

11217



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

"INCIDENCIA DE NEOPLASIA INTRACERVICAL Y VIRUS
DEL PAPILOMA HUMANO EN BIOPSIAS CERVICALES"

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR
DR. JULIO CESAR PEDROZA GARCIA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS
DR. RAUL RENDON MONTOYA

2005

m 346095



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.

**INCIDENCIA DE NEOPLASIA
INTRACERVICAL Y VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN BIOPSIAS CERVICALES**

**AUTOR:
PEDROZA GARCIA JULIO CESAR**

Vc. Bo.

MEMIJE NERI JOSE ANTONIO

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

Vc. Bo.

SANCHEZ RAMIREZ ROBERTO

DIRECTOR DE EDUCACION E INVESTIGACION



SECRETARIA DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
DISTRITO FEDERAL

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to Julio Cesar Pedroza Garcia.

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to Roberto Sanchez Ramirez.


RENDON MONTOYA RAUL

**PROFESOR ADJUNTO AL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA Y JEFE DE SERVICIO EN EL HOSPITAL
GENERAL DE TICOMAN**

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme alcanzar las metas que me he propuesto,

A mi madre, a esa gran mujer que me ha dado su apoyo incondicional,

A mis hermanos, a Abigail, que me ha brindado su apoyo todo el tiempo y
que siempre ha confiado en mí, siendo mi ejemplo,

A mis profesores, amigos y a toda esa gente siempre dedicó parte de su
valioso tiempo para que aprendiera, y siguiera adelante.

A las pacientes que sin quererlo contribuyeron a mi desarrollo profesional.

A la Universidad y a la Secretaria de Salud del Distrito Federal que fueron
la puerta de entrada para llegar a ser un profesional, Gracias a todos,
Siempre estaré en deuda con Ustedes.

INDICE

I.	ANTECEDENTES	1
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
	JUSTIFICACION	3
	HIPOTESIS	3
	OBJETIVOS	3
II.	DISEÑO DEL ESTUDIO	4
	CRITERIOS DE SELECCION	4
	VARIABLES	4
III	RESULTADOS	5
IV.	DISCUSION	6
V.	CONCLUSIONES	7
VI.	ANEXOS	8
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	14

INTRODUCCION

El Cáncer Cervical es la neoplasia más frecuente en la mujer mexicana, y causa importante de mortalidad y morbilidad. Como es sabido es la principal infección viral transmitida sexualmente.^{8,10,13} La incidencia global estimada de cáncer invasor es de 371 000 casos por año y una supervivencia a 5 años de 44 a 66% para todos los estadios clínicos.^{2,3,6,11,16}

Se estima que más de 30 millones de nuevos casos son diagnosticados en el mundo. En años recientes se ha demostrado la fuerte evidencia patológica, citológica y molecular del Virus del Papiloma Humano (VPH) para el desarrollo de neoplasia cervical. ^{1-5,8,12,15,16}.

El Virus del Papiloma Humano Genital, forma un grupo de virus DNA, pequeños que infectan la línea epitelial del tracto anogenital. Es una de las infecciones sexualmente transmitidas más frecuente. ^{1,5,9}.

Estudios epidemiológicos han mostrado que el número de parejas sexuales que una mujer tiene, está directamente relacionado con el riesgo de desarrollar cáncer cervical y sus precursores, Neoplasia Cervical Intraepitelial (NIC). Otros estudios sugieren que los factores hormonales asociados al tabaquismo, multiparidad, tiempo prolongado en el uso de anticonceptivos orales, ciertas carencias nutricionales vitamina "A" e infección por *Chlamydia trachomatis* pueden ser cofactores de cáncer cervical. ^{1,4,5,8,9,11}. Estos cofactores están relacionados con el incremento en el riesgo en la susceptibilidad a la Infección del Virus de Papiloma Humano (IVPH) como un resultado de alteraciones genéticas a la respuesta inmune al Virus. Incluso el tabaquismo juega un papel importante en la presentación de la infección por virus del papiloma humano, provocando alteraciones bioquímicas a nivel celular provocando una susceptibilidad mayor a la infección.^{3,7,11,16}.

Los genes de Antígeno Leucocitario Humano (HLA), particularmente los del tipo II, son los mediadores primarios de células mediadas de la respuesta del sistema inmune a patógenos exógenos, incluyendo virus. Un incremento en el riesgo de presentación de Neoplasia Cervical se encontró en el HLA-B7.^{1,2,4,9,11,12}.

La asociación de Virus de Papiloma Humano con neoplasia cervical es muy fuerte, independiente de otros factores de riesgo. Ciertamente varios tipos de VPH son conocidos hasta hoy como carcinógenos humanos. ¹⁻¹⁸.

Los tipos de VPH Genital son divididos como de alto riesgo y bajo riesgo oncogénico. Los mas representativos de bajo riesgo son los tipos 6 y 11 y los más representativos de alto riesgo los tipos 16, 18, 31 y 45. Los de bajo riesgo producen verrugas genitales benignas (condilomas) que no tienen potencial oncogénico. En contraste los de alto riesgo son los agentes causales del cáncer cervical y sus precursores intraepiteliales. 3,6,13,18.

La integración viral es central para la transformación celular y el desarrollo de neoplasia cervical. Cuando la integración viral ocurre, el genoma viral rompe en la región E2, dando resultado una disrupción física del gene E2 y la pérdida de sus funciones supresoras sobre E6/E7. El gen E6 y E7 productos de los VPHs de alto riesgo inactivan funcionalmente los productos de dos importantes genes supresores de tumor, el p53 y la proteína RB, así actuando E6/E7 como oncogenes. Esto ocurre por transposición entre E6 y p53 y E7 y la proteína RB.4,5,8,9,11,14.

Bajo condiciones normales, los genes supresores de tumor p53 y la proteína RB son producidos cuando hay daño del DNA o cuando la fuerza oncogénica celular se encuentra en estado de replicación. 1,2,4,8,9,12,17.

Si el daño es menor hay un incremento en las concentraciones de p53 deteniendo la mitosis y reparando el daño celular. Si el daño es mayor, la célula está sujeta a muerte nuclear o apoptosis. Esta molécula puede prevenir la formación de células anormales y entrar al ciclo celular. La respuesta de la proteína RB en presencia de E7 da por resultado la activación de la proteína 16 la ciclina E, las cuales llevan a la célula infectada a entrar de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Estos eventos, llevan a la proliferación celular incontrolada y el desarrollo eventual de neoplasia cervical. 4,6,9.

Las alteraciones cromosómicas más comúnmente encontradas en el 95% de cáncer cervical se han observado en el cromosoma 1, con delección y translocación en las regiones 1p11-p53 y 1q21-q32. Los genes supresores de Tumor han sido localizados en regiones 3p, 4p, 4q y 11q. 1-4,8,10.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entonces dado lo anterior ¿Que incidencia presenta la infección del VPH y los diferentes grados de NIC en el Hospital General de Ticomán del periodo comprendido entre el 1º Octubre del 2001 al 30 de Septiembre del 2003?

JUSTIFICACIÓN

Como sabemos la Infección por Virus del Papiloma Humano está íntimamente relacionado con lesiones precursoras (NIC) de neoplasia cervical. Así también con un incremento significativo en la morbilidad y mortalidad en la mujer mexicana en etapa reproductiva. Motivo por el cual la elaboración del presente trabajo es para determinar la incidencia de la asociación de la Infección por Virus del Papiloma Humano a Neoplasia cervical Intraepitelial, lesiones precursoras del cáncer cervical, que actualmente ocupa el primer lugar de mortalidad femenina por cáncer, ya que al tener un diagnóstico oportuno de estas lesiones podremos disminuir la incidencia de morbilidad y mortalidad, así como costos y secuelas en la mujer, dando un tratamiento preventivo eficaz, evitando pérdida de tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

- Determinar incidencia de la Infección por Virus del Papiloma Humano y Neoplasia Cervical Intraepitelial en biopsias cervicales de el Servicio de Colposcopia

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Corroborar hallazgos colposcópicos de IVPH por biopsia cervical dirigida.
- Identificar la tasa de incidencia de los diferentes grados de Neoplasia Intraepitelial Cervical.

HIPOTESIS

Si la Infección del Virus del papiloma Humano esta presente entonces puede presentarse Neoplasia Cervical Intraepitelial.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

El presente es un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo. Se revisaron los Registros de Resultados de los Servicios de Colposcopia y Patología del Hospital General de Ticomán de biopsias cervicales tomadas del periodo comprendido del 1º de Octubre del 2001 al 30 de Septiembre del 2003. Obteniendo los casos y obteniendo los porcentajes. Con una población de 909 mujeres que presentaron Infección por Virus del papiloma Humano en cervix. Todos los datos obtenidos de integraron a una cédula de información. (anexo I)

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes del sexo femenino
- Edad comprendida entre 15 a 40 años
- Pacientes controladas en el Servicio de Colposcopia
- Pacientes que presentaron datos colposcópicos relacionados a infección por virus del papiloma humano: Epitelio Acetoblanco, puntillero, Mosaico, reforzamiento glandular, etc.
- No tuvieran diagnóstico previo de NIC
- Se presentaran por primera vez en el Servicio de Colposcopia.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes que presentaron diagnóstico previo de NIC o Cáncer cervical.
- Pacientes con tratamiento o toma de biopsia previa a su valoración

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes embarazadas
- Pacientes con neoplasia concomitante previamente tratada.
- Pacientes a las que por estudio histopatológico presentaran otro diagnóstico: cervicitis, pólipos.

VARIABLE DEPENDIENTE. Pacientes con Neoplasia Intraepitelial Cervical detectado por estudio histo-Patológico.

VARIABLE INDEPENDIENTE. Infección por Virus del papiloma Humano.

RESULTADOS

Del estudio realizado se obtuvieron los siguientes datos:

De un total de 936 pacientes incluidas inicialmente, se eliminaron 27 por resultados de biopsia de cáncer en sus diferentes variantes (carcinoma in situ, epidermoide invasor, adenocarcinoma, etc).

De las restantes 909 pacientes se documentó con IVPH 273 casos, NIC I 491, NIC II 124 y NIC III 21. Destacando que la alteración más frecuente fue la Neoplasia Intracervical Grado I.

Durante el periodo comprendido del 2001 al 2002 se registraron 486 casos y del 2002 al 2003 se registraron 423.

El grupo de pacientes se dividió por edades en quinquenios de forma arbitraria quedando como sigue: de 15 a 20 años 112, de 21 a 25 años 392, 26 a 30 años 210, 31 a 35 años 104 y de 36 a 40 años 104 casos respectivamente. El grupo etéreo más afectado fue el comprendido entre 21 a 25 años.

En relación a los hallazgos anatomopatológicos por pieza de biopsia 30.3% corresponden a IVPH simple, 54.01% IVPH más NIC I, 13.64% IVPH más NIC II, y 2.32% IVPH más NIC III.

De acuerdo al estadio de la neoplasia intracervical en relación al grupo etéreo se encontró lo que se enuncia:

NIC I de 15 a 20 años 53 casos, de 21 a 25 años 159, de 26-30 años 201, de 31-35 años 48, y de 36 a 40 años 31 casos.

NIC II de 15 a 20 años 4, de 21 a 25 años 15, de 26 a 30 años 79, de 31 a 35 años 17 y de 36 a 40 años 9 casos.

NIC III. De 21 a 25 años 1, de 26 a 30 años 5, de 31 a 35 años 12 y de 36 a 40 años 3 casos.

De los cuales por frecuencia de presentación NIC I, se observó en la edad comprendida de 26 a 30 años, NIC II de 26 a 30 años y NIC III de 31 a 35 años.

La asociación del tabaquismo e IVPH y NIC quedó como sigue:

De 15 a 20 años fumaban 16.07%, de 21 a 25 años 52.04%, de 26 a 30 años 57.14%, de 31 a 35 años 22.11% y de 36 a 40 años 18.68%.

Según lo descrito el grupo etéreo de 26 a 30 años fue el más significativo y vulnerable a la IVPH y NIC en sus diferentes variantes.

El número de parejas sexuales de cada grupo de pacientes de acuerdo a la alteración encontrada se dividió en 3 grupos : 1 compañero sexual (IVPH 49, NIC I 117, NIC II 56, NIC III 14) 2 compañeros sexuales (IVPH 95, NIC I 225, NIC II 49, NIC III 2) 3 ó más (IVPH 129, NIC I 149, NIC II 19, NIC III 5)

En lo correspondiente al Inicio de Vida Sexual Activa se dividió por grupo etáreo y su asociación con alteración por estudio histopatológico, los grupos más importantes fueron para IVPH el comprendido de inicio de 16 a 20 años con un tota de 129 casos, de IVPH más NIC I de inicio de 16 a 20 años 248 casos, IVPH más NIC II de inicio de 16 a 20 años 74 casos e IVPH más NIC III con inicio a los 15 años o menos 13 casos.

La Incidencia comprendida del 01 de Octubre del 2001 al 30 de septiembre del 2002 fue la siguiente : IVPH 23.45 POR 10 000, NIC I, 50 por 10 000 , NIC II 9.87 por 10 000 , y NIC III de 2.46 por 10 000. y el comprendido del 01 de Octubre del 2002 al 30 de Septiembre del 2003 , IVPH 37.58 POR 10 000, NIC I 58.62 por 10 000, NIC II 17.96 por 10 000 y de NIC III 2.12 por 10 000.

DISCUSION

De los resultados obtenidos del presente estudio y de la revisión bibliográfica realizada se puede mencionar lo siguiente:

La Infección por virus del Papiloma Humano es un problema de salud pública frecuentemente observado en los servicios de Colposcopia y Ginecología en la actualidad y un factor de riesgo importante para presentación de lesiones premalignas a nivel cervical.

Adicionalmente se ha asociado a diferentes factores de riesgo todos ellos en relación a la práctica sexual ; como son el inicio temprano de Vida sexual activa, la promiscuidad, la falta de uso de preservativo y otros factores como son el tabaquismo.

Como lo describe Kjellberg en el estudio realizado en 1998, el tabaquismo altera la inmunidad celular y humaral a nivel local lo que provoca alteraciones bioquímicas y molecularmente a la célula para una predisposición neoplásica. Agregado a esto la falta de conciencia o de información en relación con la infección del virus del papiloma humano. También se observaron las siguientes asociaciones IVPH y NIC I fue la alteración más frecuente en el grupo de edades de 21 a 30 años.

Infección por VPH y NIC II fue más frecuente en los grupos de 26 a 35 años. Infección por VPH y NIC III ene los grupos de 26 a 40 años observándose que en más del 50% de los casos de NIC III las pacientes eran mayores de 30 años.

Hubo una asociación importante de tabaquismo y NIC en los grupos de 21 a 30 años.

En el caso de número de parejas la infección del virus del papiloma humano aislada fue el hallazgo más frecuente en pacientes que refirieron más de 3 compañeros sexuales.

La Neoplasia Intracervical Grado II con IVPH se registró con mayor frecuencia cuando las pacientes reportaron 2 o más compañeros sexuales en cambio en los casos de Neoplasia Intracervical grado III, las pacientes solo refirieron 1 compañero sexual.

La edad de Inicio de la vida sexual activa de los 16 a los 20 años, se asoció mayoritariamente a la infección aislada o asociada con NIC I ó II. La infección asociada a NIC III se relacionó con un inicio de vida sexual muy temprano ya sea a los 15 años o menos.

De todo lo anterior se desprende que la patología estudiada en el presente, es más frecuente en mujeres muy jóvenes y en edad reproductiva, como también que la conducta sexual ha cambiado de algunas décadas a la fecha, verificándose en el aumento de parejas y cambios de hábitos antiguamente considerados típicamente masculinos como es el tabaquismo.

CONCLUSIONES

A pesar del actual progreso en los métodos de detección del virus del papiloma humano y de la fuerte evidencia de la asociación entre neoplasia cervical y la infección por virus del papiloma humano, se conoce poco sobre la epidemiología y la historia natural de la infección genital por el VPH.

La infección por el virus del papiloma humano es el principal factor de riesgo para neoplasia cervical en todo el mundo. El 90% del cáncer cervical es atribuido a la infección del VPH y el ADN del VPH ha sido detectado en el 100% de las neoplasias cervicales.

Considero que las medidas de prevención e información a la población serán los aspectos más importantes para el control de la Infección por Virus del papiloma humano y así, con ello, disminuir las lesiones premalignas a nivel cervical, con ello teniendo menos casos de cáncer cervicouterino que como sabemos es la primera causa de muerte en la población femenina de nuestro país.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:
Cédula:
Edad:

Antecedentes Gineco-obstétricos:

Inicio Vida Sexual Activa:

-15 () 16-20 () 21-25 () 26-30 () + 30 ()

Gesta: Para: Aborto: Cesárea:

Tabaquismo

Si () No ()

Diagnóstico Previo de NIC

Si () No ()

Diagnostico colposcópico de :

IVPH () NIC I () NIC II () NIC III ()

ANEXO 2

TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1 Número Total de Casos

	No.CASOS
IVPH	273
NIC I	491
NIC II	124
NIC III	21
	909

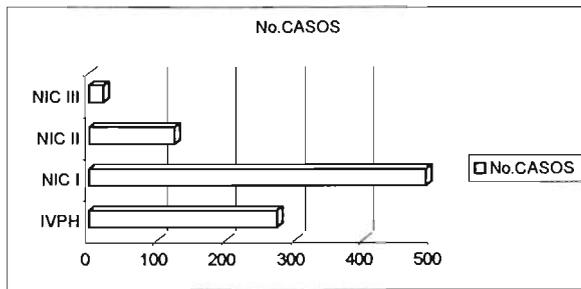


Tabla 2. Número de casos por año

AÑO	2001-2002	2002-2003
NO.CASOS	486	423

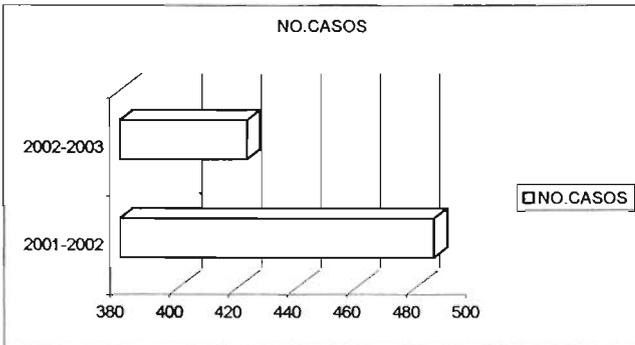


Tabla 3 Grupo Etareo

	EDAD
15-20	112
21-25	392
26-30	210
31-35	104
36-40	91
	909

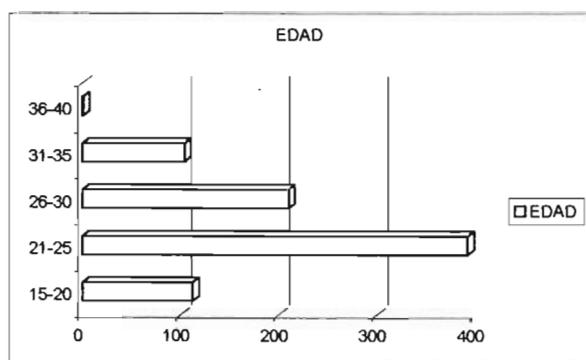


Tabla 4: Alteración Patológica

	%	CASOS
IVPH	30.03	273
NIC I	54.01	491
NIC II	13.64	124
NIC III	2.32	21
	100	909

Tabla 5 Asociación de IVPH con NIC I

EDAD	CASOS NIC I
15-20	53
21-25	159
26-30	201
31-35	48
36-40	31
	491

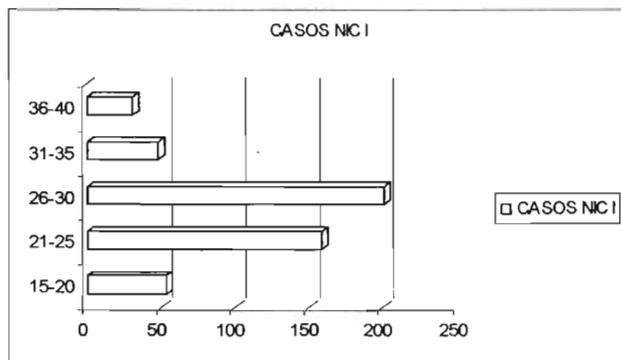


Tabla 6 Asociación de IVPH con NIC II

EDAD	CASOS NIC II
15-20	4
21-25	15
26-30	79
31-35	17
36-40	9
	124

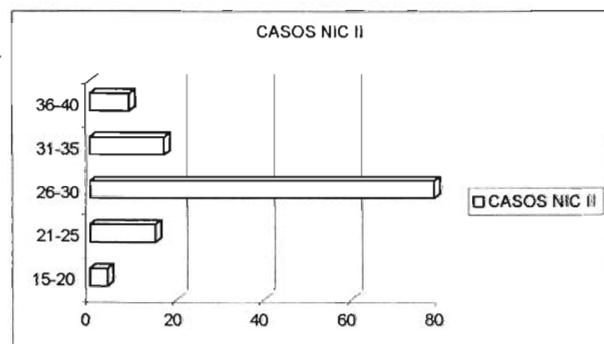


Tabla 7 Asociación de IVPH con NIC III

EDAD	CASOS NIC III
15-20	0
21-25	1
26-30	5
31-35	12
36-40	3
	21

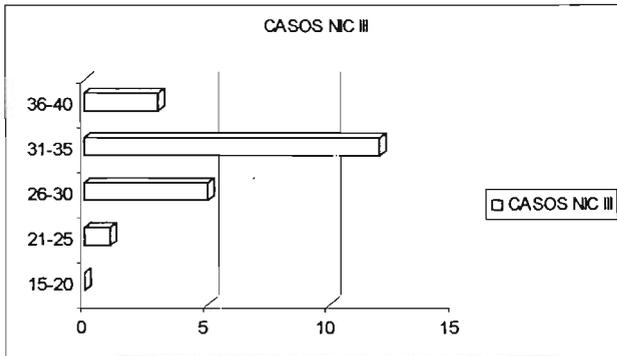


Tabla 8 Grupo etareo y tabaquismo

TABAQUISMO	SI	NO
15-20	18	94
21-25	204	188
26-30	126	84
31-35	23	81
36-40	17	74
		909

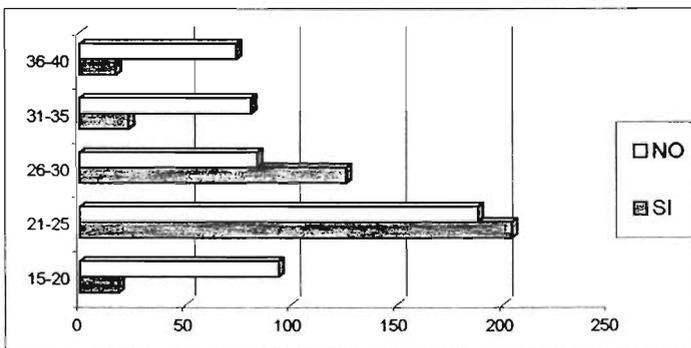


Tabla 9 Alteración patológica asociada a número de parejas sexuales

P. SEXUALES	1.	2.	3 o más
IVPH	49	95	129
NIC I	117	225	149
NIC II	56	49	19
NIC III	14	2	5

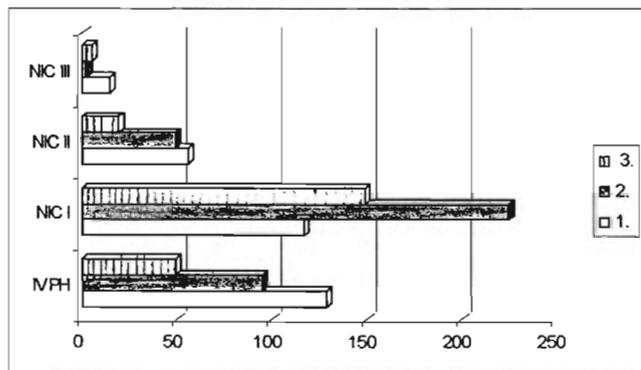
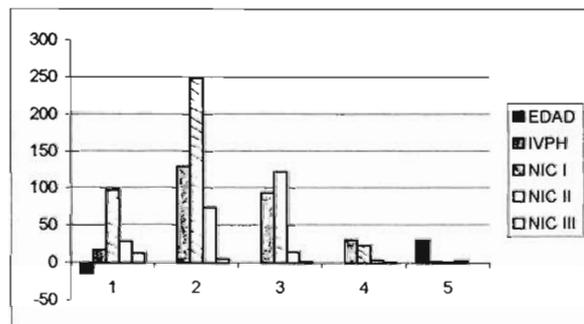


Tabla 10 Alteración patológica y edad de Inicio de Vida Sexual Activa.

IVSA	-15	16-20	21-25	26-30	31	
IVPH	17	129	94	31	2	273
NIC I	97	248	122	23	1	491
NIC II	29	74	14	4	3	124
NIC III	13	5	2	1	0	21



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Wallin,K; Wiklund,F; Angstrom,T, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 1999, 341(22):1633-8.
2. Kjellberg,L; Wiklund,F; Sjoberg,I, et al. A population-based study of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing for predicting cervical intraepithelial neoplasia, *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6):1497-1502.
3. Heather W; Koutsky L; King O; et al. low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: Results from a prospective cohort study, *Am J Obstet Gynecol*, 1998;178(2):365-73.
4. Shneh,S; Mülle M; Schenider A; Serologic response to the E4,E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women, *Am J Obstet Gynecol* ; 1998(2); 360-4.
5. Raymond H; Kauffman M; Adam E; Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion: Sensitivity, specificity and cost-effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* : 1999; 177(4) 930-7
6. Kauffman M; Adam E; Icenogle J: Relevance of human papillomavirus screening in management of cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* ; 1999; 176(1)87-93.
7. Sellors J; Karwalatsys T; Chong S; et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women,*Am J Obstet Gynecol*. 2003;168(4); 602-9.
8. Piras F; moore P; Ugalde J, et al, Detection of human papillomavirus DNA in pterygia from different geographical regions, *Br J Ophthalmol* 2003;87(2); 864.6.
9. Coste J; Cochand B; Cremoux P; Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ*, 2003, 326(5):733-8.

10. Shalini L; Kulasingam P, James P, et al; Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities, *JAMA*, 2002;288(14) 1749-53.
11. Lanham S; Watt P. HPV detection and measurement of HPV-16, telomerase, and surviving transcripts in colposcopy clinic patients; *J Clin Pathol*,2001;54(4); 304-8.
12. Manos M; Kinney M; Huley L; et al. Identifying Women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA*, 1999; 281(9): 1605-10.
13. Torlero-Luna Guillermo; Epidemiology of genital Human papillomavirus, *Hematol Clin N Am*. 1999; 13(1): 245-257.
14. Barbara Apgar. HPV Testing in the evaluation of the minimally abnormal papillomavirus smear. *Am Fam Physic*. 1999; 59(10)740.7.
15. Franco Eduardo; Ferenczy Alex. Assessing gains in diagnostic utility when human papillomavirus testing is used as an adjunct to Papanicolaou smear in the triage of women with cervical cytologic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 181(2) 382-6.
16. Duerr a; Kieke B; Warren D; et al. human Papillomavirus-associated cervical cytologic abnormalities among women with or at risk of infection with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001, 184(4):584-90.
17. Kimberly A; Workoski M; William C; et al, U:S: Centers for Disease Control and prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: An opportunity to unify clinical and public health practice. *Ann Intern Med*, 2002; 137(1): 255-62.
18. Ferenczy Alex, Franco, Eduardo. Persistente human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *The Lancet Oncology*. 2002,3(1):428-52.