

10 11226



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

UNIDAD ACADÉMICA:
HOSPITAL GENERAL DEL ISSSTE VERACRUZ, VER.

COMPARACIÓN DIAGNOSTICA CON LOS TRES DIFERENTES
MÉTODOS DE DETECCIÓN EN PACIENTES CON NEOPLASIA
INTRAEPITELIAL CERVICAL ASOCIADA CON EL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO EN EL HOSPITAL GENERAL DEL
ISSSTE EN VERACRUZ, VER.



HOSPITAL GENERAL ISSSTE
VERACRUZ
ISSSTE COORDINACION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

TRABAJO DE INVESTIGACION
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:
DRA. REYNA XOCHITL ANDRADE GONZÁLEZ.



ISSSTE

VERACRUZ, VER.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2009



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.

**COMPARACION DIAGNOSTICA CON LOS TRES DIFERENTES METODOS DE
DETECCION EN PACIENTES CON NEOPLASIA INTRAEPITELIAL
CERVICAL ASOCIADA CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL
HOSPITAL GENERAL DEL ISSSTE EN VERACRUZ, VER.**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR**

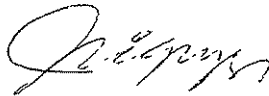
P R E S E N T A

DRA. REYNA XOCHITL ANDRADE GONZALEZ.

A U T O R I Z A C I O N E S

~~DR. MIGUEL ANGEL FERNANDEZ ORTEGA.~~

~~JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR.
FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.~~



~~DR. ARNULFO IRIGOYEN CORIA.~~

~~COORDINACION DE INVESTIGACION.
DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR.
FACULTAD DE MEDICINA U.N.A.M.~~

~~DRA. MARIA DEL ROCIO NORIEGA GARIBAY
COORDINADORA DE DOCENCIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR U.N.A.M.~~

**COMPARACION DIAGNOSTICA CON LOS TRES DIFERENTES METODOS DE
DETECCION EN PACIENTES CON NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL
ASOCIADA CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL HOSPITAL
GENERAL DEL ISSSTE EN VERACRUZ, VER.**

**TRABAJO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
FAMILIAR.**

PRESENTA

DRA REYNA XOCHITL ANDRADE GONZALEZ

AUTORIZACIONES

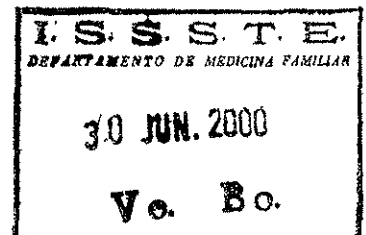
DR JOSE ANDRÉS SANDOVAL ZAYAS
PROFESOR TITULAR Y COASESOR DE TESIS
DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA FAMILIAR
PARA MEDICOS GENERALES DE ISSSTE EN VERACRUZ, VER

DR LUIS ANTONIO AZAMAR MATIAS
ASESOR DE TESIS
ENCARGADO DEL SERVICIO DE COLPOSCOPIA
ISSSTE

DR PEDRO DORANTES BARRIOS
ASESOR DE TESIS
U.N.A.M.
PROFESOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA U N A M

DRA LETICIA ESNAURRIZAR JURADO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE EDUCACION MEDICA
CONTINUA DE MEDICINA FAMILIAR DEL ISSSTE

VERACRUZ, VER. DICIEMBRE DE 1997



**COMPARACION DIAGNOSTICA CON LOS TRES DIFERENTES
METODOS DE DETECCION EN PACIENTES CON NEOPLASIA
INTRAEPITELIAL CERVICAL ASOCIADA CON EL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ISSSTE
EN VERACRUZ, VER.**

INDICE

1.-	MARCO TEORICO (ANTECEDENTES).....	1
2.-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
3.-	JUSTIFICACION	19
4.-	OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECIFICOS	20
5.-	HIPOTESIS.....	20
6.-	METODOLOGIA	21
7.-	RESULTADOS.....	24
	TABLAS	25
	GRAFICAS.....	26
8.-	DISCUSION	29
9.-	CONCLUSIONES.....	31
10.-	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	33
11.-	ANEXOS	36

1.- MARCO TEORICO (ANTECEDENTES).

La infección del aparato genital femenino por el Virus del Papiloma Humano (VPH), se ha convertido en la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos y en Europa (22,52). No se sabe su prevalencia real en mujeres, aunque los datos de los centros de control de enfermedades de Atlanta (12), indican que está en aumento y ya es ubicua. Es más, pruebas recientes indican que hay secuencia de ácido desoxirribonucleico del Virus del Papiloma Humano en el frotis cervical de más del 10 % de mujeres seleccionadas al azar con frotis de papanicolaou y colposcopia normales, lo que preocupa de manera legítima, pues la incidencia real de infecciones genitales por el Virus del Papiloma Humano se ha subestimado de manera notoria (5,22,25)

La infección por el Virus del Papiloma Humano, afecta en la mayor parte de los casos a ambos integrantes de la pareja (2,8,11). Es una infección multifocal, porque además intervienen aspectos demográficos, educacionales y de vida sexual. Se pudo establecer que hay relación entre la presencia del virus y el inicio de la vida sexual, el número de parejas sexuales, la baja escolaridad, el menor ingreso económico, la presencia de cervicitis mucopurulente y ulceraciones, fueron marcadores relacionados con la presencia del virus. (22,25)

El Virus del Papiloma Humano producto de la condilomatosis genital, representa el agente etiológico viral que con más frecuencia se transmite por transmisión sexual, el cual es considerado en la actualidad como uno de los factores que pueden inducir hacia la proliferación maligna y definitivamente, altamente implicado por la patogénesis del cáncer cervical. (5,18,21,24,25)

HISTORIA.

Durante mucho tiempo, se ha considerado que el cáncer cervicouterino tiene un vínculo etiológico con un agente infeccioso de transmisión sexual (5,8,11,17). Desde 1965 hasta 1984, el virus del herpes simple tipo 2 se consideró como el candidato más plausible sobre la base de numerosos estudios seroepidemiológicos que mostraban una prevalencia de anticuerpos en casos de cáncer cervicouterino más alta que en controles (6,17). A principios de la década de los ochenta, el interés en el potencial oncogénico de este virus decayó cuando en algunos estudios se obtuvieron resultados contradictorios, y las técnicas de hibridación permitieron la identificación de varios tipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) en muestras de tumores (20,24). Estas observaciones clínicas fueron rápidamente respaldadas por estudios experimentales que demostraron el poder oncogénico de los tipos 16 y 18 más frecuentemente asociados con el cáncer cervicouterino (5,17,24). La evidencia epidemiológica de una asociación tardó un poco más, porque inicialmente en estudios de casos y controles bien diseñados se usaron métodos poco precisos para la detección del DNA del VPH y otros estudios que usaron métodos válidos de hibridación tenían varias limitaciones de diseño. (5, 20 y 22)

En 1985, el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer en Lyon (17) inició un programa de investigación sobre la etiología del cáncer cervicouterino, que incluyó cuatro estudios de casos y controles realizados simultáneamente en Cali, Colombia (17), y en nueve provincias de España. Los resultados de ese proyecto han contribuido notablemente a esclarecer la naturaleza y la fuerza de la asociación entre el cáncer cervicouterino y el VPH. (17,20)

EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR EL VIRUS DEL PAPILOMA

HUMANO:

Las infecciones por el Virus del Papiloma Humano son ubicuas. Constituyen una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes en Estados Unidos, cuya incidencia anual es de 500,000 a 1 000,000 de casos. Hasta 30 % de mujeres con actividad sexual están infectadas. (4,5,18, 22)

No se trata de una enfermedad cuyo informe sea obligatorio. Los datos epidemiológicos pueden acumularse a partir de muchas fuentes. Algunos informes sugieren aumento de la incidencia de infección por el Virus del Papiloma Humano. Datos del Index médico se derivaron de un análisis de consultorios privados en Estados Unidos, que sugirió que el número de consultas por verrugas genitales aumentó de seis a siete veces entre 1966 y 1984 (18). Las consultas de primera vez al consultorio y al hospital proporcionan un mejor indicador de casos de reciente diagnóstico. El análisis de diagnósticos en la primera consulta también sugirió un aumento de cuatro a cinco veces.

Chuang y Col. (18), comunicaron un aumento de ocho veces en los diagnósticos entre los años 1950 y 1975 a 1978 en Rochester, Minesota. (18) En un estudio, entre 1980 y 1985 en Ohio, se comunicó aumento del diagnóstico de verrugas genitales de 138 % para mujeres blancas y de 225 % para negras.

Puede argüirse que estos datos clínicos no representan una mayor incidencia del Virus del Papiloma Humano, sino que pudieran reflejar en su lugar una mejor detección de las lesiones condilomatosas. Armstrong, por ejemplo, informó de una prevalencia constante de coilocitosis en frotis de papanicolaou de mujeres que acudieron a una clínica australiana, entre 1978 y 1982 (13.4 y 16.1 %, respectivamente)(18). En una revisión de especímenes de biopsia cervical del Memorial Hospital en Dallas, se informó de una prevalencia de VPH en 1972 de 0.7 %, en tanto que en 1982 fue de 34 %. Cuando se estudiaron los especímenes de 1972, la prevalencia de cambios tisulares sugerentes del Virus del Papiloma Humano se encontró en 36.5 %. Casi la mitad de las muestras reclasificadas se interpretaron originalmente como inflamación, y el resto como neoplasia intraepitelial. De acuerdo a estos datos, la prevalencia de infección por Virus del Papiloma Humano no ha cambiado con el tiempo, pero sí ha mejorado su infección clínica. Es probable que el virus haya cambiado, de manera que más infecciones produzcan enfermedad activa. (5, 22)

HISTORIA NATURAL:

Historia natural de la infección por papilomavirus cervical:

INOCULACION:

Durante el coito con un compañero infectado, ocurre inoculación en sitios de traumatismo microscópico. Los viriones de VPH penetran la capa basal y cruzan la membrana celular. Después, el genoma viral se transporta al núcleo de la célula, donde se traduce y transcribe, produciendo así varias proteínas específicas del virus. Las proteínas transformadoras inducen ciertas funciones de la célula huésped, en tanto que las reguladoras controlan la expresión de genes virales. (5,18)

FASE DE INCUBACION.

Inicialmente, el virus existe como un plásmide extracromosómico autorreplicante denominado episoma. Las proteínas especificadas por los genes virales tempranos, producen un brote inicial de replicación episómica, en el que aparecen otros genomas virales que pasan gradualmente a células vecinas. Cada uno de estos plásmides virales episómicos se replica en cada división celular y evita así la dilución de las copias virales con el tiempo. Por tanto, durante un periodo de incubación que varía de seis semanas a ocho meses, se colonizan grandes zonas del epitelio anogenital con una infección de VPH latente “estable”. (5,20).

FASE DE EXPRESION ACTIVA:

Un gran porcentaje de los individuos expuestos se mantiene con infección latente durante un período prolongado. En huéspedes susceptibles, la colonización viral va seguida de la expresión viral activa, que produce alteración pronunciada del crecimiento celular, aparición de efectos citopáticos virales en células en maduración y aumento notorio de la velocidad de replicación viral. El progreso de la replicación viral episómica a la productiva depende de la participación de permisividad celular, el tipo viral, la susceptibilidad del huésped y la actividad de cofactores

Aunque la infección latente por el Virus del Papiloma Humano es un fenómeno difuso esencialmente regional, ocurre expresión activa sólo en sitios particulares. La distribución y extensión de las lesiones resultantes es muy variable, con una amplia variedad de patrones de enfermedad en diferentes pacientes. (5,18)

Morfológicamente, la expresión activa se caracteriza por proliferación epitelial y capilar rápida, que suele durar de tres a seis meses. La proliferación epitelial produce acantosis, hiperchromasia y aumento de la actividad mitótica. Con el crecimiento vascular extenso, se observan proyecciones del estoma a simple vista, en forma de papilomas exofíticos. Por el contrario, si el crecimiento vascular es insuficiente para producir el papiloma, la lesión continúa siendo subclínica. Desde el punto de vista colposcópico, las infecciones subclínicas por papilomavirus contienen cambios de blanqueo por ácido acético y patrones vasculares similares a los que se encuentran en los condilomas exofíticos.(5,7,18,19)

Las infecciones exofíticas y subclínicas por el Virus del Papiloma Humano difieren sólo a nivel microscópico. Histológicamente parecen iguales, y hay datos de que ambas variantes pueden ser parte de un proceso que lleva a la Neoplasia Intraepitelial Cervical. (5,19)

FASE DE CONTENCIÓN DEL HUÉSPED:

Casi tres meses después de la aparición de cualquier lesión clínica o subclínica, ocurre respuesta inmunitaria del huésped. Los individuos con función alterada de linfocitos T no tienen esta etapa de contención, lo que sugiere que la inmunidad celular tiene una participación importante en la defensa contra infecciones por el Virus del Papiloma Humano. Sin embargo, la respuesta de anticuerpos observada en ocasiones en pacientes con regresión de verrugas, indica que los linfocitos B también pueden influir (4,5,18)

CONDILOMAS EXTERNOS:

Durante esta etapa de contención, los condilomas externos sufren regresión espontánea en casi 20 % de los individuos afectados. En otro 60 %, la destrucción localizada o de sólo los condilomas vulvares obvios llevan a la remisión clínica duradera. En el 20 % restante, las infecciones por el Virus del Papiloma Humano entran en la fase de contención y se mantienen refractarias a los tratamientos de consultorio estándar. El control de estas lesiones requiere una cirugía con láser más extensa, e incluso esquemas coadyuvantes con antivirales. (5,19)

INFECCIONES CERVICALES POR PAPILOMA VIRUS HUMANO:

Las mujeres con antecedente de atipia coilocitótica en el frotis cervical tienen mayor riesgo de Neoplasia Intraepitelial Cervical III y cáncer invasor (19,22)

Casi 33 % de las lesiones de grados menores evolucionan hacia NIC III, 33 % remiten y 33 % se mantienen sin cambios durante años. En un periodo de 12 meses, Evans y M. demostraron progresos a NIC II-III en 16 % de las infecciones por papilomavirus cervicales hasta carcinoma microinvasor. El potencial progresivo de la atipia cervical leve también fue demostrado por Campion y Cols., quienes vigilaron mujeres con datos citológicos y colposcópicos de atipia cervical leve. Cerca de 26 % evolucionaron a NIC III demostrando histológicamente en un periodo de dos años. Es más, la tasa de regresión espontánea era muy baja (11 %) y aquellas mujeres con involución se mantuvieron en alto riesgo de recidivas futuras de su enfermedad cervical. es importante que 85 % de las que tuvieron progreso tenían frotis cervicales con pruebas positivas de VPH 16 mediante hibridación con filtro en el momento de ingreso al estudio. (5, 20, 22).

FASE TARDIA:

Después de casi nueve meses, las pacientes se dividen en dos grupos: las que continúan con remisión clínica sostenida y las que recaen hacia la expresión activa persistente de la enfermedad. Aunque las mujeres del primer grupo ya no desarrollan nuevos condilomas, puede persistir una infección latente por VPH en el epitelio anogenital. Tales pacientes "curadas" pueden incluso mantenerse contagiosas para otros compañeros sexuales.

Por el contrario, el segundo grupo de pacientes (que se mantienen en la expresión activa de la enfermedad o que “recaen” después de un intervalo sin lesiones) representan el subgrupo que con mayor probabilidad tendrá una neoplasia. (19)

PATOGENIA DE LA INFECCION POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO:

Se cree que la infección ocurre por la inoculación en la capa de células basales a través del epitelio traumatizado. La horquilla y los labios adyacentes son sitios frecuentes de traumatismo por coito. Además, son los lugares más usuales de lesiones condilomatosas. En varones, los sitios iniciales más frecuentes de lesiones genitales son el frenillo, el surco de la corona y la cara interna del prepucio. (5,11)

Después de la infección, el genoma de VPH se estabiliza como provirus latente en células epiteliales durante períodos diversos. Esta fase de incubación suele durar de seis semanas a ocho meses, pero podría persistir muchos años o de por vida, en algunos pacientes. (5)

La fase activa de la infección dura de tres a seis meses, y se caracteriza por crecimiento epitelial y capilar rápidos, que originan el condiloma.

Casi tres meses después de la producción de las lesiones, la reacción inmunológica del huésped, mediada por células suele producir regresión espontánea de los condilomas en casi 20 % de las infecciones latentes o activas, el DNA del Virus del Papiloma Humano per-

siste en queratinocitos en forma de plásmides nucleares autorreplicantes. Conforme se diferencian y maduran las células basales, el número de copias virales en las células aumenta y se forman viriones infecciosos. (5)

Algunos tipos virales genitales 16, 18, 31, 33 y 35, pueden inducir cambios similares premalignos o malignos, en tanto que otros se vinculan muy a menudo como condiloma benigno. (5,22)

Los tipos VPH oncogénicos tienen tendencia a transformarse de monoméricos a variantes multiméricas. Cuando el DNA viral se incorpora en el genoma humano, puede iniciarse la evolución hacia una displasia, que se activa cuando el contenido de DNA diploide aumenta a poliploide y, por último, se transforma en aneuploide (20, 22)

TRANSMISION:

Los Virus del Papiloma Humano son causa natural de papilomas típicos (verrugas vulgares, verrugas plantares, papilomas laríngeos, condiloma acuminado), pero también de lesiones planas atípicas en piel y mucosas (como neoplasia intraepitelial cervical, papulosis bowenoide, e hiperplasia epitelial focal). Se ha demostrado la participación causal de los papilomavirus en el desarrollo de tales lesiones, por las siguientes observaciones:

1.- La inoculación de extractos acelulares obtenidos de papilomas en estudios epidemiológicos.

2.- Puede demostrarse la naturaleza infecciosa de los papilomas en estudios epidemiológicos.

3.- En tejido epitelial humano infectado in vitro con partículas virales VPH II y posteriormente injertado a ratones, desarrolla las alteraciones morfológicas características que se encuentran también en las lesiones relacionadas con VPH in vivo (coilocitosis y crecimiento papilar). Pueden aislarse partículas virales infecciosas de tales lesiones. (5, 20)

4.- Los queratinocitos de la piel de la frente humana, que normalmente sobreviven sólo unos cuantos ciclos en cultivo, adquieren un tiempo de vida prolongado (tal vez indefinido) después de la infección con DNA de VPH 16 obtenido por clonación. No obstante las líneas celulares resultantes no pueden expresar un fenotipo totalmente formado, es decir producción de tumores in vivo. (5,20)

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Características clínicas de la enfermedad cervical preinvasiva relacionada con papilomavirus humano:

Condilomas exofíticos: En 1921, Wharton describió al condiloma acuminado cervical como uno de los trastornos ginecológicos más raros, observación afirmada en 1948 cuando Suran y M. añadieron un caso a los 15 únicos recopilados de las publicaciones médicas. Aunque ahora se encuentran con mayor frecuencia papilomas cervicales, es claro aún que sólo una minoría de las infecciones por VPH producen condiloma exofítico (5). Los papilomas cervicales exofíticos suelen ser causados por infección con VPH de tipos 6 y 11. Tales condilomas pueden afectar la zona de transición cervical o el epitelio plano original y -

con frecuencia se encontrarán lesiones concomitantes de morfología similar en vagina y vulva. Los papilomas individuales pueden ser pequeños o grandes, únicos o múltiples, diseminados o confluentes. (5)

Los condilomas clásicos pueden identificarse a simple vista, tienen un color rosado o blanco (dependiendo del grosor del epitelio) (5). Con el colposcopio, casi todos los papilomas exofíticos se observan como agregado de papilas pequeñas, cada uno con un asa vascular bajo el epitelio superficial translúcido. La aplicación de ácido acético produce blanqueo y endurecimiento de las papilas individuales, que mejoran mucho su aspecto. En otros casos se presentan como placas planas o micropapilares de leucoplasia (que indican superficie querotótica detectable antes de humedecerla en vinagre). (5)

Casi todos los condilomas clásicos pueden considerarse benignos de manera confiable. Sin embargo, algunas lesiones son suficientemente no características como para despertar sospecha de cáncer. (5)

LESIONES DE GRADO BAJO SIN EVIDENCIA CLINICA:

Aunque los condilomas cervicales son relativamente raros, la infección clínica por VPH es sorprendentemente frecuente. En el pasado, las infecciones cervicales por VPH eran inadvertidas porque son invisibles a simple vista. En aquel tiempo, se creía que las infecciones por VPH producían sólo papilomas que afectaban vagina, vulva y ano. Incluso cuando se observaba infección subclínica por VPH durante colposcopia, se consideraban erróneamente a estos cambios variaciones fisiológicas o displasia leve. Sin embargo, el

interés clínico nació a mediados de los años setenta, cuando se reconoció que la infección por VPH era causa de muchos frotis de Papanicolaou anormales. (5,19)

METODOS DE DETECCION:

A menudo se hace el diagnóstico clínico del condiloma, sin ayuda del colposcopio o de datos de laboratorio. Las lesiones genitales suelen manifestarse como crecimientos friables verrucosos blancos o rosados blandos. También pueden ser planos o papulares. La neoplasia intraepitelial y el carcinoma invasor pueden tener el mismo aspecto macroscópico. En un estudio de 245 mujeres enviadas a los autores para tratamiento de condiloma vulvar, en un periodo de cuatro años se diagnosticaron 18 con neoplasia intraepitelial vulvar grado 3 y cuatro con carcinoma invasor. Es imposible diferenciar clínicamente entre lesiones benignas y malignas. Los autores consideran prudente tomar biopsia de las lesiones antes del tratamiento. (5, 22)

Muchos casos de infección por VPH son subclínicos y pueden diagnosticarse por frotis de papanicolaou, biopsia dirigida por colposcopia o mediante sondas de DNA. El frotis citológico y estudio histopatológico ciego detectan sólo de 10 a 30 % de casos. La colposcopia permite, mediante biopsia dirigida (una técnica más sensible), la identificación hasta de 70 % de los casos subclínicos. (5, 22)

Mediante colposcopia, las lesiones subclínicas se caracterizan por su aspecto acetoblanco o blanco lustroso, con borde irregular, con márgenes angulares desgarrados. Las lesiones satélite son frecuentes. También puede haber lesiones papilares microscópicas en vagina o vulva. (5,22,25)

Los métodos más modernos que utilizan tecnología de DNA recombinante son más sensibles y específicos. Estas técnicas de hibridación identifican secuencias de DNA de VPH o RNA de VPH; son caras y difíciles de realizar. (5, 20, 22 y 25)

Actualmente en México no es posible a nivel general la técnica de hibridación de ácidos nucleicos que permite identificar con precisión el tipo de genoma del VPH de que se trata, debido a su poca disponibilidad y alto costo, por lo que hay que manejarlos igual que la NIC, hasta que se aclare su pronóstico. Debemos hacer uso de los recursos con los que contamos para llevar a la paciente a una detección oportuna del papiloma, aplicando un tratamiento oportuno, eficaz y de bajo costo que nos permita implantarlo como rutina en las clínicas de detección oportuna de cáncer. (5,20, 22 y 25)

Se puede clasificar el muestreo de detección para Neoplasia Intraepitelial cervical asociada con el virus de papiloma humano, en tres categorías grandes:

1.- CITOLOGIA EXFOLIATIVA

Volúmenes de laminillas que se manejan en los servicios de patología a nivel institucional, sobre todo refiriéndonos a las clínicas de medicina preventiva. Se manejan técnicas citológicas y no se puede esperar que nos reporten todos aquellos cambios que leemos en relación a los coilocitos, menos aún si algunos de estos cambios se asemejan a los producidos por algunas circunstancias inflamatorias del cuello uterino y que fácilmente puede pasar como proceso inflamatorio a los ojos de un citólogo inexperto y, por lo tanto, así reportarlo. Llama la atención, la frecuencia con que se nos reporta la presencia de proceso

inflamatorio Negativo II. Este dato y algunos otros, nos permiten dirigir un poco más nuestra "búsqueda" de "algo más" y no conformarnos con el ya mencionado reporte de: Proceso Inflamatorio Inespecífico Negativo II, como normal. Dependerá también el grado de proceso inflamatorio que se reporta, donde se maneja una escala de: leve, moderado y severo. (26)

Se reciben reportes de citologías en que nos menciona la presencia de coilocitos como tal o algunas de sus características como datos aislados por lo que recordaremos en estas líneas dichas características: el coilocito (del griego koilos - espacio o hueco) que quiere decir célula con halo, es patognomónico de una infección por virus del papiloma humano. Se trata de una célula plana de tipo intermedio con una gran cavidad que circunda un núcleo atípico, con la presencia de dos o más núcleos hiperpicnóticos con cromatina poco definida. La disqueratosis suele ser concomitante a la coilocitosis. Se caracteriza por presentar células superficiales pequeñas, que forman cúmulos tridimensionales que corresponden a queratinización prematura. Sus núcleos se observan opacos, hipercrómicos e irregulares y su citoplasma es eosinofílico y son asimismo altamente específicos del VPH. (5,24,25)

2.- COLPOSCOPIA.

Tradicionalmente en México, el estudio del cuello uterino se ha basado en la observación microscópica (citología o estudio histopatológico) pero existe una enorme laguna entre la observación macroscópica y la observación microscópica. Esta laguna puede ser superada por la colposcopia, método clínico que nos permite discernir entre lo normal y la patología de cérvix, como un método relativamente fácil. Un médico con experiencia logra

llevarlo a cabo en varios minutos, sin ser doloroso. (5,16,19,22,25 y 26)

El colposcopio fue introducido en 1925 por Heisselman (26), se trata de un microscopio binocular que se utiliza para visualización directa del cérvix con aumentos de 6-40 X. Cuenta con iluminación, filtros especiales que permiten visualizar el introito vaginal, las paredes vaginales y el cérvix adecuadamente.

Ha demostrado ser una herramienta excelente sobre todo en la detección del VPH, así como en otro tipo de lesiones tisulares: como la Neoplasia intraepitelial cervical (NIC), cambios en la morfología vascular: puntilleo, mosaico, vasos atípicos, etc. que no es posible visualizar a simple vista. De esta manera seleccionan las áreas específicas para la toma de biopsia dirigida, disminuyendo de esta forma los falsos negativos y la necesidad de procedimientos con mayor morbilidad como lo es la conización cervical. (5,22)

El recurrir al colposcopista nos brinda una mayor seguridad y nos envía un reporte que certifica el grado de lesión y sus características para que el tratamiento sea específico y de acuerdo a la lesión de cada paciente. (5,22,25,26)

El manejo disciplinario de estos padecimientos nos permite ser más certeros en el diagnóstico y completar unos hallazgos con otros. Así se han hecho estudios comparativos entre algunos de los métodos de detección Citología vs Colposcopia en pacientes que se saben de antemano VPH positivos, encontrándose con resultados verdaderamente interesantes con una detección para citología del 15 % y para colposcopia del 70 %, lo que nos permite ubicar a la citología como un procedimiento altamente específico pero poco sensible. (5,22,24,25)

3.- ESTUDIO HISTOPATOLOGICO

(mediante toma de biopsia)

El estudio histopatológico como método se basa en el efecto citopático del virus sobre el epitelio escamocolumnar y cilíndrico. Por tanto, un diagnóstico citológico de infección por VPH debe confirmarse mediante biopsia bajo observación colposcópica, antes de iniciar un tratamiento. (5,22,25)

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital General del ISSSTE en Veracruz, Ver, en el área de Medicina Preventiva, uno de los problemas más frecuentes a los que se enfrenta el médico familiar en la consulta externa, es la detección oportuna del cancer cervicouterino, Es conveniente conocer cuáles son los cambios encontrados en los diferentes métodos utilizados en la detección de alteraciones cervicales, de modo que nos permitan realizar una evaluación correcta de las lesiones encontradas en los tres diferentes métodos y comparar los resultados obtenidos para lograr un diagnóstico adecuado y certero

¿QUE TIPO DE ALTERACIONES SE IDENTIFICAN EN LOS TRES DIFERENTES METODOS EVALUATORIOS UTILIZADOS EN LA DETECCION DE LA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL ASOCIADA CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ISSSTE VERACRUZ, VER.?

3.- JUSTIFICACION.

El médico familiar a nivel de consulta externa, es el primero en promover la toma del PAP CU en las pacientes que acuden a consulta, así como verificar el resultado de los mismos. En el caso que reporten alteraciones a la citología, se continúa con el estudio del cérvix por medio de la colposcopia y toma de biopsia dirigida para confirmar diagnóstico. Es importante para el médico familiar conocer el resultado de los tres estudios diagnósticos, para saber los cambios observados en cada uno, ya que dependiendo de los resultados será la conducta que se tomará para el tratamiento más adecuado.

La displasia cervicouterina es una patología que se ha asociado su evolución en un cérvix normal a displasia leve, moderada o grave, con la presencia del virus del papiloma humano.

Considerando que esta displasia evolucionará a un cáncer cervical, es necesario detectar y describir oportunamente la presencia de este virus en las pacientes y ofrecerle el tratamiento adecuado y oportuno.

4.- OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Comparar los resultados obtenidos por medio de los métodos de detección tales como la citología, colposcopia e histopatología en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical asociada al Virus del Papiloma Humano.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1.- Identificar las lesiones que se presentan en el diagnóstico reportado por el estudio de citología cervical.
- 2.- Identificar las lesiones que se presentan en el diagnóstico reportado por el estudio de colposcopia.
- 3.- Identificar las lesiones que se presentan en el diagnóstico reportado por el estudio histopatológico.

5.- HIPOTESIS

Este trabajo no requirió hipótesis.

4.- OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Comparar los resultados obtenidos por medio de los métodos de detección tales como la citología, colposcopia e histopatología en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical asociada al Virus del Papiloma Humano.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1.- Identificar las lesiones que se presentan en el diagnóstico reportado por el estudio de citología cervical.
- 2.- Identificar las lesiones que se presentan en el diagnóstico reportado por el estudio de colposcopia.
- 3.- Identificar las lesiones que se presentan en el diagnóstico reportado por el estudio histopatológico.

5.- HIPOTESIS

Este trabajo no requirió hipótesis.

6.- METODOLOGIA

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, clínico, transversal, abierto

En una población de pacientes femenino derechohabientes del Hospital General ISSSTE Veracruz, en un período comprendido de Marzo de 1993 a Marzo de 1994

El tamaño de la muestra fue el número de pacientes que acudieron al Servicio de Deteccion Oportuna del Cáncer Cervicouterino, en el período comprendido de Marzo de 1993 a Marzo de 1994

Se incluyeron:

Pacientes Femeninos con virus del papiloma humano, presentes en cérvix

Pacientes con citología anormal y derechohabientes que continuaron los estudios colposcópicos e histopatológicos

Se excluyeron:

Pacientes no derechohabientes.

Pacientes con citología anormal sin presencia del Virus del Papiloma Humano.

Se eliminaron:

Los pacientes que no tuvieron seguimiento o control de la enfermedad

METODO:

Una vez captada la paciente con un resultado de papanicolaou de displasia más el virus del papiloma humano, se procedió a estudiarlo por medio de los 3 métodos diagnósticos, se envió al departamento de colposcopia, donde se le explicaron los procedimientos a los cuales se iba a someter. Se procedió a la exploración y toma de muestras. Encontrándose en posición ginecológica cómoda, se colocó cuidadosamente un espejo vaginal amplio y se inició primeramente con la toma de muestra para el estudio citológico por medio del citobrush, que es rotado sobre la zona escamo-columnar del cérvix. Esta toma se colocó sobre una lamnilla y se fijó con citospray.

Se continuó con el estudio colposcópico, efectuándose limpieza y extracción de secreciones con solución salina del epitelio en estudio y aplicando una torunda empapada en ácido acético al 3 % que permaneció en contacto con el epitelio de 3 a 5 minutos, inmediatamente se procedió a observar el área en estudio, y en el caso de que la coloración vire hacia un tono coral en el epitelio cervical plano, sugiera la presencia de una lesión viral originada por papiloma. En caso de que la respuesta acetoblanca se torne opaca, esto nos sugerirá un diagnóstico colposcópico de displasia.

Enseguida se continuó el estudio, aplicando una torunda bien impregnada de solución yodada de lugol, sobre el epitelio estudiado y se observó colposcópicamente que las zonas previamente valoradas como sospechosas se tornaron a un tono marrón. A diferencia del resto del epitelio normal que tomó un tono oscuro. Se continuó con la toma de biopsia, procurando que ésta fuera suficiente y a nivel del borde de transición, entre el tejido normal y

el sospechoso, muestra que se colocó sobre el papel secante y se mantuvo en un frasco con solución de formol previamente identificado para cada paciente, y se envió para la realización del estudio histopatológico

Ya realizados los tres estudios diagnósticos de primera vez, se citó a las pacientes para recabar resultados.

El material utilizado fueron los expedientes clínicos, donde se encontraba la descripción de las alteraciones identificadas por los tres diferentes métodos de detección utilizados para la neoplasia intraepitelial asociada al Virus del Papiloma Humano en cérvix

Con los resultados obtenidos se elaboraron cuadros y gráficas

Por medio del Departamento de Medicina Preventiva, se lleva a cabo el programa de detección oportuna del cáncer cervicouterino, por lo que de manera rutinaria se les toman a los pacientes citologías cervicovaginales, y en caso de anomalía se continúa su estudio mediante colposcopia

Por ser un estudio de tipo descriptivo, y no experimental no se requirió de la autorización de las pacientes, por lo que no se consideró el aspecto ético.

7.- RESULTADOS.

DESCRIPCION DE LOS RESULTADOS

Durante 12 meses (Marzo de 1993 a Marzo de 1994), se estudió la muestra de trabajo constituida por 65 mujeres, las que presentaron algún tipo de displasia cervicouterina asociada al virus del papiloma humano, las cuales se seleccionaron de las 3,000 que asistieron al programa de vigilancia del cáncer cervicouterino. A las 65 pacientes se les practicó el estudio citológico, colposcópico y el histopatológico.

Por el estudio citológico se reportaron 15 pacientes con Cervicitis crónica, que representan un 23.07 %, otras 19 pacientes con infección por el virus del papiloma humano (VPH), que da un 29.23 %, tenemos 21 casos con neoplasia intraepitelial cervical grado I (NIC I) asociada al virus del papiloma humano (32.30 %), fueron encontrados 5 casos con neoplasia intraepitelial cervical grado II asociado al virus del papiloma humano (7.69 %) y por último 5 casos con neoplasia intraepitelial cervical grado III asociada al virus del papiloma humano (7.69 %).

Mediante el estudio colposcópico se reportan 10 casos de Cervicitis crónica, que representa el 15.38 %, tenemos 10 casos de infección por el virus del papiloma humano (15.38 %), así como 31 casos con neoplasia intraepitelial cervical grado I asociada al virus del papiloma humano (47.69 %), tenemos 11 casos de neoplasia intraepitelial cervical grado II asociada al virus del papiloma humano (16.92 %) y los últimos 3 casos con neoplasia intraepitelial cervical grado III asociada al virus del papiloma humano que representa el 4.61 %.

Por último tenemos el reporte del estudio histopatológico, donde se han encontrado 10 casos de Cervicitis Crónica (15.38 %), otros 14 casos con infección por el virus del papiloma humano (21.53 %), tenemos 25 casos con neoplasia intraepitelial cervical grado I asociada al virus del papiloma humano (38.46 %), también encontramos otros 7 casos de neoplasia intraepitelial grado II asociada al virus del papiloma humano (10.76 %) y finalmente 9 casos con neoplasia intraepitelial cervical grado III asociada al virus del papiloma humano, lo que representa el 13.84 %.

RESULTADOS

TABLA No. 1

REPORTE HISTOPATOLOGICO		
Cervicitis crónica	10 casos	(15.38 %)
Infeción por VPH	14 casos	(21.53 %)
NIC I más VPH	25 casos	(38.46 %)
NIC II más VPH	7 casos	(10.76 %)
NIC III más VPH	9 casos	(13.84 %)

TABLA No. 2

REPORTE COLPOSCOPICO		
Cervicitis crónica	10 casos	(15.38 %)
Infeción por VPH	10 casos	(15.38 %)
NIC I más VPH	31 casos	(47.69 %)
NIC II más VPH	11 casos	(16.92 %)
NIC III más VPH	3 casos	(4.61 %)

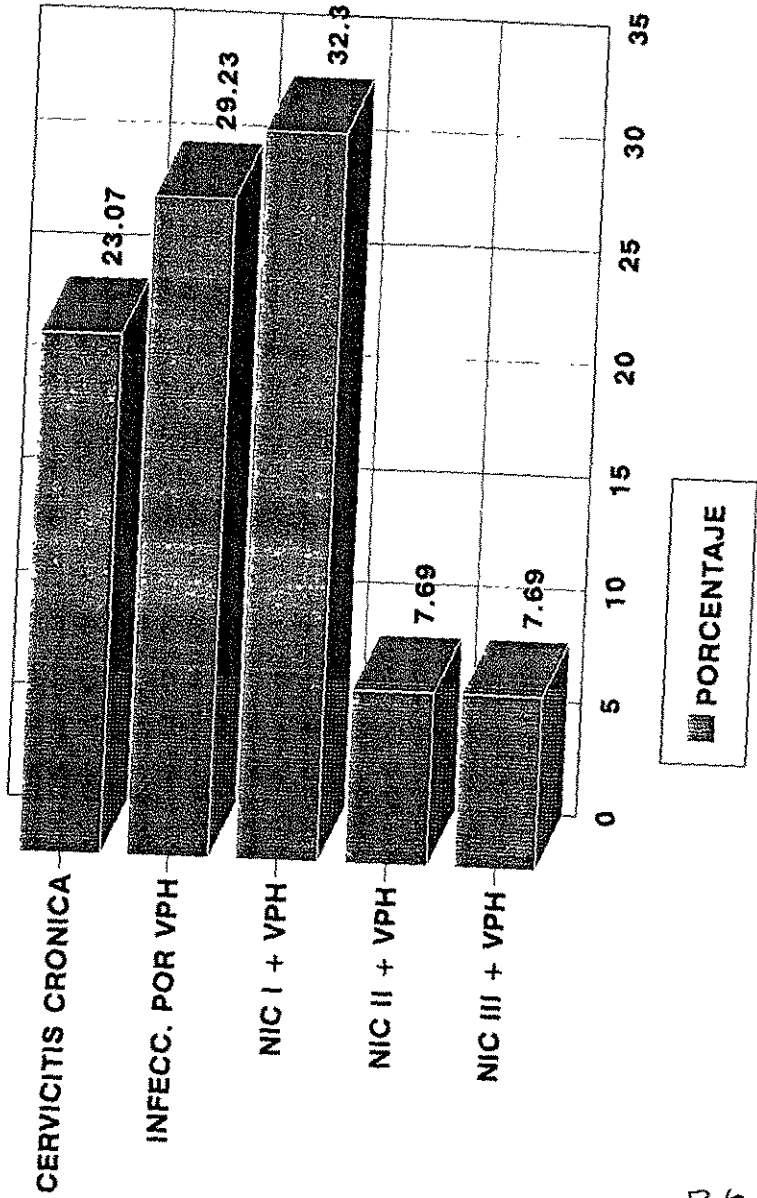
TABLA No. 3

REPORTE CITOLOGICO		
Cervicitis crónica	15 casos	(23.07 %)
Infeción por VPH	19 casos	(29.23 %)
NIC I más VPH	21 casos	(32.30 %)
NIC II más VPH	5 casos	(7.69 %)
NIC III más VPH	5 casos	(7.69 %)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA No. 1

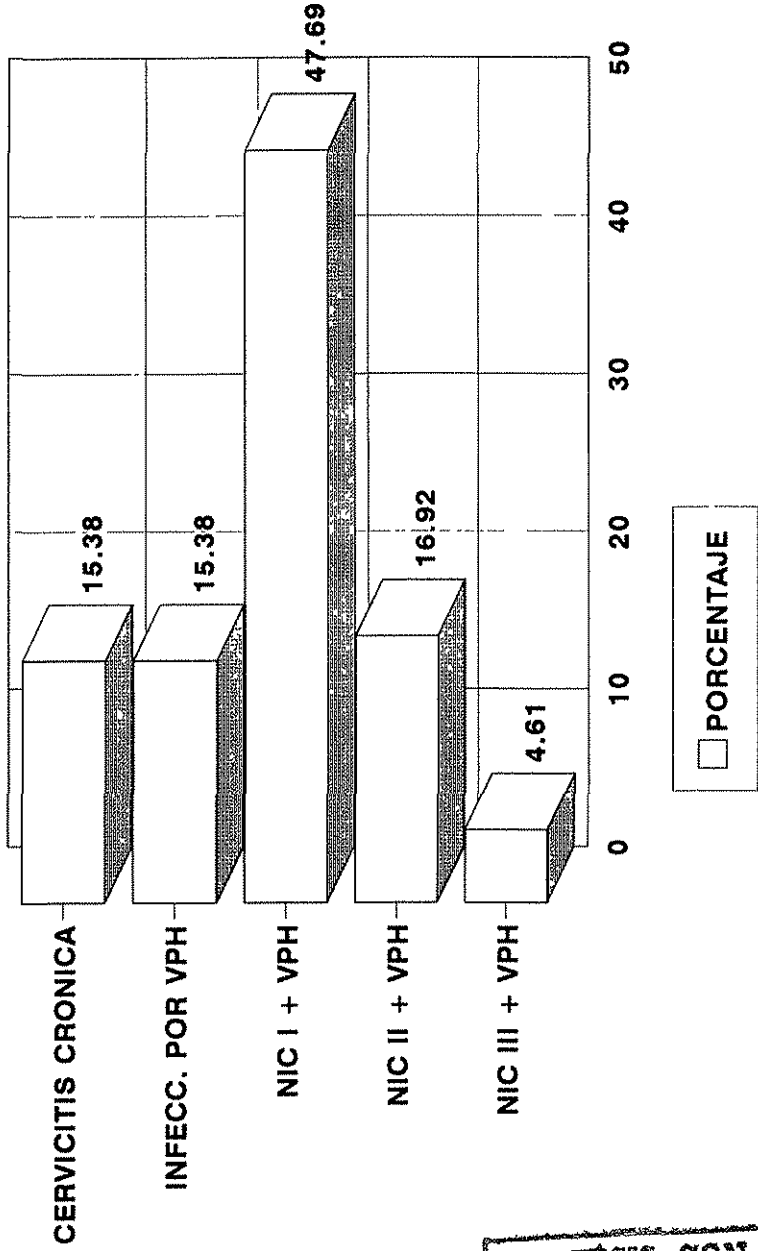
CITOLOGIA



TOTAL DE PACIENTES: 65

26
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

COLPOSCOPIA

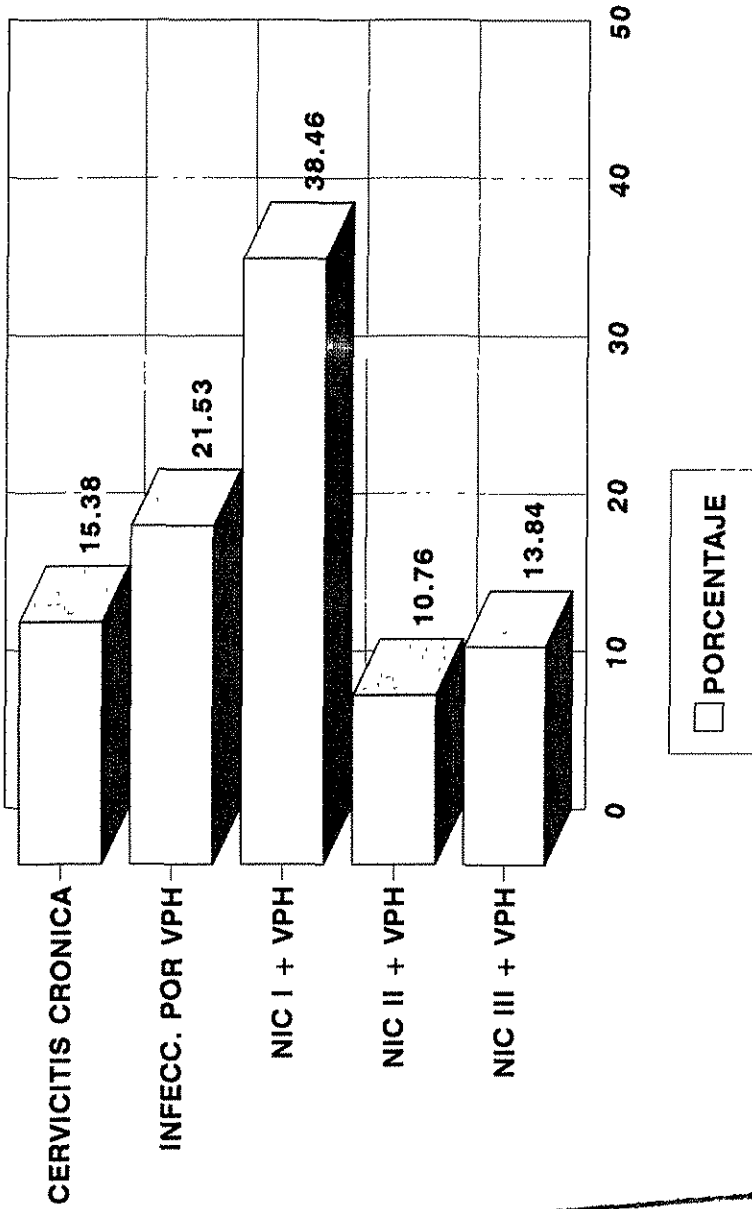


TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

27

TOTAL DE PACIENTES: 65

HISTOPATOLOGIA



TOTAL DE PACIENTES: 65

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

28

8.- DISCUSION.

En el presente estudio, un hallazgo importante fue la alta incidencia de alteraciones por infección por el Virus del Papiloma Humano, reportada tanto en la citología como en el estudio histopatológico (Gráficas 1, 2 y 3) Esto concuerda con la aseveración, que es la infección sexual más frecuente y también la más comunmente diagnosticada (2)

Podemos observar que el epitelio acetoblanco fue el hallazgo colposcópico más frecuente, este tipo de hallazgo se observa predominantemente en lesiones de bajo grado (NIC I o infección por VPH) por lo que observamos un mayor número de casos reportados con este tipo de lesión (31 casos, 47.69 %) (Tabla No 2, Gráfica No 2) (25) Lo que concuerda que las lesiones acetoblanco tienen un porcentaje de falsos positivos de un 33 %, por lo que tiene una alta sensibilidad, pero baja especificidad (16,24,25,26)

No toda neoplasia intraepitelial cervical presenta detección colposcópica, a pesar de la relación visual con el grado de la lesión y el riesgo de progresión existente. (16,25). Por eso observamos nueve reportes histopatológicos como NIC III más VPH y sólo tres reportes colposcópicos como NIC III más VPH, o sea que, específicamente las lesiones notorias de menor grado suelen ser sobreinterpretadas, en tanto que el blanqueo sutil con ácido acético de focos recientes de NIC II-III fácilmente pasa inadvertido. (Tablas 1 y 2) (19)

Cabe mencionar el hecho de que la infección por Virus de Papiloma Humano es capaz por sí sola de causar cambios similares a la displasia, principalmente de tipo NIC I (24) Posiblemente es por ello que en el estudio se obtuvo un informe de citologías cataloga -

das como NIC I, el cual no se comprobó en el informe histopatológico, y en cambio, se encontró un alto porcentaje de datos de infección por el Virus del Papiloma Humano (9,24)

La comparación de los tres diferentes métodos evaluativos son afines entre sí globalmente (3) Y buscando las posibles causas de discrepancias encontradas pueden deberse a errores inherentes a la técnica misma, en donde ciertas lesiones no presentan patrones específicos suficientes para realizar una identificación colposcópica de la lesión. En el presente estudio se pudo observar que en dos reportes colposcópicos que no fueron afines con la histopatología, las había realizado diferente médico del de las demás, por lo que otra causa puede deberse a errores en la experiencia del colposcopista o del patólogo al momento de interpretar una lesión.

Dado que las zonas más prominentes de cambio colposcópico no necesariamente coinciden con las zonas de mayor anomalía histológica, los colposcopistas menos experimentados siempre están en riesgo de no elegir los sitios más anormales para biopsia (19)

9.- CONCLUSIONES.

- 1 - Los resultados de los tres diferentes métodos evaluatorios comparados son afines entre sí.
- 2.- La neoplasia intraepitelial cervical asociada al Virus del Papiloma Humano fue el diagnóstico que con mayor frecuencia se presentó
- 3 - La neoplasia intraepitelial cervical severa o grado III asociada al VPH fue el diagnóstico que con menor frecuencia se presentó
- 4 - La displasia intraepitelial cervical en general asociada al Virus del Papiloma Humano predominó sobre lesiones de tipo benigno.
- 5 - Se encontró una alta incidencia de infección por Virus del Papiloma Humano en la muestra de estudio.
- 6 - El estudio colposcópico representa un paso fundamental en la evaluación de toda paciente con un reporte de citología anormal ya que provee información acerca del tipo de lesión, localización, extensión de la misma y para precisar el lugar de la toma de la biopsia.
- 7 - Recordar que la colposcopia es otro método evaluatorio y no un método diagnóstico por sí sólo
- 8.- La experiencia del colposcopista es determinante en el diagnóstico reportado.
- 9 - Para el diagnóstico de Neoplasia Intraepitelial Cervical más el Virus del Papiloma Humano, los métodos de Colposcopia, Citología y Biopsia de cérvix, tienen una alta sensibilidad, siendo métodos efectivos
- 10.-Concientizar a la población femenina, a la realización de citologías semestrales o anuales
- 11 - Realizar pláticas a la comunidad sobre el cáncer cervicouterino
- 12 - La frecuencia por Virus del Papiloma Humano es mayor que la de otros virus. Es urgente diseñar programas y campañas de prevención con más impacto en la educación sexual

El presente trabajo es un esfuerzo a introducirme en el campo de la investigación, realmente sin experiencia en éste.

Sin embargo, es muy grato para mí poder ofrecer esta investigación que habla sobre un tema que cada día lo vemos más frecuentemente en la consulta de medicina familiar, como es la presencia del Virus del Papiloma Humano en los resultados de papanicolaou cervicouterinos.

Creo que este trabajo se puede mejorar, seleccionando más cuidadosamente la literatura consultada, buscando cada día lo más reciente y realizando una discusión más detallada.

10.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Best John W. "Cómo investigar en la educación" Novena Edición. Ediciones Morata.
p. 91
- 2.- Bruce Pastner, Md y Col. "Infecciones genitales por Virus del Papiloma Humano durante el embarazo" Clínicas obstétricas y ginecológicas de Norteamérica. 1990 Vol. 2 p. 253.
- 3.- Briseño H. H. Y Col. "Correlación citológica, colposcópica e histopatológica en pacientes con papanicolaou anormal" Ginecología y Obstetricia de México, Vol. 64 Suplemento 1, 1996 p. 74-79
- 4.- Caitriona Barry W. Y Col. "Histopatología del cáncer cervicouterino" Clínicas obstétricas y ginecológicas, Vol. 2, 1995 Edit. Interamericana; 625-632
- 5.- De Palo Giuseppe y Col. "Colposcopia y patología del tracto genital inferior" Segunda edición, Edit. Médico Panamericano 1996; 135-150
- 6.- Echaniz A.G. y Col. "Presencia del Virus Herpes Simple-2 (HSV-2) en mujeres que asistieron a una clínica de control de cáncer cervicouterino" Ginec. Y Obst. De Mex. 1992, 60; 280-285
- 7.- Edward J. Wilkinsin, Md. Y Col. "Frotis de papanicolaou y detección de neoplasia cervicouterina" Clínicas Obst. Y Ginec. De Norteamérica Vol. 2, 1990, p 79
- 8.- González, D.JL y Col. "Resultados del tratamiento del condiloma en el varón y el efecto en la pareja con neoplasia intraepitelial cervical (NIC)" Ginec. Y Obst. De Mex. 1992; 60: 311-314

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 9.- González S. JL y Col. "El índice colposcópico combinado (ICC) como método diagnóstico en la infección por papilomavirus humano y la neoplasia intraepitelial cervical" Ginec. Y Obst. De Mex. 1993; 61: 72-75
- 10.- Gopalkrishna V. Francis A. Sharma JK y Col. "Papiloma Virus DNA in urine of women with preneoplastic and neoplastic cervical lesions" The lancet vol. 340: Dec. 5, 1992, p. 1417
- 11.- Hans-Brebs, Md y Col. "Infecciones genitales por papiloma virus humanos en varones" Clínicas obstétricas de Norteamérica, Vol. 2, 1990. Pag. 173
- 12.- Koutsky Laura A., Ph D y Col. " A comort study of the risk of cervical intraepitelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papilomavirus infection", The New England Journal of Medicine Oct. 29, 1992 pags. 1272
- 13.- Luts Gissmann, PhD Deutsches y Col. "Relación del Papiloma Virus Humano con el Cáncer" Clínicas Obst. Y Ginec. De Norteamérica Vol. 4, 1990
- 14.- Méndez Ramírez Ignacio y Col. "El protocolo de investigación" Cuarta reimpresión 1996. Edit. Trillas.
- 15.- Menéndez V. Jf y Col. "Tratamiento de la infección cervical por el virus del papiloma humano (VPH) con ácido tricloroacético" Ginec. Obst. Mex. 1993. 61: 48-51
- 16.- Milla Villeda Reinaldo y Col. "Colposcopia y biopsia cervical en pacientes con papanicolaou de rutina" Ginec. Obst. Mex. Jun. 1997; Vol. 65: 235-238
- 17.- N. Muñoz et al. "El virus del papiloma humano en la etiología del cáncer cervicouterino" Bol. Of.Sanit. Panam. 115 (4) 1993; 301-308

- 18.- Newton G. Osborne, Md. Phd y Col. "Infecciones genitales por virus del herpes simple y del papiloma humano: Controversias en cuanto al tratamiento obstétrico". *Clínicas Obst. Ginec. De Norteamérica* Vol. 4, 1990; 778-781
- 19.- Reid Richard, MD Sinai Hospital of Detroit. "Lesiones del cuello uterino relacionadas con el papiloma virus humano: Biología y características colposcópicas". *Clínicas Obstétricas y Ginec. De Norteamérica* Vol. 4, 1990.
- 20.- Taja-Chayeb y Col. "Bases moleculares de la carcinogénesis viral del papiloma y polioma" *Salud Pública Mex.* 1996; 38: 47-57
- 21.- Tamayo L. Em y Col. "Infección por el virus del papiloma humano en mujeres con y sin citología cervical anormal" *Ginec. Obst. Mex.* 1993, 61; 27-34
- 22.- Vargas Hdez. Victor Manuel "Virus del Papiloma Humano. Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, diagnósticos y terapéuticos" *Ginecología y Obstetricia de México*; Sep. 1996; Vol. 64: 411-417
- 23.- Vasconcelos A. M. Y Col. "Búsqueda, Detección y Control del Virus del Papiloma Humano" *Ginec. Obst. Mex.* 1992; 60: 37-41.
- 24.- Volker Sheneider, Md y Col. "Diagnóstico Microscópico de Infección por Papiloma Virus Humano" *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica* Vol. 4, 1990: p 143
- 25.- Werner Von Der Meden A. Y Col. "Correlación cito-colposcópica-histopatológica de lesiones cervicales preinvasoras de infección cervical por virus del papiloma humano". *Ginecología y Obstetricia de México.* Sept. 1995; Vol. 63: 365-370

26.- Wilkinsin, Md. Y Col. "Frotis de Papanicolaou y Detección de Neoplasia Cervicouterina" *Clinicas Obst. Y Ginec. De Norteamérica* Vol. 4, 1990, p 791-797