de casi dos años en la clínica de displasias.

Dr. F. Rafael Tenorio Marañón, por el apoyo estadísticamente significativo mostrado.

INTRODUCCION

El virus de Papiloma Humano (VPH) es el agente responsable de una de las enfermedades más comunes de piel y membranas mucosas: las verrugas. Las distintas verrugas- plantares, comunes y genitales (condilomas acuminados)- son causadas por diferentes tipos de VPH. El condiloma acuminado se distingue por ser una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes en el mundo. Se calcula que entre el 5% y el 20 % de las personas que se encuentran entre las edades de 15 a 49 años están infectadas con esta enfermedad; en los Estados Unidos se estima que aparecen 750,000 nuevos casos por año.

También se le ha asociado a la presencia del cáncer cervicouterino en forma importante.

La forma de propagación es por contacto sexual; el VPH es altamente contagioso y le puede causar al paciente un importante sufrimiento físico y psicosocial. Son extremadamente difíciles de erradicar, ya que las terapias actuales disponibles están dirigidas a la destrucción de las lesiones visibles más que atacar la causa subyacente de la enfermedad: el virus. Por ejemplo, las verrugas pueden extraerse con agentes citotóxicos o por medio de técnicas físicas de ablación; sin embargo, estos tratamientos no afectan las partículas víales que pueden estar latentes en las áreas de aspecto normal que rodean la verruga. Con las terapias disponibles a menudo la frecuencia de recurrencia de esta enfermedad es alta (hasta 90%), además de tratarse de tratamientos dolorosos y frecuentemente costosos.

Debido a su participación en el cáncer cervicouterino es importante su diagnóstico oportuno con los métodos que contamos en nuestra unidad hospitalaria, y conocer el porcentaje de error y efectividad del Papanicolau y la colposcopia como métodos diagnósticos, realizando una evaluación de nuestra clínica de displasias de este Hospital Central Norte de Pemex.

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA INFECCIÓN GENITAL POR VPH.

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es una enfermedad de transmisión sexual y se presenta comúnmente en todas las razas y en todos los grupos socioeconómicos en el mundo. En los Estados Unidos, la infección genital por VPH está alcanzando proporciones epidémicas. Entre el 5% y el 20% de las personas de 15 a 49 años de edad están infectadas por VPH. De acuerdo al informe anual de 1994 de la División de prevención de ETS/ VIH de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en los Estados Unidos la incidencia de verrugas genitales es de 750,000 nuevos casos por año(1,4,5,22).

La mayor prevalencia se manifiesta en mujeres sexualmente activas menores de 25 años de edad; el VPH genital se detecta aproximadamente entre el 10% y el 40% de estas mujeres. Utilizando la amplificación de ADN por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) actualmente el método más sensible para la detección del ácido nucleico.

Por otro lado la historia natural de la infección por el VPH en hombres, no se comprende tan bien como la de las mujeres, pero su prevalencia es similar. En los Estados Unidos y en nuestro país la infección por VPH no es una enfermedad de notificación obligatoria, por lo cual, las estimaciones sobre la prevalencia varían ampliamente dependiendo del método de detección que se utilice y del tipo de población que se estudie.

Se ha visto que la infección subclínica por ciertos genotipos de VPH se presentan en pacientes con diversas neoplasias anogenitales, particularmente a cáncer cervical, que es el segundo tipo de cáncer en frecuencia en las mujeres alrededor del mundo. La incidencia más alta de lesiones de alto grado (displasia intraepitelial avanzada), ocurre en mujeres que sobre pasan los 25 años de edad, mientras que la mayor incidencia de cáncer cervical ocurre en mujeres que sobre pasan los 35 años de edad. También se han diagnosticado carcinomas de vulva, de vagina, de pene y de ano en pacientes con infección subclínica de VPH, pero comparados con la frecuencia del cáncer cervical, estos cánceres resultan raros dentro de los Estados Unidos (1, 22).

CARACTERÍSTICAS DEL VPH

Los virus del papiloma humano pertenecen a la familia Papovaviridae. El virión del VPH es una pequeña cápside icosaédrica no recubierta, que contiene una molécula única de doble cadena de ADN circular con aproximadamente 8,000 pares de bases (1,22).

PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA INFECCION GENITAL POR VPH.

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es una enfermedad de transmisión sexual y se presenta comúnmente en todas las razas y en todos los grupos socioeconómicos en el mundo. En los Estados Unidos, la infección genital por VPH está alcanzando proporciones epidémicas. Entre el 5% y el 20% de las personas de 15 a 49 años de edad están infectadas por VPH. De acuerdo al informe anual de 1994 de la División de prevención de ETS/ VIH de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en los Estados Unidos la incidencia de verrugas genitales es de 750,000 nuevos casos por año(1,4,5,22).

La mayor prevalencia se manifiesta en mujeres sexualmente activas menores de 25 años de edad; el VPH genital se detecta aproximadamente entre el 10% y el 40% de estas mujeres. Utilizando la amplificación de ADN por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) actualmente el método más sensible para la detección del ácido nucleico.

Por otro lado la historia natural de la infección por el VPH en hombres, no se comprende tan bien como la de las mujeres, pero su prevalencia es similar. En los Estados Unidos y en nuestro país la infección por VPH no es una enfermedad de notificación obligatoria, por lo cual, las estimaciones sobre la prevalencia varían ampliamente dependiendo del método de detección que se utilice y del tipo de población que se estudie.

Se ha visto que la infección subclínica por ciertos genotipos de VPH se presentan en pacientes con diversas neoplasias anogenitales, particularmente a cáncer cervical, que es el segundo tipo de cáncer en frecuencia en las mujeres alrededor del mundo. La incidencia más alta de lesiones de alto grado (displasia intraepitelial avanzada), ocurre en mujeres que sobre pasan los 25 años de edad, mientras que la mayor incidencia de cáncer cervical ocurre en mujeres que sobre pasan los 35 años de edad. También se han diagnosticado carcinomas de vulva, de vagina, de pene y de ano en pacientes con infección subclínica de VPH, pero comparados con la frecuencia del cáncer cervical, estos cánceres resultan raros dentro de los Estados Unidos (1, 22).

CARACTERISTICAS DEL VPH

Los virus del papiloma humano pertenecen a la familia Papovaviridae. El virión del VPH es una pequeña cápside icosaédrica no recubierta, que contiene una molécula única de doble cadena de ADN circular con aproximadamente 8,000 pares de bases (1,22).

La cápside viral se compone por lo menos de dos proteínas: la principal proteína estructural cuenta con más del 80% de la cápside viral. Además, el genoma viral se combina con proteínas de bajo peso molecular (histones) de origen celular. Los VPHs sólo infectan los epitelios activos proliferantes de la piel y de las membranas mucosas provocando así tumores epiteliales. Por lo menos se han identificado 100 tipos diferentes de VPH. De los cuales aproximadamente de 12 a 23 se consideran implicados en infecciones anogenitales. Estos tipos de VPH a menudo infectan el tejido genital interno y externo, así como el tejido que rodea al ano, aunque también existen otros tipos de VPH que pueden causar lesiones en la mucosa oral, en la conjuntiva y en la laringe.

El cuadro clínico, la apariencia histológica y la historia natural de la infección por VPH dependen ampliamente del tipo de ADN de VPH que se encuentre en la lesión. Entre el 8% y el 14% de los casos, se da infección con más de un tipo de VPH. Las infecciones genitales por VPH han sido clasificadas dentro de 3 grupos: las que causan lesiones benignas de bajo riesgo (tipo 6 y 11); las que acarrear un riesgo moderado de potencial oncogénico (tipos: 33,35,39,40,43 y del 51 al 56 y 58) y por último aquellas que se asocian con un alto riesgo de potencial oncogénico (tipos: 16 y 18). Aproximadamente el 90% de las verrugas anogenitales contienen el VPH 6 o tipo 11. Con menos frecuencia se aíslan los VPHs del tipo 16,18,31,33 y 35. El VPH tipo 16 se encuentra entre 50 y 60% de los cánceres genitales invasores y el VPH tipo 18 se encuentra presente entre el 10 y el 20% de estos cánceres (5,6,7,8,20).

A pesar de que es fuerte la asociación epidemiológica entre ciertos tipos de VPH y el desarrollo del cáncer genital, solamente una fracción de los pacientes infectados con VPH de alto riesgo llegan a desarrollar carcinoma invasor de células escamosas. El periodo de latencia de 20 a 50 años entre la infección primaria y el cáncer invasor sugiere que se requieren otros factores para que evolucione a la malignización (1, 20).

TRANSMISION

Los tipos de VPH que causan infección clínica en la región anogenital son casi siempre transmitidos vía sexual. Sin embargo, aún se desconocen algunos aspectos de la transmisión de VPH. Se han descrito que algunas mujeres infectadas con VPH transmiten el virus después de unos pocos contactos, pero otras no lo han transmitido a pesar de haber tenido varios encuentros sexuales con sus parejas. Además de copia viral, hay otros factores como duración y frecuencia de exposición y factores relacionado al huésped, que pueden afectar la transmisión. En general parece relativamente común la transmisión durante el coito, el 73% de las parejas sexuales de personas con infección genital por VPH clínica manifiestan síntomas de infección en su primer examen.

La cápside viral se compone por lo menos de dos proteínas: la principal proteína estructural cuenta con más del 80% de la cápside viral. Además, el genoma viral se combina con proteínas de bajo peso molecular (histones) de origen celular. Los VPHs sólo infectan los epitelios activos proliferantes de la piel y de las membranas mucosas provocando así tumores epiteliales. Por lo menos se han identificado 100 tipos diferentes de VPH. De los cuales aproximadamente de 12 a 23 se consideran implicados en infecciones anogenitales. Estos tipos de VPH a menudo infectan el tejido genital interno y externo, así como el tejido que rodea al ano, aunque también existen otros tipos de VPH que pueden causar lesiones en la mucosa oral, en la conjuntiva y en la laringe.

El cuadro clínico, la apariencia histológica y la historia natural de la infección por VPH dependen ampliamente del tipo de ADN de VPH que se encuentre en la lesión. Entre el 8% y el 14% de los casos, se da infección con más de un tipo de VPH. Las infecciones genitales por VPH han sido clasificadas dentro de 3 grupos: las que causan lesiones benignas de bajo riesgo (tipo 6 y 11); las que acarrear un riesgo moderado de potencial oncogénico (tipos: 33,35,39,40,43 y del 51 al 56 y 58) y por último aquellas que se asocian con un alto riesgo de potencial oncogénico (tipos: 16 y 18). Aproximadamente el 90% de las verrugas anogenitales contienen el VPH 6 o tipo 11. Con menos frecuencia se aíslan los VPHs del tipo 16,18,31,33 y 35. El VPH tipo 16 se encuentra entre 50 y 60% de los cánceres genitales invasores y el VPH tipo 18 se encuentra presente entre el 10 y el 20% de estos cánceres (5,6,7,8,20).

A pesar de que es fuerte la asociación epidemiológica entre ciertos tipos de VPH y el desarrollo del cáncer genital, solamente una fracción de los pacientes infectados con VPH de alto riesgo llegan a desarrollar carcinoma invasor de células escamosas. El periodo de latencia de 20 a 50 años entre la infección primaria y el cáncer invasor sugiere que se requieren otros factores para que evolucione a la malignización (1, 20).

TRANSMISION

Los tipos de VPH que causan infección clínica en la región anogenital son casi siempre transmitidos vía sexual. Sin embargo, aún se desconocen algunos aspectos de la transmisión de VPH. Se han descrito que algunas mujeres infectadas con VPH transmiten el virus después de unos pocos contactos, pero otras no lo han transmitido a pesar de haber tenido varios encuentros sexuales con sus parejas. Además de copia viral, hay otros factores como duración y frecuencia de exposición y factores relacionados al huésped, que pueden afectar la transmisión. En general parece relativamente común la transmisión durante el coito, el 73% de las parejas sexuales de personas con infección genital por VPH clínica manifiestan síntomas de infección en su primer examen.

Durante el coito pueden ocurrir micro abrasiones que permiten el acceso del VPH a la capa de células basales de la epidermis o mucosa en sitios de disrupción epitelial. Se han detectado VPH en el semen de hombres con verrugas genitales y se sugiere que el ambiente cálido y húmedo es favorable para que se propague la infección viral. Las lesiones perianales a menudo (pero no en forma exclusiva) se asocian con la practica de coito anal. Las lesiones de la mucosa oral pueden resultar de la transmisión efectuada a través del contacto genital oral. El VPH también puede ser transmitido durante el parto a través del tracto genital materno a la descendencia, aun que solamente en pequeño número de casos desarrollan papilomatosis respiratoria (1, 3, 4, 22, 24, 25).

Se cree que la infección subclínica por VPH con latencia prolongada existe en ambos sexos. La infección subclínica puede llegar a convertirse en una diseminación general de VPH, pero no se han publicado estudios que evalúen si las verrugas genitales exofíticas son más infecciosas que la infección subclínica del VPH (24, 25).

FACTORES DE RIESGO QUE FAVORECEN LA INFECCION POR VPH.

Debido a que el coito es la forma principal de transmisión del VPH, el comportamiento sexual es el determinante más importante de la infección genital del VPH. El iniciar las relaciones sexuales a temprana edad, el tener múltiples parejas sexuales y parejas sexuales que tuvieron compañeros sexuales múltiples, son factores de riesgo importante para la infección del VPH.

Un estudio mostró que el factor de riesgo independiente más poderoso es el número de parejas sexuales que se hayan tenido en los dos años anteriores a las manifestaciones clínicas. También pueden ser factores de riesgo: la práctica sexual a temprana edad, menos años de educación, el bajo ingreso económico, los antecedentes de enfermedades venéreas, tabaquismo y la nuliparidad. Por lo tanto, la mayoría de los expertos en ETS opinan que la asociación entre estas conductas provoca un aumento del riesgo de infección (1, 6, 10,12).

Los pacientes con deficiencia de la inmunidad celular tienen mayores tasas de infección por VPH que el inmuno- competente y tienden a responder mal al tratamiento. Está descrito que la prevalencia de las lesiones por VPH en personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se incrementa con la inmunosupresión, pero no está claro si esto refleja el deterioro de la función inmune o una interacción directa de los virus. Las mujeres que son seropositivas al virus del SIDA (VIH) y que han tenido alguna infección cervical por VPH tienen una mayor probabilidad de desarrollar lesiones de alto grado (1, 6, 10, 22).

Durante el coito pueden ocurrir micro abrasiones que permiten el acceso del VPH a la capa de células basales de la epidermis o mucosa en sitios de disrupción epitelial. Se han detectado VPH en el semen de hombres con verrugas genitales y se sugiere que el ambiente cálido y húmedo es favorable para que se propague la infección viral. Las lesiones perianales a menudo (pero no en forma exclusiva) se asocian con la practica de coito anal. Las lesiones de la mucosa oral pueden resultar de la transmisión efectuada a través del contacto genital oral. El VPH también puede ser transmitido durante el parto a través del tracto genital materno a la descendencia, aun que solamente en pequeño número de casos desarrollan papilomatosis respiratoria (1, 3, 4, 22, 24, 25).

Se cree que la infección subclínica por VPH con latencia prolongada existe en ambos sexos. La infección subclínica puede llegar a convertirse en una diseminación general de VPH, pero no se han publicado estudios que evalúen si las verrugas genitales exofíticas son más infecciosas que la infección subclínica del VPH (24, 25).

FACTORES DE RIESGO QUE FAVORECEN LA INFECCION POR VPH.

Debido a que el coito es la forma principal de transmisión del VPH, el comportamiento sexual es el determinante más importante de la infección genital del VPH. El iniciar las relaciones sexuales a temprana edad, el tener múltiples parejas sexuales y parejas sexuales que tuvieron compañeros sexuales múltiples, son factores de riesgo importante para la infección del VPH.

Un estudio mostró que el factor de riesgo independiente más poderoso es el número de parejas sexuales que se hayan tenido en los dos años anteriores a las manifestaciones clínicas. También pueden ser factores de riesgo: la práctica sexual a temprana edad, menos años de educación, el bajo ingreso económico, los antecedentes de enfermedades venéreas, tabaquismo y la nuliparidad. Por lo tanto, la mayoría de los expertos en ETS opinan que la asociación entre estas conductas provoca un aumento del riesgo de infección (1, 6, 10,12).

Los pacientes con deficiencia de la inmunidad celular tienen mayores tasas de infección por VPH que el inmuno- competente y tienden a responder mal al tratamiento. Está descrito que la prevalencia de las lesiones por VPH en personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) se incrementa con la inmunosupresión, pero no está claro si esto refleja el deterioro de la función inmune o una interacción directa de los virus. Las mujeres que son seropositivas al virus del SIDA (VIH) y que han tenido alguna infección cervical por VPH tienen una mayor probabilidad de desarrollar lesiones de alto grado (1, 6, 10, 22).

El riesgo que se asocia con el uso de anticonceptivos orales es incierto. En un estudio no se encontró asociación significativa entre el uso de anticonceptivos y el riesgo de infección clínica por VPH, sin embargo otro estudio encontró que el uso de anticonceptivos orales es un factor de riesgo (1, 6, 10, 22).

PATOGENIA

El suceso inicial es el traumatismo de las células epiteliales con la consiguiente entrada de virus a una o varias células basales. Después que una persona ha tenido contacto sexual con una pareja infectada, se establece un reservorio viral. El virus a menudo entra en una fase latente en la que no hay cambios histológicos evidentes. Al final de la latencia que puede perdurar de varios meses a años antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas, se produce ADN viral en el núcleo de las células basales.

El ciclo vital del VPH está estrechamente relacionado a la diferenciación de la célula epitelial. La expresión del ADN viral en los núcleos de las células basales parecen ser la responsable de la proliferación de los queratinocitos y de los vasos sanguíneos que forman la verruga. A medida que las células basales se multiplican, las células epiteliales continuamente se desplazan hacia la superficie, donde se aplanan, se secan y se desprenden. Solamente los primeros genes del VPH se manifiestan en células de las capas epiteliales más profundas, mientras que tanto los genes tempranos como tardíos se manifiestan en las capas superiores del epitelio (1, 6, 25).

Así, a pesar de que el VPH induce hiperplasia en las capas inferiores del epitelio, la formación de partículas virales completas parecen estar restringida a las capas superiores de la epidermis.

La coilocitosis parece ser un efecto citopático específico de la infección por VPH. Las capas de las células externas pueden tener coilocitos (células escamosas maduras que despliegan una vacuola citoplásmica balonada que reposa contra el núcleo). El núcleo puede estar ensanchado e hiper Cromático y se observan los núcleos dobles o múltiples. Los estudios ultraestructurales han revelado partículas del virus en los núcleos de algunos coilocitos (2, 6, 25).

El cáncer genital invasor es casi la última etapa de una serie de anomalías progresivas del epitelio de la mucosa. Las lesiones precursoras son a menudo, identificadas como neoplasias intraepiteliales en sitios anatómicos específicos: En los grados más bajos de neoplasia intraepitelial el ADN del VPH es episomal; esto quiere decir se integra al genoma de la célula del huésped en la etapa de cáncer invasor.

El riesgo que se asocia con el uso de anticonceptivos orales es incierto. En un estudio no se encontró asociación significativa entre el uso de anticonceptivos y el riesgo de infección clínica por VPH, sin embargo otro estudio encontró que el uso de anticonceptivos orales es un factor de riesgo (1, 6, 10, 22).

PATOGENIA

El suceso inicial es el traumatismo de las células epiteliales con la consiguiente entrada de virus a una o varias células basales. Después que una persona ha tenido contacto sexual con una pareja infectada, se establece un reservorio viral. El virus a menudo entra en una fase latente en la que no hay cambios histológicos evidentes. Al final de la latencia que puede perdurar de varios meses a años antes del desarrollo de las manifestaciones clínicas, se produce ADN viral en el núcleo de las células basales.

El ciclo vital del VPH está estrechamente relacionado a la diferenciación de la célula epitelial. La expresión del ADN viral en los núcleos de las células basales parecen ser la responsable de la proliferación de los queratinocitos y de los vasos sanguíneos que forman la verruga. A medida que las células basales se multiplican, las células epiteliales continuamente se desplazan hacia la superficie, donde se aplanan, se secan y se desprenden. Solamente los primeros genes del VPH se manifiestan en células de las capas epiteliales más profundas, mientras que tanto los genes tempranos como tardíos se manifiestan en las capas superiores del epitelio (1, 6, 25).

Así, a pesar de que el VPH induce hiperplasia en las capas inferiores del epitelio, la formación de partículas virales completas parecen estar restringida a las capas superiores de la epidermis.

La coilocitosis parece ser un efecto citopático específico de la infección por VPH. Las capas de las células externas pueden tener coilocitos (células escamosas maduras que despliegan una vacuola citoplásmica balonada que reposa contra el núcleo). El núcleo puede estar ensanchado e hiper cromático y se observan los núcleos dobles o múltiples. Los estudios ultraestructurales han revelado partículas del virus en los núcleos de algunos coilocitos (2, 6, 25).

El cáncer genital invasor es casi la última etapa de una serie de anormalidades progresivas del epitelio de la mucosa. Las lesiones precursoras son a menudo, identificadas como neoplasias intraepiteliales en sitios anatómicos específicos: En los grados más bajos de neoplasia intraepitelial el ADN del VPH es episomal; esto quiere decir se integra al genoma de la célula del huésped en la etapa de cáncer invasor.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad causada por VPH varían entre una infección subclínica en la que no hay presentación clínica, hasta llegar a lesiones múltiples, hiperplásticas, exofíticas. La infección por VPH puede involucrar todas las áreas genitales incluyendo el área perianal, el perine y la piel circundante. En la mayoría de los casos los pacientes que desarrollan lesiones perianales también sufrirán de lesiones en el recto. Se puede presentar un condiloma único o múltiple que puede regresar de manera espontánea o persistir por años (6, 9, 10).

Las verrugas genitales pueden mostrarse como pápulas pigmentadas, hiperplásticas o sésiles. Las verrugas hiperplásticas (el clásico condiloma acuminado o verrugas exofíticas), son pápulas hiperpigmentadas o de color carne, rosadas, y placas con proyecciones puntiagudas en sus superficies.

Las verrugas sésiles son planas, con lesiones no exofíticas de color carne o pápulas rosadas con placas de superficie lisa. Las pápulas pigmentadas son el tipo menos común de las verrugas sésiles. Algunas lesiones, particularmente las verrugas personales descuidadas pueden unirse en formaciones vegetativas que asemejan coliflores o tienen ramos alargados (pedúnculos). Las verrugas anogenitales son asintomáticas, y muchas personas no se percatan de ellas. Sin embargo, ocasionalmente los pacientes se quejan de prurito, comezón, dolor y de sangrado.

La verruga externa puede estar acompañada de infección cervical o uretral. La infección uretral subclínica puede presentarse en aproximadamente el 22% de los hombres con lesiones genitales (4, 5, 6).

En mujeres el condiloma acuminado con mucha frecuencia involucra la vulva, vagina y el área perianal.

El vínculo entre la infección genital VPH y el cáncer cervical ha causado mucha preocupación. Los tipos de VPH 6 y 11 se asocian ya sea con verrugas exofíticas o cambios displásicos leves del epitelio cervical (NIC I) están raramente relacionados en el desarrollo de cáncer cervical. Los del tipo 42 al 44 también se incluyen entre el grupo de bajo riesgo oncogénico. Los de riesgo intermedio se encuentran los tipos 31,33,35,51,52, estos se encuentran en pacientes con displasia moderada (NIC II) y displasia severa o carcinoma in situ (NIC III), pero, en forma muy rara en aquellos con cáncer invasivo. Los tipos de VPH de alto riesgo son 16,18,45 y 56; observándose a menudo en casos de cáncer cervical (6, 7, 8).

Como se mencionó anteriormente, el VPH puede ser transmitido de un tracto genital materno infectado a los descendientes, posiblemente causando papilomas respiratorios. Los tipos 6 y 11 son los responsables de casi todos los casos juveniles de papilomatosis respiratoria. Se piensa que la transmisión ocurre intraparto, conforme el feto pasa a través del canal de parto infectado. El niño puede expresar la enfermedad a los pocos meses de vida o a los 10 años de edad o más. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar papilomatosis respiratoria es una entre varios cientos de exposiciones.

Durante el embarazo, las verrugas pueden incrementarse tanto en tamaño como en número, como resultado de un efecto estimulante de las hormonas esteroides en la transcripción del VPH o por una disminución en la inmunidad del huésped mediada por células (24, 25).

Las proteínas vírales y las partículas infecciosas pueden estar presentes en la infección subclínica, sin embargo, los cambios importantes en la superficie de la piel pueden no ser detectados a simple vista. Las áreas que rodean las verrugas a menudo tienen infección subclínica. Las lesiones subclínicas son las manifestaciones más comunes de la infección cervical por VPH.

DIAGNOSTICO

Los métodos que se emplean para diagnosticar las características de las lesiones asociadas con VPH incluyen la inspección visual, el análisis citológico (Papanicolaou), colposcopia, análisis histológico (biopsia) y pruebas de laboratorio para la detección del ADN del VPH.

Cada método tiene la ventaja y desventaja relacionadas con la sensibilidad y especificidad y aceptación del paciente.

INSPECCION VISUAL

El condiloma acuminado puede con frecuencia identificarse por su apariencia hipertrófica. La detección de lesiones pequeñas o lisas puede reforzarse mediante la aplicación de ácido acético al 3% al 5%, la que limpia el mucus y deshidrata las células. Esta reacción llamada acetoblanqueo, hace que las áreas displásicas y neoplásicas se tornen blancas por un período breve; sin embargo son comunes los falsos negativos y los falsos positivos con esta técnica.

En general el examen físico no detecta la mayoría de las infecciones cervicales por VPH y la presencia de displasia.

Como se mencionó anteriormente, el VPH puede ser transmitido de un tracto genital materno infectado a los descendientes, posiblemente causando papilomas respiratorios. Los tipos 6 y 11 son los responsables de casi todos los casos juveniles de papilomatosis respiratoria. Se piensa que la transmisión ocurre intraparto, conforme el feto pasa a través del canal de parto infectado. El niño puede expresar la enfermedad a los pocos meses de vida o a los 10 años de edad o más. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar papilomatosis respiratoria es una entre varios cientos de exposiciones.

Durante el embarazo, las verrugas pueden incrementarse tanto en tamaño como en número, como resultado de un efecto estimulante de las hormonas esteroides en la transcripción del VPH o por una disminución en la inmunidad del huésped mediada por células (24, 25).

Las proteínas vírales y las partículas infecciosas pueden estar presentes en la infección subclínica, sin embargo, los cambios importantes en la superficie de la piel pueden no ser detectados a simple vista. Las áreas que rodean las verrugas a menudo tienen infección subclínica. Las lesiones subclínicas son las manifestaciones más comunes de la infección cervical por VPH.

DIAGNOSTICO

Los métodos que se emplean para diagnosticar las características de las lesiones asociadas con VPH incluyen la inspección visual, el análisis citológico (Papanicolaou), colposcopia, análisis histológico (biopsia) y pruebas de laboratorio para la detección del ADN del VPH.

Cada método tiene la ventaja y desventaja relacionadas con la sensibilidad y especificidad y aceptación del paciente.

INSPECCION VISUAL

El condiloma acuminado puede con frecuencia identificarse por su apariencia hipertrófica. La detección de lesiones pequeñas o lisas puede reforzarse mediante la aplicación de ácido acético al 3% al 5%, la que limpia el mucus y deshidrata las células. Esta reacción llamada acetoblanqueo, hace que las áreas displásicas y neoplásicas se tornen blancas por un período breve; sin embargo son comunes los falsos negativos y los falsos positivos con esta técnica.

En general el examen físico no detecta la mayoría de las infecciones cervicales por VPH y la presencia de displasia.

ANALISIS CITOLOGICO

Es el más conveniente para el diagnóstico de una infección por VPH; es un procedimiento de consultorio no invasivo que puede repetirse de ser necesario. El informe citológico debe señalar si encontró coilocitos, disqueratosis u otros cambios (1, 6, 8 14).

COILOCITOSIS: Los coilocitos (célula globo o célula con halo perinuclear), es patognomónico de una infección por VPH; es una célula plana de tipo intermedio con una gran cavidad que circunda un núcleo celular atípico. Es frecuente que halla dos o más núcleos. La cromatina sexual suele ser granulada poco definida y como regla hay hiperromasia. La cavidad que rodea el núcleo se observa como un espacio vacío grande, con bordes bien definidos. El citoplasma está condensado en un anillo periférico, de aspecto vidriado que con toda seguridad se debe a la condensación de tonofilamentos.

DISQUERATOSIS: Esta es la segunda característica patognomónica de la infección por VPH, y suele ser concomitante de la coilocitosis. Se trata de células superficiales, pequeñas, que forman un acumulo tridimensional, que corresponde a la queratinización prematura en la forma de un citoplasma eosinofilo denso. Los núcleos se observan opacos, hipercrómicos e irregulares.

DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO

El uso de la colposcopia una vez que se reporta una infección por VPH es indispensable. En la actualidad se ha aceptado que la mayor parte de la infección por VPH es subclínica, y sólo resulta visible después de la aplicación de ácido acético. La impresión colposcópica es importante para dirigir la biopsia a zonas de enfermedad más manifiesta.

La infección cervical subclínica del VPH, se caracteriza colposcópicamente por una lesión acetoblanca, o lesión como "copos de nieve" de bordes irregulares, dentados, angulares o en forma de pluma, y por la presencia de lesiones epiteliales que se pueden extender más allá de la zona de transformación.

Se han propuesto diferentes esquemas de clasificación colposcópica, para diferenciar lesiones cervicales. El primero fue el de Coppleson en 1960; posteriormente el de Staff en 1976 y el de Raid en 1984. Actualmente utilizamos la clasificación de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC) de 1990 (13, 14, 16, 18).

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

Las infecciones por VPH detectadas mediante estudio citológico y colposcópico, deben de confirmarse mediante biopsia dirigida antes de iniciar tratamiento. El diagnóstico histológico se basa en el efecto citopático del virus sobre el epitelio. El aspecto de los coilocitos es similar a los del frotis, siendo el signo principal de la lesión; con la presencia de dos o más núcleos. La paraqueratosis es el equivalente histológico de la disqueratosis de la citología siendo el signo principal de la lesión. Con la maduración de la célula plana, el daño celular se hace más notorio (13, 14).

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA DETECCION DEL ADN DEL VPH.

Los virus del papiloma humano no pueden detectarse por medio de métodos generalmente utilizados para diagnosticar infecciones vírales. Los procedimientos clásicos de diagnóstico como la microscopía electrónica, cultivo de células y métodos inmunológicos son incapaces de identificar el virus y determinar su tipo. Los virus del papiloma humano todavía no pueden ser cultivados de rutina en el laboratorio. Los principales métodos para la detección del DNA del VPH y su tipo han sido las pruebas de hibridación del ácido nucleico (souther blot, dot blots, hibridación in situ) PCR e hibridación de la solución. Al ser la prueba más sensible y específica para el VPH, el Southern Blot sigue siendo el patrón oro en los estudios de investigación, pero en términos generales no es clínicamente aplicable. La PCR amplifica cantidades diminutas de las secuencias específicas de ADN buscadas, ampliándolas varias millones de veces.

Debido a su alta sensibilidad la PCR puede ocasionalmente detectar ADN de VPH hasta de una infección que ya ha sido resuelta. La tipología del VPH puede ser de utilidad cuando se decide si se va a instituir un tratamiento en el paciente con neoplasia cervical intraepitelial (1,6, 7, 10, 22).

EL COLPOSCOPIO

Es un instrumento óptico que nos da aumento de la imagen en forma estereoscópica. Todo colposcopio debe reunir los siguientes requisitos básicos.

- ❖ Tener una fuente luminosa potente, la cual debe proporcionar un haz de luz de aproximadamente 30,000 luz, la cual se pueda regular.
- ❖ Un filtro verde el cual nos sirve para aumentar el contraste, con lo que mejora la observación de los vasos sanguíneos.

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO

Las infecciones por VPH detectadas mediante estudio citológico y colposcópico, deben de confirmarse mediante biopsia dirigida antes de iniciar tratamiento. El diagnóstico histológico se basa en el efecto citopático del virus sobre el epitelio. El aspecto de los collocitos es similar a los del frotis, siendo el signo principal de la lesión; con la presencia de dos o más núcleos. La paraqueratosis es el equivalente histológico de la disqueratosis de la citología siendo el signo principal de la lesión. Con la maduración de la célula plana, el daño celular se hace más notorio (13, 14).

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA LA DETECCION DEL ADN DEL VPH.

Los virus del papiloma humano no pueden detectarse por medio de métodos generalmente utilizados para diagnosticar infecciones vírales. Los procedimientos clásicos de diagnóstico como la microscopía electrónica, cultivo de células y métodos inmunológicos son incapaces de identificar el virus y determinar su tipo. Los virus del papiloma humano todavía no pueden ser cultivados de rutina en el laboratorio. Los principales métodos para la detección del DNA del VPH y su tipo han sido las pruebas de hibridación del ácido nucleico (souther blot, dot blots, hibridación in situ) PCR e hibridación de la solución. Al ser la prueba más sensible y específica para el VPH, el Southern Blot sigue siendo el patrón oro en los estudios de investigación, pero en términos generales no es clínicamente aplicable. La PCR amplifica cantidades diminutas de las secuencias específicas de ADN buscadas, ampliándolas varias millones de veces.

Debido a su alta sensibilidad la PCR puede ocasionalmente detectar ADN de VPH hasta de una infección que ya ha sido resuelta. La tipología del VPH puede ser de utilidad cuando se decide si se va a instituir un tratamiento en el paciente con neoplasia cervical intraepitelial (1,6, 7, 10, 22).

EL COLPOSCOPIO

Es un instrumento óptico que nos da aumento de la imagen en forma estereoscópica. Todo colposcopio debe reunir los siguientes requisitos básicos.

- ❖ Tener una fuente luminosa potente, la cual debe proporcionar un haz de luz de aproximadamente 30,000 luz, la cual se pueda regular.
- ❖ Un filtro verde el cual nos sirve para aumentar el contraste, con lo que mejora la observación de los vasos sanguíneos.

- ❖ Un sistema óptico binocular que proporciona aumentos que van desde X6 a X40, aunque para el uso común es suficiente un aumento de 10 X, ya que es necesario tener un campo visual mínimo de 2 a 4 cm cuadrados para tener una visión de conjunto del cérvix; tomando en cuenta que el campo visual es más pequeño conforme mayor es el aumento.
- ❖ Además debe tener una base que permita la observación en condiciones de comodidad para el ginecólogo.

La distancia focal (distancia que separa la lente frontal del aparato de la superficie del cérvix), debe ser aproximadamente de 24 cm; así tomando en cuenta que la vagina mide 10 cm, nos quedan 4 cm para poder manipular el aparato, introducir pinzas o limpiar el cérvix.

Actualmente hay una gran variedad de colposcopios muy sofisticados para 2 o 3 observadores, con diferentes aumentos, a los cuales se les puede adaptar cámaras fotográficas o incluso cámaras de televisión.

Una colposcopia bien hecha requiere de tiempo prolongado, por lo que es necesario que la enferma se encuentre bien instalada y que permita una buena visibilidad del observador, utilizando una mesa que idealmente sea basculada, para orientar vagina y cérvix hacia el lente del colposcopio (1, 13, 14, 16).

INDICACIONES DE LA COLPOSCOPIA

- Toda citología cervicovaginal anormal, independientemente de la edad, paridad y actividad sexual de la paciente.
- Toda lesión cervical, vaginal o vulvar sospechosa, independientemente del resultado citológico.
- Para elegir el sitio adecuado para la toma de biopsia.
- Pasa seguir la evolución de una lesión previamente tratada.

La colposcopia debe ser hecha fuera del periodo menstrual, evitando los 3 a 4 días siguientes de éste por la maceración que provoca el contacto de la sangre menstrual sobre el cervix, lo cual disminuye el espesor del epitelio pavimentoso y las lesiones son menos visibles.

El periodo más favorable es aquel en el que el moco cervical es abundante y filante, o sea, entre el octavo y doceavo día del ciclo; además de que el orificio externo está entreabierto y permite visualizar la unión escamo-columnar. Por otro lado el moco cervical limpio desempeña un papel como medio de refracción, lo cual facilita el examen del endocérvi.

La colposcopia debe hacerse antes de cualquier exploración ginecológica, para que el cuello no haya sido traumatizado por la misma, o por los estudios complementarios (histerosalpingografía), biopsia cervical, biopsia de endometrio, etc.

No debe realizarse si existe un tratamiento con estrógenos-progestágeno por que el moco cervical se vuelve viscoso y opaco, dificultando la visualización de la unión escamocolumnar.

Existen pocos reportes que han intentado un estudio analítico y predictivo del diagnóstico histológico por colposcopia aunque la mayoría de los colposcopistas reconocen que hay un rango de variación de los patrones atípicos y sienten la necesidad de graduar estos hallazgos.

Para tal propósito se considera los siguientes patrones en el diagnóstico colposcópico.

1. Patrón vascular.
2. Distancia intercapilar.
3. Tono de la coloración.
4. Patrón de superficie.
5. El límite del borde de la lesión con el tejido adyacente.

La clasificación colposcópica es una combinación de los criterios de Coppleson, Kolstad y Staf; gradúa la zona de transformación con relación a las características de la superficie clasificándola en:

GRADO I: Presencia de mínimo epitelio blanco y cambios menores.

GRADO II: Contorno de la superficie irregular y epitelio blanco grueso, con límites bien marcados.

GRADO III: Contorno de la superficie muy irregular, con límites bien definidos, variación notable de la distancia intercapilar, con áreas de mosaico y puntilleo.

Con relación a la predicción del diagnóstico histológico, la correlación entre la impresión colposcópica y el diagnóstico histopatológico de la biopsia dirigida, es exacta en un 85%; el patrón histológico es menos avanzado que el esperado en el 11.7% y más avanzado que el esperado en el 3.3% (13, 14, 16).

TERMINOLOGIA COLPOSCOPICA

La mayor parte de los términos colposcópicos de Hunselmann, se originaron por impresiones visuales que no se relacionaban con los procesos histopatológicos subyacentes; aún así consideraba que la leucoplasia era precursora del cáncer del cérvix. Con la aceptación de la colposcopia en la Unión Americana, la American Society for colposcopy and Colpomicroscopy, adoptó la siguiente terminología desde el año de 1976, la cual ha sido aceptada por la federación Internacional de Ginecoobstetricia.

DATOS COLPOSCOPICOS NORMALES

1. Epitelio escamoso original:

Epitelio liso, sonrosado, sin características específicas, que se encuentran en cérvix y vagina. No hay residuos de epitelio cilíndrico, como epitelio secretor de moco hendiduras o quistes de Naboth.

2. Epitelio cilíndrico:

Epitelio de una sola capa celular, con células altas y productoras de moco. Que existen hasta el endocérvix desde el epitelio escamoso original con epitelio cilíndrico. El área cubierta con epitelio cilíndrico tiene superficie irregular, con papilas largas de estroma y hendiduras profundas. Después de la prueba con ácido acético, este epitelio tiene un aspecto típico de racimo de uvas. Este puede existir en la entrada del cérvix o extenderse a vagina.

3. Zona de transformación:

Area entre el epitelio escamoso original y el epitelio cilíndrico, en la cual se identifica epitelio metaplásico con grados variables de madurez. Los componentes de la zona de transformación (ZT) normal, suelen incluir islotes de epitelio escamoso metaplásico, "aberturas glandulares y quistes de Naboth (13, 14, 16).

DATOS COLPOSCOPICOS ANORMALES

1. Zona de transformación atípica.

Zona de transformación en la que hay datos sugestivos de NIC:

a) Epitelio blanco: lesión focal vista después de la prueba con ácido acético, es un fenómeno transitorio visto en el área de densidad nuclear aumentada.

b) **Puntilleo:** Lesión focal con un patrón vascular puntilleado producido por asas capilares en papilas del estroma. Los cambios vasculares resalta de manera precisa contra el epitelio normal.

c) **Mosaico:** Lesión focal en la cual el tejido tiene un patrón de mosaico. Los campos del mosaico están separados por bordes enrojecidos.

d) **Hiperqueratosis:** Patrón focal en el cual existe paraqueratosis que aparece como una placa blanca elevada. Esta placa se identifica antes de la aplicación de ácido acético. A veces la hiperqueratosis suele identificarse fuera de la ZT, anteriormente se denominaba leucoplasia.

e) **Vasos sanguíneos anormales:** Patrón focal en el cual el patrón vascular no aparece como puntuación, mosaico o vasos ramificados, sino como vasos irregulares con trayectoria brusca, que aparecen como comas, capilares en sacacorchos, o en forma de espagueti que corren paralelos a la superficie.

2. Sospecha de Cáncer invasor franco:

Cáncer invasor manifiesto, no evidente durante la exploración clínica (13, 14, 16).

DATOS COLPOSCOPICOS INSATISFACTORIOS

1. Casos en los que no puede verse la unión escamocilíndrica (UEC).

Se considera que una colposcopia es satisfactoria cuando son cubiertos los siguientes criterios:

- Visualización completa de la UEC.**
- Valoración total de la extensión de la lesión.**
- Localización del punto anormal para biopsia.**

Una colposcopia no es satisfactoria cuando no se visualiza por completo la zona de transformación.

En términos generales, el examen resulta insatisfactorio en cerca del 12% de las mujeres en edad reproductiva, cifra que aumenta en forma manifiesta después de la menopausia; la propagación endocervical aumenta a medida que aumenta el grado de NIC, con una frecuencia del 30 % en casos extensos (13, 14, 16).

OTROS DATOS COLPOSCOPICOS

1. **Cervicovaginitis:** Patrón difuso de hiperemia en el cual los vasos sanguíneos aparecerán con un patrón punteado semejante al patrón vascular de la puntuación.
2. **Erosión verdadera:** Area desnudada de epitelio, a menudo por traumatismo o infección específica como la sífilis primaria. El herpes simple, la amibiasis o la tuberculosis.
3. **Epitelio atrófico:** Epitelio escamosos privado de estrógenos, en el cual el patrón vascular se identifica con más facilidad por la delgadez relativa del epitelio escamoso suprayacente.
4. **Condilomas, papilomas:** Lesión exofítica, que podría estar dentro o fuera de la ZT (13, 14, 16).

LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD

Para identificar las lesiones del cuello uterino se dispone sólo de criterios morfológicos, incluyendo el diagnóstico citológico e histológico. Estas lesiones poseen algunas de las características estructurales celulares similares a las células d cáncer invasor, pero no invaden el tejido conjuntivo. Dichas lesiones han cambiado su denominación varias veces según la época y los autores, sus fronteras con el cáncer y las lesiones inflamatorias son imprecisas; su evolución es variable e impredecible.

En el año de 1952 Moricard las denominó como displasias, y en 1968 Richart utiliza el término de neoplasia intraepitelial cervical para designar a este tipo de lesiones, que él considero como las diferentes etapas de un proceso hacia el desarrollo de cáncer.

Bajo la denominación de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), displasia, o la denominacion reciente según el sistema Bethesda, de lesiones de bajo o alta grado de malignidad, en el cual se incluye dos cambios importantes con relación a la clasificación de Papanicolaou, que son los cambios de reacción y reparación secundarios a efecto terapéutico, inflamatorios y de otra índole, pero no neoplasicos; incluyendo en la categoría de lesiones de bajo grado de malignidad a aquellos cambios relacionados con la infección por VPH. A continuación se presenta un cuadro para exponer los cambios de este sistema de clasificación citológica en relación con los anteriores (1, 5, 7, 8, 10, 12).

**CORRELACION DE LAS NOMENCLATURAS PARA LAS LESIONES PREMALIGNAS
Y CANCER IN SITU DEL CERVIX**

SISTEMA

BETHESDA:	NORMAL	LIEBGM	LIEAGB
RICHART:	NORMAL	COILOCITOSIS NIC I	NIC II / NIC III
REAGAN:	NORMAL	DISPLASIA LEVE	DISPLASIA MODERADA/SEVERA Ca. INSITU

- **LIEBGM: LESION INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD.**
- **LIEAGM: LESION INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD.**
- **CEASI. CELULAS ESCAMOSIS ATIPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO.**

Las lesiones que muestran alteraciones celulares nucleares pero sin cambios sugerentes de atipia coilocítica o NIC I, se clasifican como CEASI:

TRATAMIENTO

Muchos de los tratamientos actuales son ablativos, dolorosos, caros, diseñados para inhibir la hiperproliferación celular que se asocia con la infección por el VPH.

Ningún tratamiento elimina en forma efectiva la infección genital por VPH y su replicación, ni previene la malignización, estos tratamientos comprenden ya sea una citotoxicidad inducida químicamente o la destrucción física de los tejidos infectados.

Los agentes tópicos incluyen ácidos orgánicos simples ejemplo: ácido tricloroacético, ácido bicloroacético, antimetabolitos como el 5-fluorouracilo, cantaridina y agentes antimetabólicos como la podofilina y podofilotoxina.

Las técnicas quirúrgicas para la erradicación de la infección genital por VPH se han practicado con un éxito variable. Todos los procedimientos, crioterapia con nitrógeno líquido o hielo seco, vaporización láser con dióxido de carbono, electrocauterización, exéresis con tijeras y el procedimiento de exéresis electroquirúrgica en asa-LEEP, están dirigidas a la ablación física de las lesiones por VPH.

El interferón estimula el sistema inmune y es la única terapia disponible con un mecanismo antiviral (5, 7, 15, 17, 18).

TRATAMIENTOS QUIMICOS

ACIDO TRICLOROACETICO

Es de aplicación tópica, produce una irritación local cutánea intensa que dura 3 a 5 minutos. Actúa por desnaturalización de las proteínas celulares, no se une a las células infectadas por el VPH, más bien destruye el tejido normal, la profundidad de la penetración del ácido puede ser difícil de controlar y a menudo provoca úlceras de recuperación y cicatrización lenta. Se pueden realizar aplicaciones cada 2 a 4 días dan la seguridad del medicamento inclusive en mujeres embarazadas. Se reportan tasas de curación de hasta un 77%, en el tratamiento de lesiones por VPH (1, 5, 7, 15, 17).

PODOFILINA

Por muchos años ha sido la terapia utilizada más ampliamente para las verrugas genitales externas. Sin embargo existen algunas preocupaciones con respecto a su uso, incluyendo reacciones locales potencialmente severas, la toxicidad sistémica y el posible potencial carcinogénico, aunque esta última preocupación sigue siendo discutida. Tiene una ventaja importante sobre muchas terapias y es que se puede aplicar el paciente mismo reduciendo el costo y el tiempo requerido para asistir a la consulta con el médico de manera frecuente. Tiene un bajo potencial de toxicidad sistémica. Está contraindicada durante el embarazo por el efecto teratogénico al igual que la podofilotoxina (10, 15, 17).

5- FLOURACILO TOPICO (5FU)

Es un análogo pirimidínico que hace blanco en la síntesis de DNA y RNA, sobre todo en queratinocitos anormales, lo que evita la división celular de las células infectadas. A pesar de no estar aprobada como tratamiento para las verrugas genitales externas ha sido utilizado para tratar el condiloma genital particularmente en lesiones intrauretales que son altamente sensibles a esta terapia. La aplicación de este agente causa necrosis y desprendimiento rápido del tejido infectado, por lo cual se limita su uso debido a que causa llagas inaceptables. No se ha observado toxicidad sistémica no obstante está contraindicado en el embarazo debido a que es un antimetabolito y se absorbe a través de las superficies epiteliales (1, 10, 15, 17).

TECNICAS QUIRURGICAS

CRIOTERAPIA

Es la destrucción local controlada de tejido por la aplicación de temperaturas inferiores al congelamiento. Los gases más usados son el nitrógeno, dióxido de carbono y óxido nítrico.

La técnica de mayor efectividad es la doble congelación usada por Creasman en 1984, en la cual se alcanzan temperaturas inferiores a los 100°C, descongelación a temperatura de 34 C durante 5 minutos, congelando nuevamente a - 100C, durante 3 minutos más y descongelando

El cérvix se descongela hasta que la bola de hielo se extienda 5 mm por afuera de la lesión, con una profundidad igual o mayor de 4 mm. Esta técnica se aplica en consultorio, no requiere anestesia, es de fácil manejo, segura y económica.

El mecanismo de acción de la crioterapia es el siguiente:

Deshidratación celular y concentración tóxica de electrolitos intracelulares, cristalización del líquido intracelular, con ruptura subsecuente de la membrana celular, desnaturalización de las moléculas proteicas de la membrana celular, choque térmico y estasis vascular.

Los cambios histológicos a las 24 hrs después del tratamiento son la necrosis extensa, no observándose epitelio superficial. A las 2 semanas se aprecia tejido de granulación de fibroblastos e infiltrado de polimorfonucleares; a las 4 semanas esta cubierto de epitelio inmaduro; 6 semanas después de epitelio estratificado y a las 8 semanas de epitelio normal. Se produce secreción acuosa durante 2 semanas por los cambios del tejido pero no hay afección de la fertilidad (13, 16, 17).

LASER

Es un método eficaz para el tratamiento de casi cualquier tipo de lesión relacionada con el VPH; permite un control preciso de la profundidad y la ablación tisular exacta, que asegura una curación rápida, con excelentes resultados. La densidad de la intensidad se mantiene dentro de un rango de 750 a 2000 voltios/cm² para la ablación tisular, es mejor aplicar el láser con un microscopio quirúrgico, para lograr un control óptimo de la profundidad.

Tiene la ventaja de que es totalmente absorbido por el agua y no es calor dependiente, Las células del cérvix son lesionadas porque absorben la luz del láser, vaporizándose, sin afección de células vecinas sanas. Estas heridas son limpias, la leucorrea que se presenta termina en 3 a 5 días, con curación de una tasa de curación del 96% de los casos, El tratamiento sin embargo es costoso y debe realizarse con lesiones resistentes a las formas de tratamiento convencional (13, 16, 17).

ELECTROCAUTERIZACION

Es utilizado como opción de tratamiento al nivel de consultorio, no es posible la destrucción de tejido a una profundidad mayor de 3 mm sin ocasionar molestias. Se han reportado tasas de curación de hasta un 85%. Las desventajas que se reportan son la fibrosis importante que se produce en el cérvix, así como que no abarca la profundidad suficiente (13, 16, 17).

ELECTRODIATERMIA

Este método destruye de forma más efectiva que la cauterización; se requiere de anestesia general ya que alcanza una profundidad de 1.5 cm, como consecuencia de esto las complicaciones como la infección, estenosis cervical, mayor tiempo de cicatrización y desplazamiento de la unión escamocolumnar son mayores, así como el sangrado transvaginal; se reportan índices de curación de hasta un 95% (13, 16,17).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- ♦ **¿Cuál es el porcentaje de efectividad del Papanicolaou como método diagnóstico en la infección del virus del papiloma humano?**

- ♦ **¿Es significativo el porcentaje de error del Papanicolaou en el diagnóstico del VPH?**

- ♦ **¿Es confiable el porcentaje de efectividad de la colposcopia como método diagnóstico del VPH?**

- ♦ **¿Cuál es el porcentaje de error de la colposcopia en el diagnóstico del VPH?**

JUSTIFICACION

La infección por el virus del papiloma humano del tracto genital bajo ha incrementado su incidencia y en la actualidad es la enfermedad viral sexualmente transmitida más común, encontrándose una fuerte relación de causalidad entre algunos tipos de VPH de alto riesgo, 16, 18 y 45 principalmente, y el desarrollo de cáncer cervicouterino.

La infección por el VPH, representa quizás la primera etapa de una neoplasia intraepitelial cervical continua y debe considerarse como la lesión cervical más temprana capaz de progresar hasta cáncer invasor.

La sensibilidad de un frotis citológico (Papanicolaou) ha sido muy cuestionada hasta valores subóptimos de un 7-20 % y una proporción de falsas negativas de 20% según varios autores.

La colposcopia permite identificar patología significativa adicional en las formas de lesiones precursoras de cáncer cervico uterino.

Dado que en nuestro medio el alto costo de los métodos para el diagnóstico de los diferentes tipos de VPH, llámese realización de cadena de polimerasa o técnicas de hibridación molecular, el diagnóstico citológico, colposcópico e histopatológico, se vuelven muy importantes.

Ante estas situaciones pretendemos dar a conocer la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou y de la colposcopia en el diagnóstico del virus del papiloma humano, realizadas estas pruebas en la clínica de displasias del Hospital Central Norte de Concentración de PEMEX.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia de la citología y colposcopia en el diagnóstico de las lesiones cervicales del virus del papiloma humano en el Hospital Central Norte de PEMEX.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

a) Determinar la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou realizado en la clínica de displasias del HCN de PEMEX.

b) Determinar la sensibilidad y especificidad de la colposcopia realizada en la clínica de displasias del HCN de PEMEX.

c) Relacionar los hallazgos colposcópicos y del Papanicolaou con el diagnóstico definitivo (histopatológico).

d) Realizar una evaluación del trabajo realizado en la clínica de displasias del Hospital Central Norte de PEMEX en el periodo de abril del 98 hasta diciembre de 1999 en el diagnóstico de la IVPH.

e) Conocer cuales son los factores de riesgo de mayor prevalencia en la población de estudio con infección por el VPH.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia de la citología y colposcopia en el diagnóstico de las lesiones cervicales del virus del papiloma humano en el Hospital Central Norte de PEMEX.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

a) Determinar la sensibilidad y especificidad del Papanicolaou realizado en la clínica de displasias del HCN de PEMEX.

b) Determinar la sensibilidad y especificidad de la colposcopia realizada en la clínica de displasias del HCN de PEMEX.

c) Relacionar los hallazgos colposcópicos y del Papanicolaou con el diagnóstico definitivo (histopatológico).

d) Realizar una evaluación del trabajo realizado en la clínica de displasias del Hospital Central Norte de PEMEX en el periodo de abril del 98 hasta diciembre de 1999 en el diagnóstico de la IVPH.

e) Conocer cuales son los factores de riesgo de mayor prevalencia en la población de estudio con infección por el VPH.

HIPOTESIS

LA CITOLOGIA CERVICAL TIENE MAYOR SENSIBILIDAD QUE LA COLPOSCOPIA EN EL DIAGNOSTICO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.

LA COLPOSCOPIA TIENE MAYOR ESPECIFICIDAD QUE LA CITOLOGIA CERVICAL EN EL DIAGNOSTICO DEL VPH.

LA CITOLOGIA Y LA COLPOSCOPIA SON METODOS DIAGNOSTICOS COMPLEMENTARIOS PARA LOGRAR UNA MAYOR SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD EN LA DETECCION DEL VPH.

MATERIAL Y METODOS

Se captaron un total de 328 pacientes que acudieron por primera vez a la consulta en la clínica de displasias en el periodo del 24 de abril de 1998 hasta el 15 de diciembre de 1999, realizando en forma breve una historia clínica, exploración ginecológica, con toma de citología cervical utilizando espejos vaginales, portaobjetos, espátula de Ayre, citobrush y fijador en spray, las cuales se enviaron al departamento de patología donde fueron analizadas por dos citotecnólogos, una colposcopia satisfactoria con el colposcopio marca Olympus, utilizando la nomenclatura colposcópica internacional adoptada por la American Society for colposcopy and colpomicroscopy y aceptada por la FIGO y la toma de biopsia con pinzas de Kevorkian colocándolas en frascos de formol, enviándose al servicio de patología y siendo analizadas por los dos médicos patólogos del Hospital central Norte de PEMEX, las cuales sirven de parámetro para determinar el valor predictivo de la citología y la colposcopia en el diagnostico oportuno de la infección por el virus del papiloma humano.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes derechohabientes de PEMEX captadas de primera vez en la consulta en la clínica de displasias.
- Pacientes a quienes se les realizo citología cervical.
- Pacientes a quienes se les realizo una colposcopia satisfactoria
- Pacientes a quienes se les tomo biopsia cervical
- Pacientes que no han recibido tratamiento previo.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con tratamientos previos
- Pacientes sin confirmación histopatológica.
- Pacientes sin colposcopia satisfactoria.
- Reportes de Papanicolaou con muestra insuficiente.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes derechohabientes de PEMEX captadas de primera vez en la consulta en la clínica de displasias.**
- Pacientes a quienes se les realizo citología cervical.**
- Pacientes a quienes se les realizo una colposcopia satisfactoria**
- Pacientes a quienes se les tomo biopsia cervical**
- Pacientes que no han recibido tratamiento previo.**

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con tratamientos previos**
- Pacientes sin confirmación histopatológica.**
- Pacientes sin colposcopia satisfactoria.**
- Reportes de Papanicolaou con muestra insuficiente.**

TIPO DE ESTUDIO

- CLINICO
- PROSPECTIVO
- TRANSVERSAL
- DESCRIPTIVO

RESULTADOS

Se realizó un estudio clínico, prospectivo, transversal, descriptivo durante el periodo del 24 de abril de 1998 al 15 de diciembre de 1999.

Se captaron un total de 328 pacientes de la clínica de displasias de esta unidad hospitalaria, las cuales cumplieron los criterios de inclusión para la elaboración del estudio (realización de Papanicolaou, colposcopia satisfactoria y corroboración histopatológica de IVPH).

Estas pacientes fueron divididas en dos grupos, el grupo I de 260 portadoras de IVPH con diagnóstico confirmado por histopatología; y el grupo II de 68 pacientes que no presentaron la infección también corroborado por estudio histopatológico (gráfica 1).

Encontramos que la mayor prevalencia de la enfermedad se encuentra entre el grupo de 39 a 49 años de edad con 132 casos (50.6%), en segundo lugar entre 20 a 34 años con 121 casos (46.5%) y por último los de más de 50 años en 7 casos (2.7%), ver gráfica 1a.

En 216 casos (83.1%) del grupo I, la colposcopia hizo el diagnóstico y el Papanicolaou en 107 casos (41.2%), como se muestra en la gráfica 2. En 44 pacientes (16.9%) del grupo I, la colposcopia resulto negativa y el resultado histopatológico demostró la presencia de la infección (Falsos negativos). Por otro lado, el Papanicolaou resulto negativo en 153 casos (58.8%) corroborándose la IVPH por histopatología, ver gráfica 3.

En el grupo II en los que no hubo infección, la colposcopia hizo el diagnóstico correcto en 45 casos (66.2%), y el Papanicolaou en 59 casos (86.8%), como se observa en la gráfica 4. Encontrando que en 23 casos (33.8%) se establece un diagnóstico positivo para la IVPH a través de la colposcopia, diagnóstico que se descarta en el estudio histopatológico (falsos positivos), de igual modo cuando se utilizo el Papanicolaou como método diagnóstico en 9 casos (13.2%) se reporto como positivo descartándose después por estudio histopatológico considerándolos también como falsos positivos, como se observa en la gráfica 5.

Con los resultados anteriores se obtuvo una sensibilidad de la colposcopia del 83% y una especificidad del 66%, a diferencia del Papanicolaou con una sensibilidad del 41% y una especificidad del 86% ver Tabla I.

Entre los factores de riesgo analizados en las pacientes con IVPH confirmado se encuentran: número de parejas sexuales, multiparidad, tabaquismo, uso de anticonceptivos, inmunosupresión y el inicio de la vida sexual antes de los 20 años. El factor de riesgo que más prevaleció es el hecho de haber tenido más de dos parejas sexuales encontrándolo en el 41.9% de los casos, siguiendo en segundo lugar el tabaquismo con el 40.3%, la multiparidad se encuentra con una prevalencia del 37.6%, el haber iniciado la vida sexual antes de los 19 años de edad en el 27.6% de los casos; el uso de anticonceptivos se encontró en el 22.6%, se presentaron 11 casos (4.2%) de mujeres diabéticas, considerándolas en estado de inmunosupresión, ver tabla II.

En el grupo II de pacientes que se demostró que no eran portadoras de la IVPH encontramos que el hecho de tener más de dos parejas sexuales se presentó en el 25%, la multiparidad en un 32.3% el tabaquismo en el 33.8%, los anticonceptivos hormonales en el 10.5%, el inicio de la vida sexual antes de los 19 años en un 22% y estados de inmunosupresión en el 1.4%, ver tabla II.

DISCUSION.

La infección por el virus del papiloma humano es la enfermedad de transmisión sexual vírica más común, durante la última década. La prevalencia ha aumentado de manera espectacular, de modo que en la actualidad se estima que un 2% de los individuos sexualmente activos presentan la infección por el VPH.

Definitivamente el comportamiento sexual juega un papel importante en la infección del virus del papiloma humano, encontrando una similitud en los factores de riesgo analizados en la población manejada en este estudio con lo referido en la literatura mundial, siendo el de mayor prevalencia el hecho de tener más de dos parejas sexuales (41.9%) de los casos, es necesario comentar que probablemente no todas las pacientes nos refieren los datos con veracidad, y por otro lado no conocemos el historial de parejas sexuales del cónyuge, esto es algo que queda fuera de nuestro alcance, pero si el promocionar el uso del método de barrera (preservativo) para impedir su contagio.

El iniciar la vida sexual en edades tempranas se relaciona en forma estrecha al número de parejas con las cuales se aumenta el riesgo de la IVPH. La falta de conocimiento sobre la educación sexual, sobre los métodos de protección contra infecciones genitales son los problemas más comunes en las jóvenes.

El uso de anticonceptivos orales ha creado gran controversia, sin embargo varios estudios han asociado su uso a la IVPH y a la presencia de condilomas. Otro estudio comenta que el uso de anticonceptivos orales por sí solos no son un factor de riesgo pero que se ha asociado a un incremento de la tendencia a la malignización conjuntamente con la IVPH.

El tabaquismo se refiere como un factor predisponente sin embargo la patogénesis no es del todo clara.

El estado de inmunosupresión se asocia como factor de riesgo para la IVPH, principalmente en pacientes con trasplante renal y portadores de VIH, en nuestro estudio no encontramos casos similares, considerando únicamente a 11 pacientes con el antecedente de ser diabéticos.

Se capturaron 328 pacientes de la clínica de displasias las cuales cumplieron con los criterios de inclusión, se dividieron en dos grupos. El grupo I de 260 pacientes (79.3%) portadoras de IVPH diagnosticado por histopatología, el grupo II de 68 pacientes (20.7%) que no presentan la infección también confirmado por histopatología. Presentando un alto porcentaje de la muestra la IVPH, esto se explica por el hecho de que a la clínica de displasias se refieren a las pacientes del servicio de DOC del hospital y de las clínicas periféricas con Papanicolaou sospechoso o con IVPH. Por otro lado lo referido en estudios recientes nos indica que la prevalencia de la IVPH se ha incrementado durante la última década estimando que un 2% de los individuos sexualmente activos presentan la infección por el VPH.

En el grupo I encontramos que la mayor prevalencia se encuentra entre el grupo de 35 a 49 años de edad con 132 casos (50.6%) siendo mayor que los de 20 a 34 años

con 121 casos (46.5%). Sin embargo la prevalencia mencionada en un estudio nos refiere que la infección del VPH está alcanzando proporciones epidémicas y que entre el 5% y el 20% de las personas de 15 a 49 años de edad están infectadas con VPH. De acuerdo al informe anual de 1994 de la División de prevención de ETS/VIH de los Centers for Disease Control and Prevention, en los Estados Unidos la incidencia de verrugas genitales es de 750,000 nuevos casos por año. Otro dato a comentar es que la población de 15 a 20 años sexualmente activas rara vez acude a algún centro hospitalario para la realización de un Papanicolaou.

En respuesta a los objetivos planteados encontramos en los resultados, que la colposcopia en el grupo I diagnosticó el 83.1% de los casos portadores de la IVPH, con un 16.9 % de falsos negativos, a diferencia del Papanicolaou quien diagnostica el 41.2% de los casos, con un 58.8 % de falsos negativos. En el grupo II las no portadoras de la IVPH, la colposcopia realiza el diagnóstico en un 66.2%, con un 33.8% de falsos positivos que fueron corroborados por estudio histopatológico, y el Papanicolaou diagnosticó el 86.8% de los casos, con un 13.2% de falsos positivos.

Con los resultados anteriores se obtuvo una sensibilidad de la colposcopia para el diagnóstico de la IVPH del 83%, mayor que el del Papanicolaou siendo de un 41%, sin embargo la citología tiene una especificidad del 86% a diferencia del estudio colposcópico de un 66%. Concluyendo: toda citología con diagnóstico de IVPH es necesario que a la paciente se le realice un estudio de colposcopia ya que su sensibilidad es mayor para el diagnóstico de la IVPH, y cuando la citología resulta negativa a IVPH tenemos una mayor confianza que el resultado sea real, por esto la colposcopia no puede sustituir a la citología como método diagnóstico en la IVPH, la neoplasia intraepitelial y el cáncer cervico uterino .

Evidentemente la citología y la colposcopia son métodos diagnósticos complementarios para lograr una mayor sensibilidad y especificidad en la detección del virus del papiloma humano.

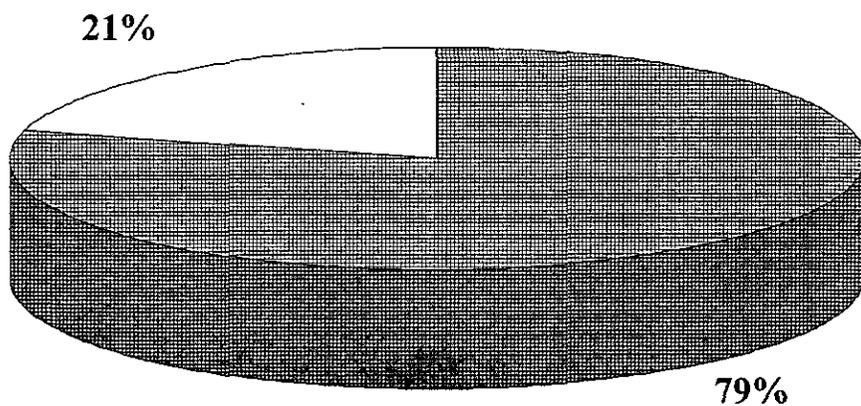
Por otro lado los estudios semejantes a este se han enfocado primordialmente en buscar la sensibilidad y especificidad de estos métodos diagnósticos sobre la neoplasia intraepitelial y el cáncer cervico uterino y no propiamente sobre el factor mayor precursor de éstas que es la infección del virus del Papiloma humano.

Analizando el trabajo realizado de un año y ocho meses de la clínica de displasias encontramos resultados de gran beneficio para la población de mujeres petroleras en la campaña realizada para la detección oportuna de cáncer cérvico uterino y del factor causal más importante que es la infección del virus del papiloma humano, definitivamente el diagnóstico no es el único trabajo realizado en esta clínica ya que se dio tratamiento a todas las pacientes captadas, con resultados favorables que su reporte es mérito a seguimiento.

CONCLUSIONES.

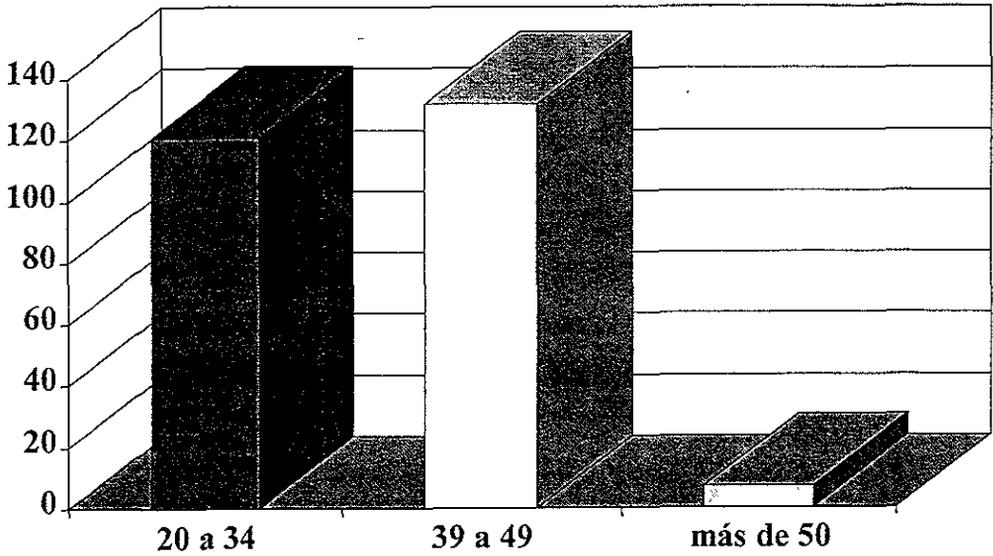
- La colposcopia tiene mayor sensibilidad en el diagnostico de la IVPH que el Papanicolaou.
- El Papanicolaou tiene mayor especificidad en el diagnóstico de la IVPH que la colposcopia.
- Evidentemente la colposcopia y el Papanicolaou son métodos diagnósticos complementarios para lograr una mayor sensibilidad y especificidad en la IVPH.
- El estudio histopatológico es el estandar de oro para realizar el diagnóstico definitivo de la IVPH, en nuestro medio ya que no contamos con pruebas de laboratorio para la detección del ADN del VPH.
- El trabajo realizado en la clínica de Displasias desde su inicio hasta la fecha actual ha sido de gran utilidad en su labor de Medicina preventiva en el diagnóstico de la IVPH y del cáncer cervico uterino de ahí radica la importancia de que todo hospital debe contar con una clínica de displasias.

Gráfica N° 1. Población estudiada

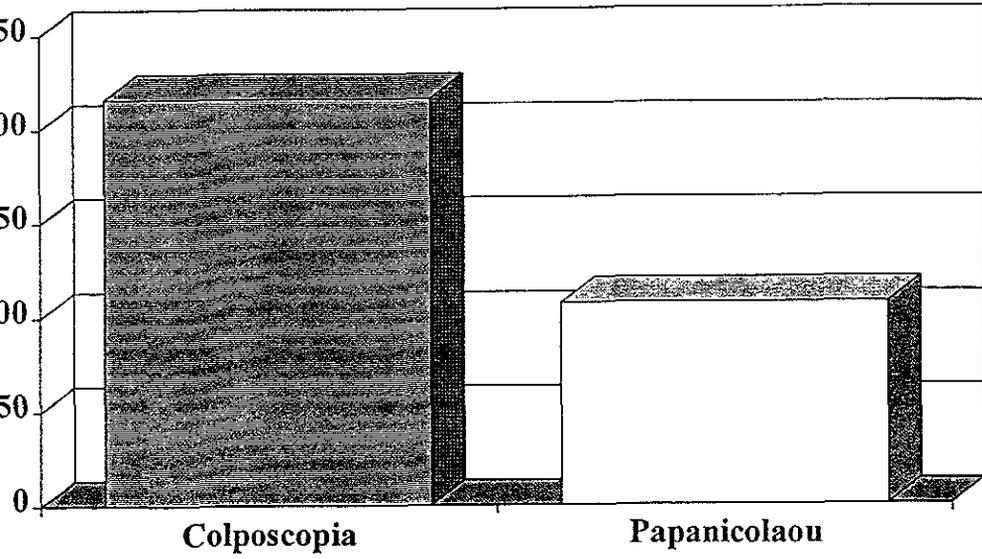


■ Grupo 1 □ Grupo 2

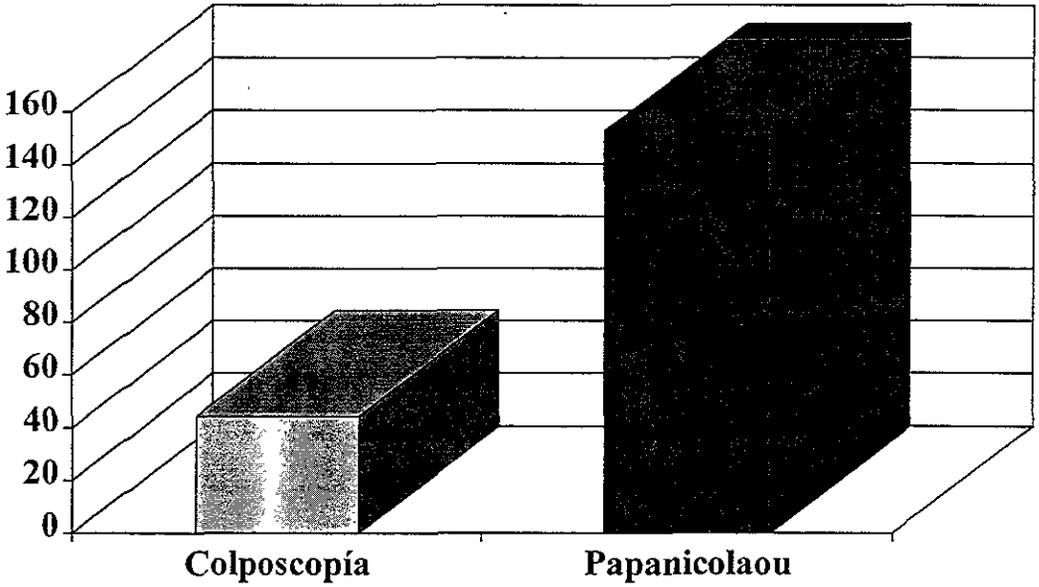
Gráfica 1a. Prevalencia de IVPH por grupo de edad



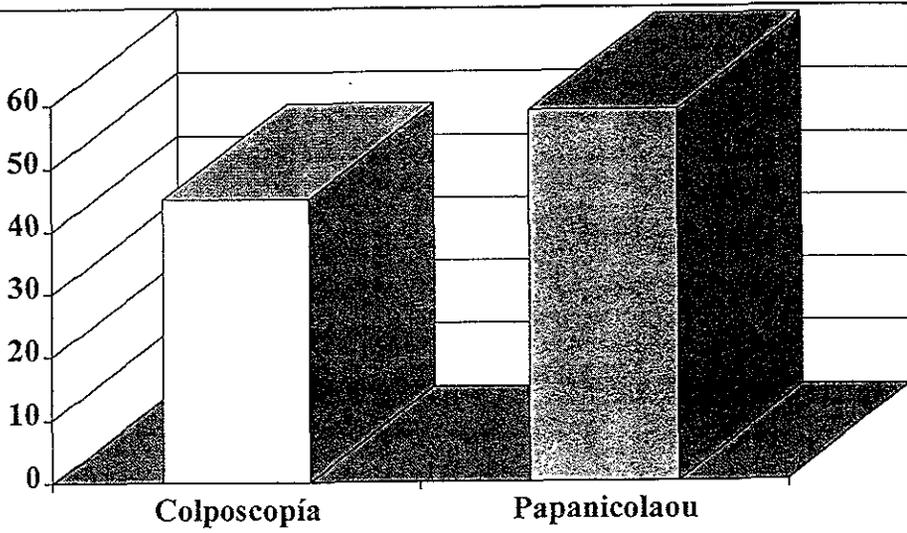
Gráfica N° 2. Procedimiento diagnóstico de la



Gráfica N. 3 Falsos negativos



Gráfica N.4 Casos diagnosticados sin la IVPH



**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Gráfica N. 5 Falsos positivos

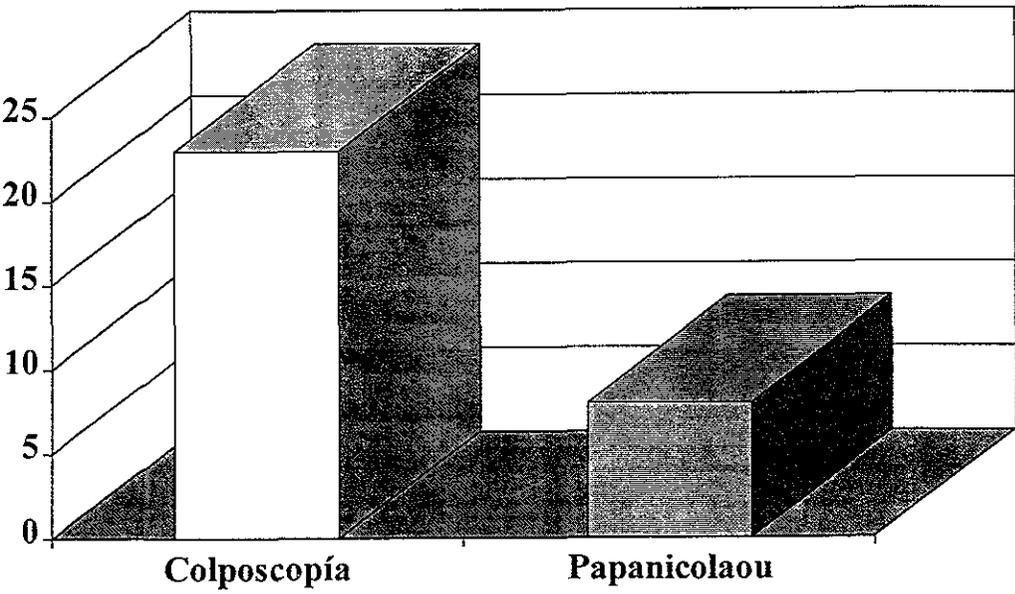


Tabla I. Sensibilidad y Especificidad de los métodos diagnósticos.

	Colposcopia	Papanicolaou
Sensibilidad	83%	41%
Especificidad	66%	86%

Tabla II. Factores de riesgo.

	Grupo I	Grupo II
No. De parejas sexuales	41.9%	25%
Tabaquismo	40.3	33.8%
Multiparidad	37.6%	32.3%
IVSA antes de los 19 años	27.6%	22%
Anticonceptivos orales	22.6%	10.5%
Inmunosupresión	4.2%	1.4%

BIBLIOGRAFIA

1. Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Temas actuales: Virus del papiloma humano I y II Vol. 3. Interamericana. 1996.
2. Reid R, et al : Human Papillomavirus . Tumors Act. Ginecol Obst. 2: 158-165. 1987.
3. Novak JH; Tratado de Patología Ginecológica. Interamericana. 1991.
4. Marc van Beurden, M.D. Human Papillomavirus DNA in Multicentric Vulvar Intraepithelial Neoplasia. International journal of Gynecological Pathology 1998; 17: 12-16.
5. Michael R. Pins, M.d. Cervical Squamous Cell Carcinoma In Situ with Intraepithelial Extension to the Upper Genital Tract and Invasion of Tubes and Ovaries: Report of a case with Human Papilloma Virus Analysis. International journal of Gynecological Pathology 1997; 16:272-278.
6. M.P.M. Burger, M.D. Human Papilloma virus Type Influences the Extent of Chromosomal Lag During Mitosis in Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade III. International Journal of Gynecological Pathology. 1997; 16:10-14.
7. Ulla Hording, M.D. Human Papillomavirus and Multifocal genital Neoplasia. International Journal of Gynecological Pathology. 1996;15:230-234.
8. Keerti V. Shah, M.D. Human Papillomavirus Investigation of Patients With Cervical Intraepithelial Neoplasia 3, Some of Whom Progressed to Invasive Cancer. International journal of Gynecological Pathology. 1996;15:127-130.
9. Slawomir Majeswski, MD. Immunology of HPV infection and HPV- associated tumors. International Journal of Dermatology 1998,37,81-95.
10. Dennis J. McCance, PhD. Human Papillomaviruses. Infectious Disease Clinics of North America. 1994. Vol. 8. Num. 4 : 751 -763.
11. Chesebro, Marcia J. MD. A Cost-benefit Analysis of Colposcopy for Cervical Squamous Intraepithelial Lesions Found on Papanicolaou Smear. Archives of Family medicine Nov-Dec. 1996, Vol 5(10), 576-581.
12. Lonky, Neal M.MD. the clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral Cytologic results. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1999 ,Vol. 181(3) ; 560-566.
13. Cartier Rene: Colposcopia Práctica. Ed Seriba. 1986.
14. Dolan Tz; Boyce J; et al : Cytology, colposcopy and direct biopsy: What are the limitations?. Gynecol Oncol. 5, 3:314. 1997

15. Mendez VJ; Gonzalez SJ; et al : Tratamiento de la infección cervical por el virus del papiloma humano con ácido tricoloacético. Ginecología y Obstetricia de México. 61: 48-51. 1993.
16. Clinicas de Ginecología y Obstetricia: Colposcopia Interamericana. 1995.
17. Clinicas de Ginecología y Obstetricia: Diagnóstico y tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Vol. 3 554. 624. 1995.
18. Hopman EH; Kenemans P; et al: Positive predictive rate of colposcopy examination of the cervix uteri: An over review of literature. Obstetrics and Gynecol Survey. 52 (2) 97: 106. 1998.
19. Galloway, Denise a; Is vaccination against human papillomavirus a poaability? The Lancet Volumen 351 (3S) Supplement , June 1998 pp22SIII-24SIII.
20. Stoler, Mark H. MD; A brief synopsis of role of human papillomaviruses in cervical carnogenesis. American Journal of Obstetrics an Gynecology. Volumen 175(49 Supplement October 1996 pp 1091-1098.
21. Lazcano-Ponce-EC; de Ruiz-PA; Lopez carrillo-L; Quality control study on negative gynecological cytology in Mexico. Diagn-Cytopathol. 1994; 10 (1) : 10-4.
22. Koutsky, Laura, PhD; Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection. American Journal of Medicine. Volumen 102 (4S) Supplement, May 5, 1997 pp 3-8.
23. Ferenczy, Alex; Epidemiology and clinical pathophysiology of condylomata acuminata. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Volumen 172(4S) Supplement, Apr 1995, pp 1331-1339.
24. Puranen, Mirja DDS; Yliskoski, Merja MD. Vertical transmosion of human papillomavirus from infected mother to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. American Journal of Obstetrics and Gynecology. Volumen 174(2) February 1996, pp 694-699.
25. Gutman, Laura T; Herman-Giddens. Transmission of Human Genital papillomavirus Disease: Comparison of data From Adults an children. Pediatrics Volumen 91(1) Jan 1993 pp 31-38.
26. Borysiewics,L. K ; Fiander, A; Nimako, A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E 7 proteins are immunotherapy for cervical cancer. The Lancet. Volumen 347(9014), June 1, 1996, pp 1523-1527.