



**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

**RADIOESFEROLISIS COMO TRATAMIENTO PARA EL ECTROPION
CERVICAL**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA EL
DR. GOMEZ AGUIRRE LUIS REY
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ASESOR DE TESIS:

DR. OSCAR AUGUSTO TREJO SOLORZANO

Nº DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 482.2010





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. FÉLIX OCTAVIO MARTÍNEZ ALCALÁ
COORDINADOR DE CAPADESI

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA E. RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. OSCAR AUGUSTO TREJO SOLORZANO
PROFESOR TITULAR

DR. OSCAR AUGUSTO TREJO SOLORZANO
ASESOR DE TESIS

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT.....	4
ANTECEDENTES.....	5
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	17
CONCLUSIONES.....	19
ANEXOS.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	31

RESUMEN:

La eversión glandular, ectopia cervical o ectropión se define como la presencia en el ectocérvix de la mucosa endocervical con su epitelio columnar a modo de eversión, que se puede presentar en forma y tamaño variable. Debido a los cambios hormonales, el epitelio cilíndrico se desplaza sobre la porción vaginal del cuello uterino.

Se presenta en el 20 a 50 % de todas las mujeres con vida sexual entre los 18 y 50 años de edad. Existen diversas alternativas para el tratamiento del ectropión cervical entre las cuales se encuentran la esferolisis y la criocirugía. Se tiene como objetivo el seguimiento a pacientes con diagnóstico de ectropión cervical tratadas con esferolisis durante un período de 9 a 12 meses, incluyendo 120 pacientes con diagnóstico de ectropión cervical; sintomáticas, de 18 a 50 años de edad, con vida sexual activa. La mitad será tratada con esferolisis y la otra mitad con criocirugía

Durante el procedimiento quirúrgico presentaron dolor leve 86.7% contra 90% y moderado 13.3% contra 10%. Y fue escaso en 85% contra 81.7% y leve 15% contra 18.3% en grupo de criocirugía y esferolisis respectivamente, mayor frecuencia de leucorrea en pacientes con criocirugía, llegando a ser nula su presencia en la evaluación a los 9 y 12 meses en ambos grupos, ninguna de las pacientes presentó coitorragia en las valoraciones posteriores. El porcentaje de reepitelización fue similar en las valoraciones mensuales realizadas a los 2, 3, 6, 9 y 12 meses con una reepitalización al 99% a partir del 6° mes de valoración

Los costos de los procedimientos según tabulador de precios de la jefatura de Finanzas del HRLALM ISSSTE fué para Criocirugía 4532 y Esferolisis de 3673 pesos M.N

Las pacientes que fueron tratadas por electrocirugía con electrodo de esfera tuvieron mejor aceptación en el seguimiento postratamiento, con menor costo con respecto a criocirugia, sin más diferencia con los otros parámetros estudiados

PALABRAS CLAVE: colposcopia, esferolisis, criocirugia, eversión glandular

ABSTRACT

Glandular eversion, cervical ectopia or ectropion is defined as the presence of the ectocervix endocervical mucosa with columnar epithelium as an eversion, which can occur in variable size and shape. Due to hormonal changes, the epithelium is moved over the vaginal portion of cervix.

It occurs in 20 to 50% of all women with sexual life between 18 and 50 years. There are several alternatives for the treatment of cervical ectropion among which are the esferolisis and cryosurgery. It aims to follow patients diagnosed with cervical ectropion esferolisis treated for a period of 9 to 12 months, including 120 patients with cervical ectropion; symptomatic, 18 to 50 years old, sexually active. Half will be treated with esferolisis and half with cryosurgery

During surgery 86.7% had mild pain versus 90%, moderate 13.3% to 10%. And it was low at 85% versus 81.7%, mild 15% versus 18.3% in the cryosurgery group and esferolisis respectively, increased frequency of vaginal discharge in patients with cryosurgery, becoming zero in the evaluation at 9 and 12 months in both groups, none of the patients had coitorragia in subsequent valuations.

The percentage of reepithelialization was similar in the monthly assessments made at 2, 3, 6, 9 and 12 months with a reepitalización 99% from 6 th month assessment

The costs of procedures as price tab headquarters HRLALM Finance ISSSTE was for the cryosurgery Esferolisis 4532 and 3673 pesos MN

Patients who were treated by electrosurgery electrode area had better acceptance in the posttreatment follow-up, with lower cost condolences to cryosurgery, with no difference with the other parameters studied.

KEY WORDS: Colposcopy, glandular eversion, esferolisis, cryosurgery.

ANTECEDENTES.

El útero deriva de un par de conductos de Müller (paramesonéfricos) que se forman por invaginación del epitelio celómico a las 6 semanas de gestación. En ese momento, los conductos de Wolf (mesonéfricos) y el seno urogenital ya están establecidos. Los extremos cerrados de los conductos de Müller crecen caudalmente y paralelos a los conductos mesonéfricos, cruzándolos en la región pélvica, alcanzando la línea media y fusionándose, formando una luz común. El conducto de Müller fusionado llamado primordio úterovaginal o canal útero vaginal alcanza la pared dorsal del seno urogenital, entre las aberturas de los conductos mesonéfricos entre las 8-9 semanas. Esta área donde se encuentran se denomina el tubérculo genital. Hacia la 11 semana proliferación de las células de la región del tubérculo origina una área sólida, la placa vaginal, que posteriormente se canaliza, prolifera y elonga la vagina. Esta última en estos momentos está formada por células columnares rodeadas de un mesénquima mulleriano, pero según se elonga en este período, células escamosas crecen ascendentemente desde la superficie de revestimiento del seno urogenital reemplazando el epitelio mulleriano que recubre la vagina y el exocérnix finalizando la formación del canal completamente en la semana 20. Por lo tanto el epitelio vaginal y el ectocervical procede del seno urogenital y el epitelio endocervical es de origen mulleriano, por lo tanto celómico, es un mesotelio.

En el cuello uterino se observan anatómicamente dos porciones, la supravaginal en contacto directo con el cuerpo uterino, finaliza en el orificio cervical interno (OCI) y la intravaginal conocida con el nombre de portio, que protruye en el fondo vaginal determinando a su alrededor los fórnix o fondos de saco vaginales. Es atravesado por un canal; el cervical, con orificio de entrada a nivel vaginal el orificio cervical externo (OCE) que presenta un orificio puntiforme, redondeado en la mujer nulípara, o desgarrado en la mujer que ya ha parido, dividiendo la portio en dos áreas, labio anterior y posterior. (1,2) El canal está recubierto por el epitelio endocervical, y la portio por el epitelio ectocervical, la zona donde coactan se denomina unión escamocolumnar.

El ectocérnix está tapizado por un epitelio escamoso no queratinizado, el cual se divide en tres estratos:

El estrato basal/parabasal o estrato germinal, constituido por una sola hilera de células basales que presentan núcleos alargados que se disponen en forma perpendicular a la membrana basal. Las células parabasales constituyen las dos hileras superiores y son

células con mayor cantidad de citoplasma y mas grandes que las basales. Estas células son las encargadas del crecimiento y de la replicación epitelial.

El estrato medio o estrato espinoso, formado por células que están madurando, se caracteriza por el aumento del tamaño del citoplasma. Los núcleos son redondos con cromatina finamente granular. Estas células son las llamadas intermedias en la citología exfoliativa. Ellas pueden tener glucógeno en su citoplasma y dar la imagen característica de una vacuola clara en el citoplasma.

El estrato superficial; es el compartimento mas diferenciado del epitelio. Las células son chatas, presentan abundante citoplasma y un núcleo picnótico característico. La función de estas células son el de protección y de evitar infecciones, su descamación se debe a la falta de desmosomas. (1)

Por debajo del epitelio escamoso se encuentra tejido conectivo con una fina vascularización que nutre al epitelio suprayacente. Además se pueden encontrar terminaciones nerviosas. (1,2).

El epitelio ectocervical es en todo similar al epitelio vaginal, poliestratificado con diferenciación escamosa, sin capa córnea, del mismo modo que la vagina responde a estímulos hormonales, sin estos tiende a atrofiarse, descamando células basales y parabasales.(1) Por efecto estrogénico, prolifera y madura, diferenciándose en capas en la que las más superficiales se cargan de glucógeno, el citoplasma es amplio, eosinófilo, tiñéndose de rojo por la eosina, no llegando a perder el núcleo pero éste se vuelve picnótico. Finalmente la acción de la progesterona sobre este epitelio, previamente primado por estrógenos produce la descamación de las células con abundantes plicaturas y agrupamiento celular, de capas intermedias, basófilas y con núcleos sin picnosis. (1,2)

El canal endocervical presenta un epitelio monoestratificado de células columnares altas secretoras de moco, entre las que se aprecia un número variable de células ciliadas y ocasionalmente células similares a las intercalares del endometrio y tubáricas. Recubre la superficie endocervical, formando hendiduras valles y criptas, a las que se les puede denominar glándulas endocervicales, pero no son en realidad glándulas racemosas. (3,5)

Estas células cilíndricas presentan un núcleo basal con su eje perpendicular a la membrana basal y un citoplasma alto finamente granular lleno de pequeñas vacuolas mucinosas. Estas vacuolas están constituidas por mucopolisacaridos, lo que puede apreciarse con la técnica de azul Alcian. Las mitosis son muy raras de observar en este epitelio y la regeneración epitelial, se cree, está dada por células de reserva que se encuentran diseminadas en todo el epitelio. (1)

Por debajo del epitelio cilíndrico mucíparo se encuentra una gruesa y desarrollada trama de vasos capilares en un estroma con una mayor inervación que el exocérvix. Pueden hallarse tanto en el endocérvix como en el ectocérvix folículos linfoides con o sin centros germinativos con células dendríticas, células de Langerhans, linfocitos T responsables de la respuesta inmunitaria. El moco producido por este epitelio responde a estímulo hormonal.

Los estrógenos producen estimulación de las células que dan como resultado un moco abundante, alcalino y acuoso que facilita la penetración espermática. La progesterona produce la disminución del moco, que es ácido y grueso, con numerosos leucocitos que no dejan penetrar a los espermatozoides (1,2)

La unión escamocolumnar puede ser abrupta o gradual y su relación con el OCE varía según la edad de la paciente, las influencias hormonales, la paridad y la forma del cérvix. En el período fetal por la influencia de las hormonas maternas la unión escamocolumnar se encuentra evertida del OCE. En general, en la infancia se encuentra a nivel del OCE, con el progresivo desarrollo de la producción hormonal, el epitelio endocervical crece expandiéndose y situando la unión por fuera del OCE, en la porción vaginal, ocurriendo sucesivos cambios impulsados por estados como la gestación, con la disminución de la producción hormonal en la menopausia la unión escamocilíndrica se retrae de nuevo al interior del canal endocervical. (3,4)

La localización durante la vida reproductiva de áreas de epitelio columnar en el ectocérvix, al alcance del flujo vaginal ácido, ocasiona un cambio en este epitelio que se denomina metaplasia escamosa por el que acaba pareciéndose estructuralmente a la mucosa vaginal.

Este proceso se produce en tres fases de forma progresiva, pero es posible observar la existencia de un espectro de las tres fases en el mismo cérvix. Hiperplasia de las células de reserva: Es el cambio más precoz caracterizado por la presencia de una única capa de células cuboidales entre las células endocervicales y la membrana basal. Sucesivamente proliferación de estas células llamadas de reserva resulta en 2 o hasta 5 capas de células con núcleos redondeados, uniformes, escaso citoplasmas. (5) Los límites celulares están mal definidos a modo de sincitio. No se aprecia mucha actividad mitótica. El origen de estas células ha sido muy discutido pero en la actualidad se acepta que proceden de las células endocervicales. El siguiente estadio es el de metaplasia escamosa inmadura caracterizado por la presencia de capas multiestratificadas de células similares a las basales del epitelio escamoso. Tienen citoplasma más acidófilo y los límites celulares están bien definidos. Usualmente no hay glucógeno ni puentes intercelulares. Sobre las mismas es posible observar células endocervicales. Finalmente la metaplasia escamosa madura se constituye por el desarrollo de las capas basal, parabasal e intermedia con las características distintivas del epitelio pluriestratificado. Las capas mas superiores ya presentan acidofilia, límites celulares bien definidos, y variables cantidades de glucógeno, habiéndose descamado las células endocervicales presentes en el estadio inferior, de forma tal que la metaplasia escamosa madura completamente desarrollada es indistinguible del epitelio escamoso cervicovaginal. (3-5)

Se define a la eversión glandular, ectopia cervical o ectropión como la presencia en el ectocérvix de la mucosa endocervical con su epitelio columnar a modo de eversión, que se puede presentar en forma y tamaño variable. El término ectropión cervical reemplazó al de erosión cervicouterina. Ocurre cuando debido a los cambios hormonales, el epitelio cilíndrico se desplaza sobre la porción vaginal del cuello uterino. El ectropión cervical está enrojecido y puede tener un aspecto inflamado debido a que el epitelio cilíndrico es más delgado que el epitelio plano. Esta situación hace que los vasos sanguíneos subyacentes sean más evidentes. Además del aspecto enrojecido, el epitelio cilíndrico también puede secretar más mucosidad que si es abundante, puede generar flujo vaginal. Otros orígenes están relacionados con las infecciones de transmisión sexual, así como la carga hormonal durante el embarazo, la ingesta de anticonceptivos, procesos inflamatorios de índole no infecciosa y traumatismos cervicales diversos. (2,6)

Se presenta en el 20 a 50 % de todas las mujeres con vida sexual entre los 18 y 50 años de edad (8). Es considerado como uno de los tipos más frecuentes de cervicitis crónica y se cree que el ectropión cervical severo puede estar asociado a esterilidad o ser la base para la generación de lesiones precursoras del cáncer cervicouterino que se origina a partir de los epitelios plano estratificado a glandular del cuello.(2,8). La presencia de ectopia cervical también puede favorecer otras infecciones de transmisión sexual, como la causada por el HIV, porque el acceso al sistema linfático y sanguíneo se ve facilitado. (1)

El diagnóstico del ectropión cervical puede ser por la observación directa a través de la especuloscopia o por medio de la colposcopia.

La visualización del cérvix, oculto a la inspección directa en el fondo de la vagina, se logra mediante un instrumento denominado espéculo vaginal. Existen diferentes modelos estando constituidos en general por dos valvas articuladas, con un sistema de apertura y dos tamaños, el llamado virginal con valvas de 1 cm de anchura, y los normales en que se rondan los 3 cm, teniendo en ambos modelos las valvas casi la misma longitud. No suele ser necesaria la utilización de sustancias lubricantes para su inserción.

Se insertan cerrados, siguiendo el canal vaginal para abrirlos una vez alcanzado el cérvix. Una vez abierto, una adecuada iluminación permite la visualización cervical que nos informa de su número, localización, características del orificio cervical externo, aspecto, presencia de formaciones y así mismo observación del contenido vaginal y de las paredes vaginales al retirarlo.

La observación a ojo desnudo del cérvix, aunque macroscópicamente informativa, resulta insuficiente para la visualización de lesiones pequeñas y modificaciones estructurales del epitelio cervical, por lo que normalmente se recurre a lentes de aumento. La mayoría de las lentes no poseen una distancia focal adecuada para poder enfocar el cérvix en el fondo de la vagina por lo que se recurre a un aparato, el colposcopio, que con la adecuada distancia focal, de unos 30 cm, logra un aumento entre 10-16 X (los instrumentos rutinarios de trabajo), y aporta una iluminación adecuada a la zona. (2,3).

La colposcopia consiste en la visualización magnificada del cuello uterino y áreas adyacentes antes y después de la aplicación de ácido acético y solución de lugol; permite identificar áreas anormales o sospechosas para su estudio histopatológico.

El colposcopio emite un haz de luz que se refleja desde el estroma produciendo una coloración rosada cuando se observa el epitelio escamoso plano poliestratificado no queratinizado, el cual constituye una membrana translúcida que permite reflejar parte de la luz incidente; la coloración rosada es producida por la vascularización del estroma. En cambio el epitelio cilíndrico, de una sola capa celular, constituye una membrana transparente y produce una coloración más rojiza que el epitelio escamoso estratificado. El color reflejado, que es un aspecto fundamental de la imagen colposcópica, se relaciona con la vascularidad y la configuración del estroma y con el grosor del epitelio que actúa como un filtro para el paso de la luz.

Por lo tanto, las imágenes colposcópicas son determinadas por las características de los epitelios, examinados sin preparación y luego de la aplicación de reactivos, y su relación con el estroma subyacente. (1,2)

El colposcopio fue introducido por Hinselmann en 1925, quien describió un equipo básico de colposcopia y estableció los fundamentos de la práctica colposcópica. Un colposcopio es un microscopio binocular de baja magnificación, estereoscópico, con una fuente luminosa incorporada. El cabezal del colposcopio contiene la lente objetivo principal (única o doble), oculares con ajuste de dioptrías para compensar los diferentes vicios de refracción, una fuente luminosa incorporada, un filtro de luz verde y/o azul interpuesto entre la fuente de luz y la lente objetivo, siendo introducido mediante una perilla, una serie de manijas para regular la posición, la orientación, el foco y los distintos aumentos.

La distancia focal adecuada entre la lente del objetivo y la superficie a examinar debe de ser de 250 a 300 mm para permitir desarrollar la técnica colposcópica y facilitar la realización de maniobras instrumentales como biopsias y tratamientos bajo control colposcópico.

El sistema de aumentos permite aumentar o disminuir la imagen sin modificar la distancia focal del objetivo principal. El sistema de aumentos varía desde 6 hasta 40 aumentos. Los aumentos utilizados a menudo son 10 y 16X. Con mayores aumentos (25 y 40X) disminuye la profundidad de campo y la resolución de la imagen y requiere mayor iluminación. Con menor aumento (6X), permite una visualización panorámica, observándose la totalidad del cuello y los fondos de saco vaginales.

La localización de la lámpara en el colposcopio como parte del sistema de iluminación debe ser completamente accesible para su reposición cuando sea necesario. Como fuente de luz se prefieren las lámparas halógenas, ya que ellas producen una fuerte luz blanca.

La importancia del examen colposcópico reside en la observación de las características del epitelio cervical luego de la aplicación de solución fisiológica, ácido acético y solución de lugol. (1,7)

Luego de la observación directa del cuello uterino con el colposcopio es buena práctica impregnar las mucosas a examinar con solución fisiológica para una primera evaluación de la arquitectura vascular subepitelial. Es conveniente utilizar el filtro verde para ver los vasos con mayor detalle.

El ácido acético introducido por Hinselmann es el reactivo clave para el estudio colposcópico ya que pone de manifiesto todos los patrones epiteliales indispensables para establecer la compatibilidad diagnóstica colposcópica. Se utiliza en solución al 5% y se lo aplica con torunda de algodón montada en una pinza de Mayer o preferentemente por aspersión utilizando un frasco rociador de manera de impregnar las superficies mucosas a examinar. Sobre el epitelio cilíndrico, el ácido acético coagula y remueve el moco cervical produciendo una vasoconstricción capilar, por lo que las vellosidades del epitelio glandular aparecen sobresalientes y toman la apariencia de racimos de uvas, con discreto blanqueo.(1)

El ácido acético no penetra el epitelio escamoso normal, mientras que, por las conexiones celulares más laxas penetra en el epitelio metaplásico, displásico y neoplásico y produce una coagulación superficial reversible de las proteínas celulares que reduce su transparencia. Estos cambios son más pronunciados en epitelios anormales debido a la alta densidad nuclear, con el consiguiente aumento de la concentración de proteínas.

La reacción acetoblanca se observa en lesiones intraepiteliales cervicales de bajo y alto grado, carcinoma in situ e invasor, metaplasia escamosa inmadura, zona de transformación congénita, epitelio cicatrizal y regenerativo asociado con inflamación, la leucoplasia y el condiloma.

Mientras el epitelio acetoblanco asociado con lesiones de alto grado y cáncer invasor temprano es más denso, grueso y opaco, con márgenes bien demarcados desde el epitelio circundante normal, la acetorreactividad asociada con metaplasia escamosa inmadura es pálida, delgada, a menudo translúcida, con distribución desigual, sin márgenes definidos.

Los cambios acetoblanco asociados a metaplasia inmadura desaparecen rápidamente (30 a 60 segundos). La acetorreactividad asociada a lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer invasor aparecen con rapidez y revierten mucho más despacio (a veces persiste durante 2 a 4 minutos) esta reacción se produce al reaplicar la solución de ácido acético.

La solución de lugol como medio de prueba para la visión colposcópica fue introducida por Shiller en 1928. Su fundamento consiste en que la solución acuosa yodoyodurada es captada por las células del estrato intermedio del epitelio pavimentoso normal, rico en glucógeno, adquiriendo un color castaño caoba. El epitelio sin glucógeno o con escasa cantidad de este presentará tonalidades diferentes, desde la falta de tinción hasta tonos amarillos variados. (1,2)

El epitelio cilíndrico y la leucoplasia (hiperqueratosis) no contienen glucógeno; por lo tanto no se tiñen, aunque el epitelio cilíndrico puede aparecer ligeramente coloreado por retención de lugol en las criptas glandulares. En los casos de déficit hormonal fisiológico o patológico el epitelio pavimentoso se adelgaza a expensas del estrato intermedio, por lo que se reduce o desaparece el glucógeno, apareciendo de color marrón claro a amarillento. En

los procesos inflamatorios la distensión por edema del estroma y la descamación muestran zonas más claras por reducción de la capa intermedia. La metaplasia escamosa inmadura y el epitelio regenerativo usualmente no contienen glucógeno, u ocasionalmente, son parcialmente glucogenados, por lo que no se tiñen o resultan parcialmente teñidos con la solución de lugol. Las áreas de erosión que comprometen las capas superficiales e intermedias resultan yodonegativas. Las zonas con lesión de alto grado y cáncer invasor no captan la solución yodoyodurada porque carecen de glucógeno o contienen muy poco de él y entonces aparecen de color amarillo mostaza o azafrán. Los condilomas no resultan teñidos o pueden teñirse parcialmente con la solución de lugol.

Por ende se habla de imágenes yodopositivas (que fijan el lugol) yodonegativas (que no lo fijan) y débiles (que se tiñen parcialmente). (1, 2,10)

Es una prueba inespecífica ya que no permite diferenciar un epitelio normal de una lesión benigna o un epitelio atípico. No obstante se señala su utilidad en la identificación de lesiones no advertidas en el examen con ácido acético, para delimitar áreas sometidas a cirugía (eversión glandular) y, en la vaginoscopia, ya que las lesiones yodonegativas son más fáciles de identificar sobre la mucosa vaginal que las lesiones acetoblanas, las cuales en ocasiones están ocultas entre los pliegues.

Dentro de las indicaciones de la colposcopia se encuentran el diagnóstico de pacientes sintomáticas que consultan por presentar colporea y coitorragia (como en el caso del ectropión), sinusorragia, spotting o metrorragias; en las cuales se considera obligatoria para excluir patología cervical, cualesquiera que sea el resultado de citología cervicovaginal ya que en estos casos se concentra una elevada proporción de falsos negativos de la citología.

Otras indicaciones de la colposcopia y no menos importantes son: prevención secundaria del cáncer cervical, evaluación de citologías con atípicas, estudio de enfermedades o lesiones benignas, control de las lesiones intraepiteliales durante el embarazo, localización de los sitios para la biopsia, estudio topográfico de las lesiones, genitoscopia y seguimientos de las lesiones tratadas. (7)

Previo al examen colposcópico debe realizarse la anamnesis en la historia clínica o en la ficha colposcópica.

El examen puede realizarse en cualquier momento del ciclo, fuera del período menstrual, siendo el momento óptimo durante la fase estrogénica cuando el moco cervical es abundante y acuoso y facilita el estudio endocervical.

El examen comienza con la exploración directa de los genitales externos, luego se coloca el espéculo vaginal adecuado para la paciente. El espéculo debe colocarse cerrado, comenzando a entreabrir las valvas en la mitad de la vagina completando su apertura después de haber puesto en evidencia el cuello uterino. Esta maniobra debe realizarse con delicadeza para evitar lesiones traumáticas en el cuello o en la vagina.

Luego de la exposición del cérvix se evalúan las características generales, forma, tamaño, contenido vaginal (flujo o sangrado) características del moco cervical y del tamaño del ectropión.

La visión colposcópica del ectropión es una mancha roja de superficie aterciopelada que destaca del resto del cérvix con tamaño y forma variable, consecuencia de la visualización de la vascularización a través del epitelio monoestratificado. (1,7)

Luego del tratamiento con ácido acético la ectopia adquiere un color blanquecino por la vasoconstricción capilar y por la coagulación del moco presente entre las vellosidades. Las vellosidades edematizadas son más prominentes, individualizadas y presentan el característico aspecto de racimo de uvas. Esta reacción es transitoria, dura pocas decenas de segundos y se reproduce con sucesivas aplicaciones del reactivo.

A la aplicación de lugol las imágenes son yodonegativas.

Existen diversas alternativas para el tratamiento del ectropión cervical entre las cuales se encuentran la electro cirugía y la criocirugía. (7, 8, 10,11).

CRIOCIRUGIA:

La criocirugía consiste en la destrucción mediante el congelamiento del tejido a tratar. Para ello se utilizan gases refrigerantes que se aplican sobre el tejido. El éxito de la terapéutica depende de la habilidad del operador, del cumplimiento de los criterios de selección y del gas refrigerante utilizado. El fundamento de la técnica consiste en el congelamiento y la cristalización del espacio intracelular que produce un estado hipertónico con shock y deshidratación celular. Los gases refrigerantes utilizados son:

- A) Nitrógeno líquido, con punto de congelamiento entre -140°C y -180°C
- B) Óxido nitroso, con punto de congelamiento entre -80°C y -92°C . y
- C) Dióxido de carbono, con un punto de congelamiento entre -70°C y -79°C

A mayor punto de congelamiento, mayor profundidad de destrucción. El óxido nitroso pese a tener menor punto de congelación que el nitrógeno líquido, alcanza una profundidad suficiente para considerarlo eficaz en el tratamiento de las lesiones intraepiteliales y la eversión glandular.

La técnica se basa en la aplicación de un criodo conductor del frío sobre la superficie del cuello uterino, el cual debe estar humedecido para lograr un buen contacto y conducción del frío; consta de tres fases:

1. fase: congelamiento durante 2 a 3 minutos.
2. fase: descongelado durante 5 minutos
3. fase: congelamiento durante 2 a 3 minutos.

El congelamiento del cuello produce la formación de un “iceball” o halo de congelamiento periférico que debe medir 5 mm, cuando la profundidad de penetración del frío es de 5 mm.

Tras conseguir este resultado se bloquea la salida del gas. La sonda queda adherida al cérvix, debe esperarse cierto grado de descongelación antes de retirarla. (1)

Las fallas habitualmente son producidas por la técnica utilizada, el tipo de gas refrigerante y por la elección del críodo. Los críodos vienen en medidas estándar; hay planos y cónicos. Es preferible utilizar los planos que abarquen la totalidad de la lesión; los cónicos tienen el inconveniente de producir estenosis del orificio cervical externo, al producir congelamiento a este nivel.

Entre sus ventajas se encuentra ser un método ambulatorio, no requiere anestesia, es económico, con baja morbilidad, que preserva la fertilidad y que requiere un mínimo entrenamiento profesional. Entre sus desventajas: produce una necrosis del tejido sano periférico, abundante hidrorrea que puede durar hasta 3 a 4 semanas, posee limitante topográfica, hay ausencia de pieza quirúrgica para estudio histopatológico y existe la posibilidad de estenosis del canal cervical. (7,8, 10).

RADIOESFEROLISIS:

Es un método ablasivo que se realiza con el equipo de electrocirugía con electrodo de esfera. La electrocirugía consiste en emplear corriente eléctrica de radiofrecuencia para cortar tejidos y lograr la hemostasia.

La energía eléctrica empleada en electrocirugía se transforma en calor y en energía lumínica produciendo corte o coagulación según el instrumento empleado.

El calor generado por el arco eléctrico de alto voltaje formado entre el electrodo y el tejido permite al médico cortar tejido por vaporización (100° C) o coagularlo por deshidratación (por encima de 100° C).

Fue descrito por Prendiville en 1989 y se basa en el principio de Joule, según el cual la corriente eléctrica, al atravesar un objeto electroconductor, experimenta una pérdida de tensión y desarrolla calor. El tejido es rápidamente sometido a altas temperaturas, siendo la temperatura intracelular mayor a 100° C; por lo tanto, se evapora el agua intracelular, la célula aumenta de volumen y presión con la consiguiente ruptura de la membrana celular.

Tiene la ventaja sobre la criocirugía de realizarse bajo control colposcópico y de no tener límites topográficos. Se puede llegar incluso hasta lesiones extensas que lleguen a los fondos de saco vaginales. No se produce entropión de la unión escamocolumnar, lo que facilita el seguimiento postoperatorio de la paciente. (1,2)

Para la realización de dicho procedimiento se requiere un equipo de electrocirugía de frecuencia alta, bajo voltaje con 120 watts de poder, uso del electrodo de esfera de 5 mm, en modo de coagulación a 80 watts de densidad de poder, aplicación de anestesia local con xylocaína al 1 o 2 % con epinefrina en el tejido estrófico del exocérnix administradas a una profundidad de 1 a 2 mm, en la posición de las 3, 6, 9 y 12 del reloj. La anestesia local se logra luego de 30 segundos de aplicada la misma. Posteriormente se aplica ácido acético y lugol para la delimitación de la zona a tratar, se realiza ablación de la misma y posteriormente se concluye con la limpieza del área y corroboración de la hemostasia.

La reepitelización completa suele ser en promedio de 4 a 5 semanas aunque existen varios factores que pueden retrasar la misma, y el primer control colposcópico se recomienda sea entre los 2 y 3 meses posterior al tratamiento cuando ya hayan desaparecido los efectos citopáticos de la radiofrecuencia.

Las complicaciones terapéuticas son excepcionales; en una serie publicada por el Dr Tatti y la Dra. Tinirello sobre 435 pacientes no se observó efectos adversos de importancia; solo unas pocas pacientes que presentaron hemorragia leve en los primeros días del posoperatorio, que en todos los casos respondieron de manera favorable luego de la aplicación de percloruro de hierro al 48%. (1,2, 10-12)

OBJETIVO GENERAL:

Dar seguimiento a pacientes con diagnóstico de ectropión cervical quienes fueron tratadas con esferolisis durante un período de 9 a 12 meses, valorar la respuesta al mismo y comparar con grupo control que fue tratada con criocirugía en la clínica de displasias del HRLALM en el período comprendido entre el 1 de enero 2007 al 30 de julio 2009.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Documentar la evolución clínica de las pacientes afectas de ectropión cervical y que fueron tratadas con electro cirugía con electrodo de esfera y compararlas con grupo control que fueron tratadas con criocirugía

Observar la reepitelización cervical por colposcopia después de tratamiento para eversión glandular.

Comparar los posibles efectos secundarios de la esferolisis con la criocirugía en el tratamiento del ectropión cervical.

Establecer efectividad de tratamiento 1 y 2.

Determinar número necesario a tratar y de daño de ambos tratamientos.

Comparar costo económico de cada uno de los tratamientos en el HRLALM

MATERIAL Y METODOS:

El protocolo de estudio que se plantea es de tipo observacional, transversal, retrospectivo, comparativo, a ciegas, biomédica y aplicada en el cual se incluirán a 120 pacientes con diagnóstico de ectropión cervical; el cual será realizado por medio de observación directa por especuloscopia o con la ayuda de un colposcopio, sintomáticas (leucorrea o sangrado por contacto) de 18 a 50 años de edad, con vida sexual activa.

A cada una de ellas se ofrecerá un tratamiento quirúrgico conservador, la mitad será tratada con electro cirugía con electrodo de esfera y la otra mitad con criocirugía, el método de asignación de tratamiento será aleatorización simple; se aplicará el tratamiento 1 a todas aquellas pacientes a quienes se les asigne números nones y el tratamiento 2 a las pacientes con numero par; previo consentimiento informado y aceptación de las mismas.

Posteriormente a su tratamiento serán sometidas a revisión clínica el primer mes y clínica y colposcópica los siguientes dos meses, luego cada 3 meses hasta completar un año del procedimiento.

Los tipos de medida de resultado incluirán: durante el procedimiento la intensidad del dolor así como de la hemorragia inherente al tratamiento; posteriormente se tomará en cuenta el alivio de los síntomas (flujo vaginal, hemorragia de contacto, evaluadas por la paciente, el médico o ambos) calidad de vida o satisfacción posterior al tratamiento y aspecto colposcópico del cuello uterino.

La intensidad del dolor se medirá en forma subjetiva utilizando la escala de 1-10, referida por la paciente durante el procedimiento, y se interpretará como leve cuando sea menor a 5, moderado de 5 a 7 y severo de 8 a 10.

El sangrado durante la intervención será clasificada como escasa cuando se limite en forma espontánea o con la utilización de solución percloruro de hierro (solución monsel), leve cuando sea necesario además de lo anterior dejar taponamiento compresivo de gasas en vagina; y moderada cuando a pesar de taponamiento no ceda la misma y sea necesario realizar cauterización posterior del sitio de sangrado.

El aspecto colposcópico del cuello uterino será evaluado por médicos del servicio de la clínica de Displasias del HRLALM, y será interpretada la reepitelización de la zona intervenida en porcentaje utilizando la escala del 1-100%.

GRUPO DE ESTUDIO:

Mujeres con vida sexual activa, de 18 a 50 años de edad con ectropión cervical diagnosticado por especuloscopia o colposcopia y sintomáticas (flujo vaginal persistente, hemorragia de contacto o ambas)

GRUPO PROBLEMA:

Pacientes con diagnóstico de ectropión cervical y que fueron sometidas a tratamiento de electro cirugía con electrodo de esfera.

GRUPO TESTIGO:

Pacientes con diagnóstico de ectropión cervical y que fueron tratadas con criocirugía

TAMAÑO DE LAMUESTRA:

120 pacientes que fueron intervenidas por eversión glandular con esferolisis y criocirugía en el servicio de displasias del HRLALM en el período comprendido de enero 2007 a julio 2009.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Mujeres de 18 a 55 años con vida sexual activa.
Diagnóstico de ectropión cervical por especuloscopia y / o colposcopia.
Con presencia de colporea recurrente o sangrado postcoito.

Aceptación del método de tratamiento ofrecido.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Embarazadas o posmenopáusicas.

Presencia de infección vaginal o cervicouterina.

Mujeres con lesión intraepitelial de bajo o alto grado o diagnóstico de cáncer cervicouterino.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Pacientes que no acudan a citas de revisión.

Que se embaracen durante el seguimiento.

RESULTADOS

La media de la edad fué de 32 y 34 años para grupo de criocirugía y esferolisis respectivamente analizados con T de Student con una $p > 0.05$ (TABLA 1), la edad máxima del primer grupo es 49 y la mínima es 18, del segundo grupo de 53 y de 20 respectivamente

La media de los partos fué de 1.7 y 1.9 para grupo de criocirugía y esferolisis respectivamente, con una $p > 0.05$ previo análisis con T de Student teniendo en general la distribución de los mismos como se presenta en GRAFICA1.

Se valoró la presencia de enfermedades concomitantes en ambos grupos, encontrando 5 casos en pacientes del grupo de criocirugía y 4 en el grupo de esferolisis (GRAFICA 7, TABLA 7), las patologías concomitantes consistieron en hipotiroidismo 1 caso, hipertensión 4 casos y diabetes mellitus tipo 2 en 4 casos, mediante prueba de Chi – cuadrada el valor de p fue de .500

El motivo de consulta al servicio de clínica de displasias fue leucorrea en un 100% y coitorragia en 43%, distribuido por grupos fué de 100% para leucorrea en ambos grupos y de 50 y 36% para coitorragia en el grupo de criocirugía y esferolisis, con un valor de p

previo análisis con prueba de Chi – cuadrada de 0.099 (GRAFICA 2, TABLA 2 Y TABLA 3)

El dolor reportado por las pacientes no tubo diferencia significativa, ninguna paciente presentó dolor severo según la escala empleada, teniendo como resultado un dolor leve 86.7% contra 90% y moderado 13.3% contra 10% en grupo de criocirugía y esferolisis respectivamente (GRAFICA 3, TABLA 4)

El sangrado obtenido durante la intervención quirúrgica fue escaso en 85% contra 81.7% y leve 15% contra 18.3% en grupo de criocirugía y esferolisis. (GRAFICA 4, TABLA 5), ANALIZADO MEDIANTE PRUEBA DE U DE MANN WHITNEY

Se realizó un seguimiento postratamiento al mes 1, 2, 3, 6, 9 y 12, encontrando mayor frecuencia de leucorrea postratamiento en pacientes con criocirugía contra pacientes de esferolisis, llegando a ser nula su presencia en la evaluación a los 9 y 12 meses en ambos grupos, ninguna de las pacientes presentó coitorragia en las valoraciones subsecuentes (GRAFICA 5, 6, TABLA 6)

El porcentaje de reepitelización fue similar en las valoraciones mensuales realizadas a los 2, 3, 6, 9 y 12 meses con una reepitalización al 99% a partir del 6° mes de valoración REEPITELIZACION 1, 2 Y 3 MEDIANTES PRUEBA DE T DE STUDENT (GRAFICA 8, TABLA 8)

Los costos de los procedimientos según tabulador de precios de la jefatura de Finanzas del HRLALM ISSSTE fué para Criocirugía 4532 y Esferolisis de 3673 pesos M.N (GRAFICA 9)

CONCLUSIONES:

Se realizó un estudio de tipo observacional, transversal, retrospectivo, comparativo, a ciegas, biomédica y aplicada en el cual se incluyó a 120 pacientes con diagnóstico de ectropión cervical sintomáticas de 18 a 50 años de edad, con vida sexual activa, a quienes se ofreció tratamiento quirúrgico conservador; la mitad de ellas fue sometida a criocirugía y la otra mitad a electrocirugía con electrodo de esfera observando lo siguiente:

La edad de presentación fue similar para los dos grupos las máximas fueron 49 y 53; las mínimas 18 y 20 años, para criocirugía y esferolisis respectivamente

El motivo de consulta al servicio de clínica de displasias predominó la leucorrea la cual se presentó en todas las pacientes sobre la mitad de las que se quejaron de coitorragia.

El dolor reportado por las pacientes no tubo diferencia significativa. Ninguna paciente presentó dolor severo según la escala empleada, teniendo como resultado un dolor leve 86.7% contra 90% y moderado 13.3% contra 10% en grupo de criocirugía y esferolisis respectivamente.

El sangrado obtenido durante la intervención quirúrgica fué escaso en los dos procedimientos por encima del 80 % y leve en alrededor de 15 %; ninguna paciente presento sangrado que requiriera intervención adicional para realización de hemostasia.

En el seguimiento postratamiento, encontramos mayor frecuencia de leucorrea en pacientes tratadas con criocirugía en los primeros meses; llegando a eliminarse hacia los 9 meses en ambos grupos, ninguna de las pacientes presentó coitorragia en las valoraciones subsiguientes probablemente porque la mayoría de ellas presentó abstinencia sexual por temor infundado a recaídas de problema de base. En este rubro se observó una diferencia importante en cuanto a la mejor aceptación de la esferolisis, respecto a la criocirugía.

El porcentaje de reepitelización del cérvix postratamiento tuvo un comportamiento similar con los dos procedimientos llegando a ser de 99% a partir del 6° mes de valoración, existiendo pequeñas diferencias en las primeras revisiones siendo mejor la misma en pacientes jóvenes y sin patología de base.

Los costos de los procedimientos según tabulador de precios de la jefatura de Finanzas del HRLALM ISSSTE es 859 pesos M.N. mas barato la realización de la esferolisis que la criocirugía, por lo que este ultimo es un parámetro importante a considerar al momento de decidir el tratamiento a emplear en nuestras pacientes. Cabe mencionar que estos costos son los aplicados a pacientes no derechohabientes y que requieran de estos procedimientos en nuestra institución.

Por lo anterior podemos afirmar que las pacientes diagnosticadas de ectropión cervical y que fueron tratadas por electrocirugía con electrodo de esfera tuvieron mejor aceptación en el seguimiento postratamiento además de que es mas barato respecto a la criocirugía.

No observamos diferencias significativas en los demás parámetros.

No existen reportes en la literatura mundial que hayan comparado estos procedimientos en el tratamiento de la eversión glandular por lo que no tenemos un parámetro de comparación de nuestra investigación.

ANEXOS

TABLA 1

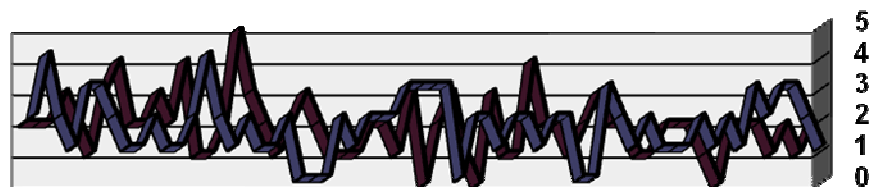
EDAD

	tratamiento	N	Media
Edad	criocirugia	60	32.33
	esferolisis	60	34.48

FUENTE: Archivo clínico HRLALM

GRAFICA 1

NUMERO DEPARTOS

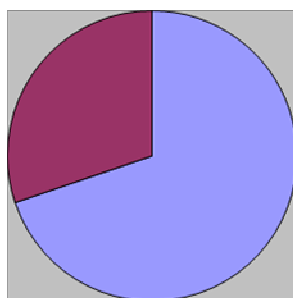


■ CRIOCIRUGIA ■ ESFEROLISIS

FUENTE: Archivo clínico HRLALM

GRAFICA 2

MOTIVO DE CONSULTA



■ LEUCORREA ■ COITORRAGIA

FUENTE: Archivo clínico HRLALM

TABLA 2

MOTIVO DE CONSULTA

SINTOMATOLOGÍA	No. Pacientes	Porcentaje
LEUCORREA	120	100%
COITORRAGIA	52	43%

FUENTE: Archivo clínico HRLALM

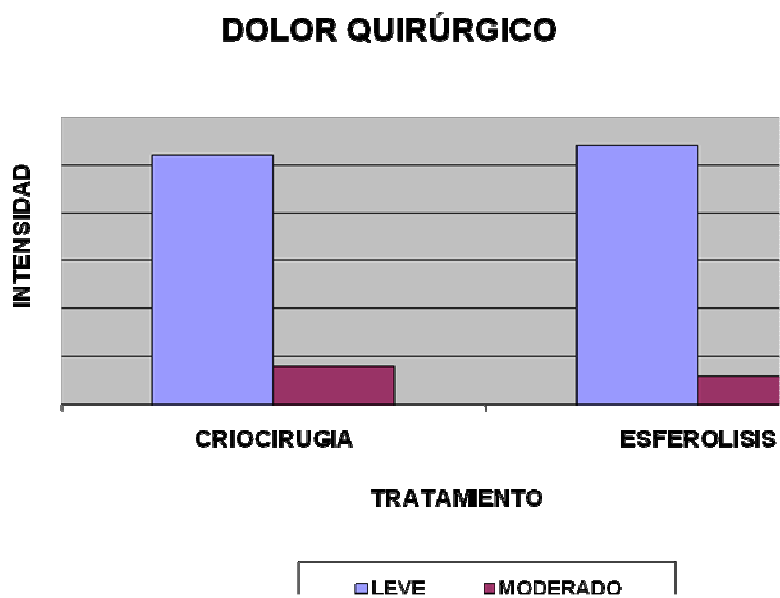
TABLA 3

MOTIVO DE CONSULTA

SINTOMATOLOGIA	Criocirugía	Esferolisis	Valor de p
Leucorrea	60 = 100%	60 = 100%	>0.05
Coitorragia	30 = 50%	22 = 36.6%	>0.05

FUENTE: Archivo clínico HRLALM

GRAFICA 3



FUENTE: Archivo clínico HRLALM.

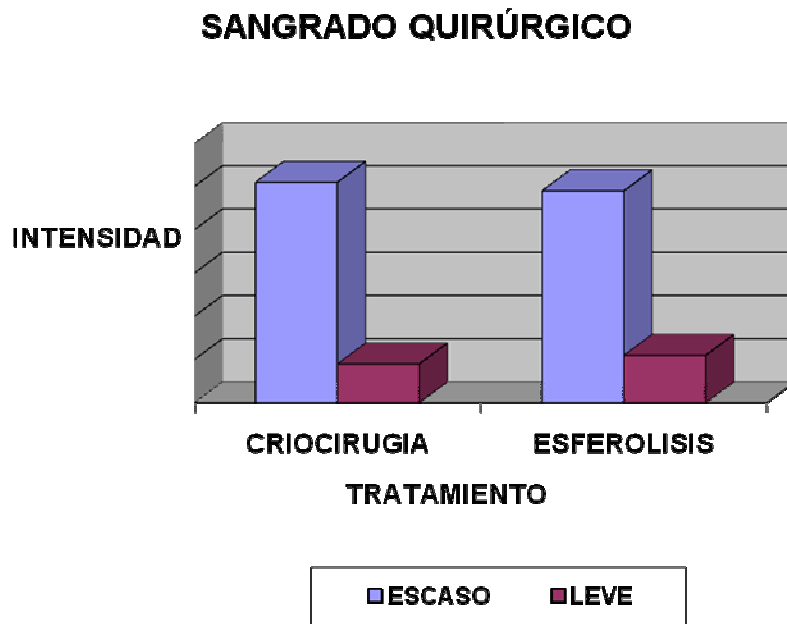
TABLA 4

DOLOR TRANSQUIRURGICO

Tratamiento	Intensidad	Frecuencia	Porcentaje
criocirugia	Leve	52	86.7
	Moderado	8	13.3
	Total	60	100.0
esferolisis	Leve	54	90.0
	Moderado	6	10.0
	Total	60	100.0

FUENTE: Archivo clínico HRLALM.

GRAFICA 4



FUENTE: Archivo clínico HRLALM

TABLA 5

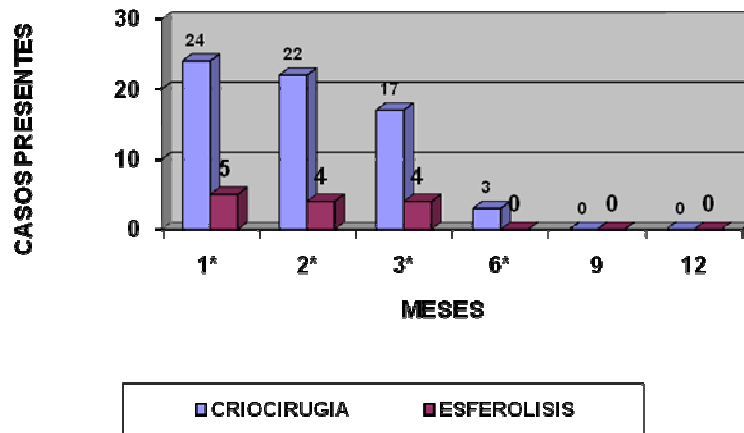
SANGRADO TRANSQUIRUGICO

tratamiento	Sangrado		Frecuencia	Porcentaje
criocirugía	Válidos	escaso	51	85.0
		leve	9	15.0
		Total	60	100.0
esferolisis	Válidos	escaso	49	81.7
		leve	11	18.3
		Total	60	100.0

GRAFICA 5

COLPORREA POSTQUIRURGICA

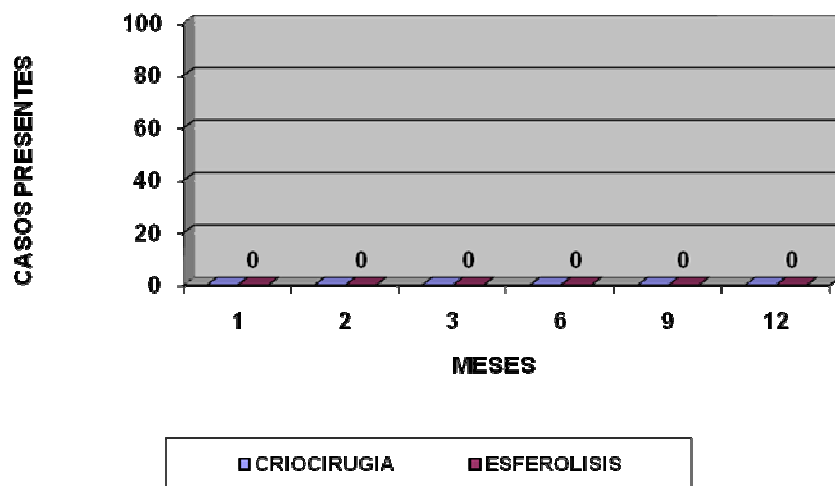
* = p menor a 0.05



FUENTE: Archivo clínico HRLALM

GRAFICA 6

COITORRAGIA POSTQUIRURGICA



FUENTE: Archivo clínico HRLALM

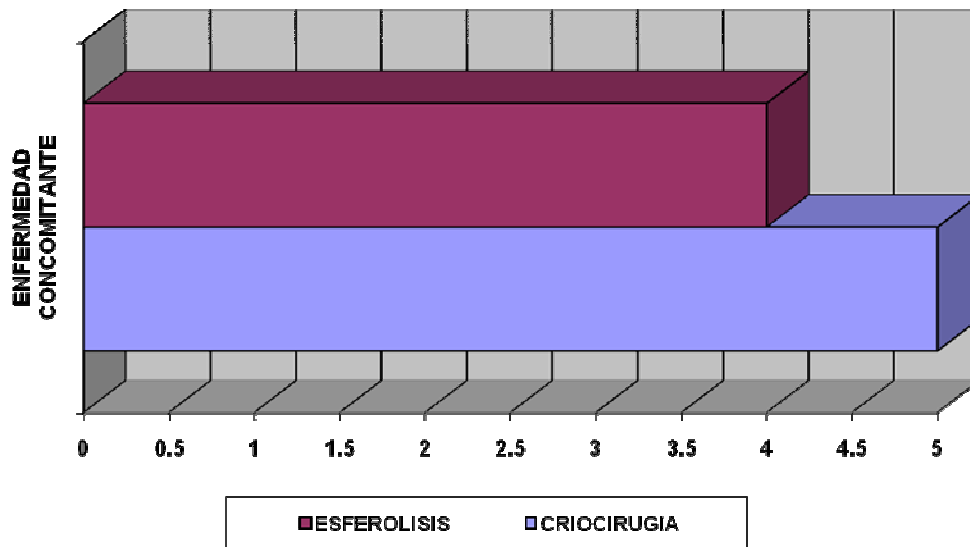
TABLA 6

SINTOMATOLOGÍA POSTQUIRÚRGICA

SINTOMATOLOGÍA	Meses	Criocirugía	Esferolisis
Colporrea	1	24 = 40%	5 = 8.3%
	2	22 = 36.7%	4 = 6.7%
	3	17 = 28.3%	4 = 6.7%
	6	3 = 5%	0
	9	0	0
	12	0	0
Coitorragia	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	9	0	0
	6	0	0
	12	0	0

FUENTE: Archivo clínico HRLALM

GRAFICA 7



F

UENTE: Archivo clínico HRLALM

TABLA 7

ENFERMEDAD CONCOMITANTE

tratamiento			Frecuencia	Porcentaje
criocirugia	Válidos	no	55	91.7
		si	5	8.3
		Total	60	100.0
esferolisis	Válidos	no	56	93.3
		si	4	6.7
		Total	60	100.0

FUENTE: Archivo clínico HRLALM

TABLA 8

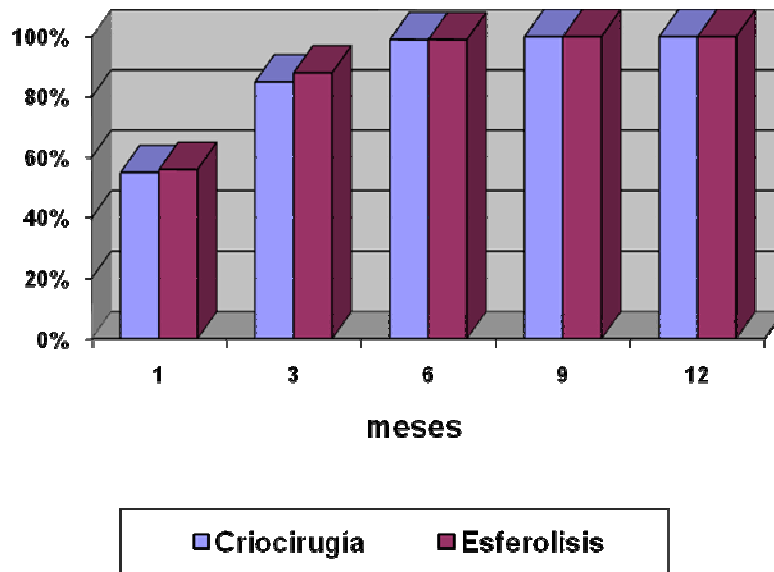
COMPARATIVO DEL PORCENTAJE DE REEPITELIZACIÓN

TRATAMIENTO	MESES	% REEPITELIZACION PROMEDIO
CRIOCIRUGIA	2	55%
	3	85%
	6	99%
	9	100%
	12	100%
ESFEROLISIS	2	56%
	3	88%
	6	99%
	9	100%
	12	100%

FUENTE: Archivo clínico HRLALM

GRAFICA 8

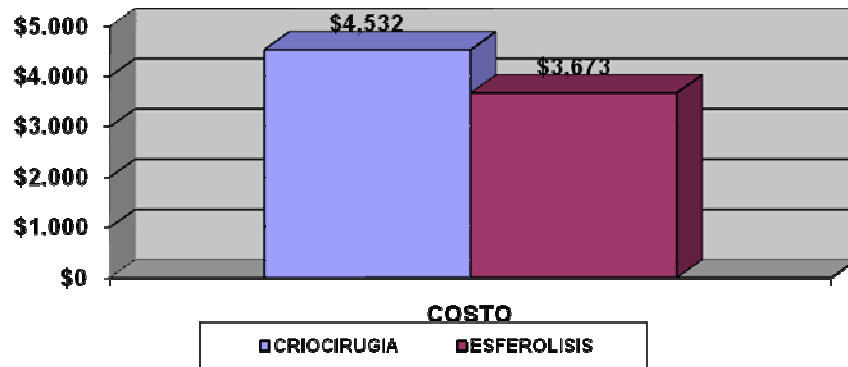
PORCENTAJE DE REEPITELIZACIÓN



FUENTE: Archivo clínico HRLALM

GRAFICA 9

COSTOS DE PROCEDIMIENTOS



FUENTE: Jefatura de Finanzas del HRLALM

BIBLIOGRAFIA:

1. Tatti S. Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior. En la era de la vacunación. Buenos Aires. Editorial medica Panamericana;2008 p 1-30 y 280-282.
2. Trejo S O, Lopez V J. Manual Informativo Diplomado de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia ISSSTE México DF. revisión 2009.
3. Speroff L, Glass R G, Kase N G. The Uterus. Clinical Gynecologic Endocrinologic and Infertility. . Philadelphia, ed Lipincott, 2003:124-5
4. Znaca J. The significance of the colposcopy and PAP Test in the primary health care. ISSN: 0350-199x, 2006; vol. 60, (6),pp. 74-7; PMID:18172988
5. .Massad LS, Behbaknt K, Collins YC, Cetjin HE.Hystologic findings from the cervix among older women with abnormal cervical cytology. Gynecologic Oncology, ISSN: 0090-8258,2003 mar; vol. 88, (3), pp.340-4; PIMD: 126448584
6. De Vuyst H, Claeys P, Njiru S, Steyaert S, De Sutter P. Comparison of PAP smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography. International journal of Gynaecology and Obstetrics: the Official Organ of the internacional Federation of Gynaecology and Obstetrics. ISSN:0020-7292,2005 May; Vol 89, (2), pp.120-6; PIMD: 15847874.

7. Bar-Am A, Daniel Y, Ron IG, Niv J, Lessing JB. Combined Colposcopy, Loop Conization, and Laser Vaporization reduces recurrent abnormal cytology and residual disease in cervical dysplasia. *Gynecologic Oncology*, ISSN:0090-8258, 2000 jul; Vol 78, (1), pp.47-51; PMID:10873409
8. Cheng XX. Observation therapeutic effect of cervical ectropion with microwave tissue coagulation and interferon suppository. *Chinese Medical Research and clinic* 2005; may.vol.3:(10) pp. 52-3.
9. Moniak CV, Kutzner S, Adam E, Harden J, Kaufman Rh. Endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. *The Journal of Reproductive Medicine*, ISSN:0024-7758, 2000 Apr; vol. 45, (4), pp. 285-92; PMID 10804483
10. Ferris DG, Hainer BL, Pfenninger JL, Zuber TJ. See and Treat, Electrosurgical loop excision the cervical transformation zone. *The Journal of family Practice*, ISSN:0094-3509, 2002 mar; Vol. 44, (3), pp. 253-7, PMID:8636676
11. Lyndeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Clinical Obstetrics and Gynaecology*. ISSN: 1521-6934, 2005 aug; vol. 19, pp545-61; PMID:16150393
12. Sariah LO, Derchain SF, Pitta DA, Morais SS, Rabelo Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone. *Journal of clinical Virology: the Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. ISSN:13866532, 2004 dec; Vol. 31, (4), pp. 270-4; PMID: 15494268