

**REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS PARA GRADUADOS  
POSTGRADO ANATOMÍA PATOLÓGICA  
HOSPITAL GENERAL DEL SUR**



**ATIPIAS COILOCÍTICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN  
TIPO VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A  
LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO**

Trabajo Especial de Grado presentado ante el Consejo Técnico de la División de Estudios para Graduados de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia como requisito para optar al título de Especialista en Anatomía Patológica.

Autora:  
Carolina Quijada Olivo de Murena.  
Médico Cirujano.

Asesor Académico:  
Dra. Zoila Romero de Amaro.  
C.I.: 5.850.130.  
Profesora Asociada de L.U.Z.  
Doctora en Ciencias Médicas.

**MARACAIBO, ENERO DEL 2004**

**ATIPIAS COILOCÍTIICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN  
TIPO VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A  
LESIONES PRE MALIGNAS DE CUELLO UTERINO**

**ATIPIAS COILOCÍTIICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO  
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO**

Autora:

---

Carolina Quijada Olivo de Murena.  
CI. 10.335.716.  
Médico Cirujano.

Asesor Académico:

---

Dra. Zoila Romero de Amaro.  
C.I. 5.850.130.  
Profesora Asociada de L.U.Z.  
Doctora en Ciencias Médicas.

## **DEDICATORIA**

A mi Madre, por su inmenso amor y apoyo incondicional.

A mis Hijos, Lucía, Nicola y Sofía, por que son la inspiración de mi vida.

A mi Esposo, Nicola, por estar siempre a mi lado, y juntos haber logrado ésta meta.

Al Sr. Salvatore y la Sra. Lucía, por estar dispuestos a ayudarme en todo momento.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por guiar mi camino.

A Mis Hijos, Lucía, Nicola y Sofía, por su paciencia.

A Mi Esposo Nicola, por acompañarme en todo momento.

Al Dr. Rolando Torres, por estar dispuesto a enseñarnos todos sus conocimientos.

A la Dra. Zoila, por ser una madre en todo el sentido de la palabra.

A Mis Compañeros de Estudio, ya que formamos un verdadero equipo.

## INDICE GENERAL

	<b>PÁG</b>
TITULO .....	I
DEDICATORIA .....	IV
AGRADECIMIENTO .....	V
INDICE GENERAL .....	VI
INDICE DE TABLAS .....	VII
INDICE DE GRÁFICOS .....	VIII
RESUMEN.....	X
ABSTRACT.....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XII
INTRODUCCIÓN.....	13
MATERIALES Y MÉTODOS .....	22
RESULTADOS .....	24
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	31
RECOMENDACIONES.....	32
TABLAS Y GRÁFICOS.....	33
BIBLIOGRAFÍA .....	46
ANEXOS .....	52

## INDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>	
TABLA I	Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de Cuello Uterino. Distribución según el número total de Biopsias.....	34
TABLA II	Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de Cuello Uterino. Distribución según el Número Total de Biopsias de Cuello Uterino.....	35
TABLA III	Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de Cuello Uterino. Distribución según Grupo Etéreo.....	36
TABLA IV	Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de Cuello Uterino. Distribución según el Grado de la Displasia.....	37
TABLA V	Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de Cuello Uterino. Distribución según el Número de Casos por Año.....	38
TABLA VI	Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones malignas de Cuello Uterino.....	39

## INDICE DE GRÁFICOS

	<b>Pág.</b>
GRÁFICO N°1 Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus Del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de Cuello Uterino. Distribución según el número total de Biopsias.....	40
GRÁFICO N°2 Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de Cuello Uterino. Distribución según el Número Total de Biopsias de Cuello Uterino.....	41
GRÁFICO N°3 Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de Cuello Uterino. Distribución según Grupo Etéreo.....	42
GRÁFICO N°4 Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de Cuello Uterino. Distribución según el Grado de la Displasia.	43
GRÁFICO N°5 Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de Cuello Uterino. Distribución según el Número de Casos por Año.....	44



	<b>Pág.</b>
GRÁFICO N°6 Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones Malignas de Cuello Uterino. Distribución Porcentual.....	45

## RESUMEN

QUIJADA OLIVO DE M, Carolina. **“ATIPIAS COILOCÍTICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO”**. La Universidad Del Zulia, Facultad de Medicina, División de Estudios para Graduados. Post-Grado de Anatomía Patológica. Hospital General del Sur. Maracaibo. Venezuela. 2004.

El objetivo del presente trabajo es determinar la presencia de Atipias Coilocíticas sugestivas de Infección tipo Virus del Papiloma Humano asociadas a Lesiones Premalignas de Cuello Uterino. El VPH comprende una familia de ADN virus de los cuales se han identificado más de 80 subtipos. Las lesiones premalignas de cuello uterino abarcan un espectro de epitelios escamosos con alteraciones en la maduración y la diferenciación, se han clasificado, dependiendo de la severidad de los cambios en leve, moderada y severa. Existen múltiples evidencias que indican la asociación entre el VPH y las neoplasias epiteliales cervicales. Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, en base a la información consignada en los informes de biopsias de cuello uterino del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur de Maracaibo, en el período desde Enero del 1998 hasta Diciembre del 2002. La población estudiada fue de 5022 biopsias, de las cuales 459 resultaron con patologías de cérvix, y 202 muestras (4,02%) fueron incluidas. El grupo etáreo más afectado fue el comprendido entre 41-50 años, con 81 casos (40,09%). Se observó que existía alta asociación entre coilocitosis y NIC I con 136 casos, lo que representó el 67,32%. Según los años estudiados, en el 2000 se registraron 54 biopsias con lesiones (26,73%), de las cuales 36 casos presentaron asociación VPH con displasia leve (NIC I); 17 casos con VPH-displasia moderada (NIC II) y 1 caso con asociación VPH-displasia severa (NIC III). Se registraron 6 casos (1,30%) con VPH-Carcinoma epidermoide. Conclusión: El Virus del Papiloma Humano constituye un agente reconocido en la génesis de las Lesiones Premalignas de Cuello Uterino.

**Palabras Claves:** Virus del Papiloma Humano (VPH); Neoplasias Intraepiteliales Cervicales (NIC).

## ABSTRACT

QUIJADA OLIVO DE M., Carolina. **COILOCITICS ATIPIA SUGGESTIVE OF HUMAN PAPILOMA VIRUS INFECTION TYPE ASSOCIATED TO PREMALIGN LESIONS OF UTERINE CERVIX**. University Of Zulia, Faculty of Medicine, Division of Post. Grade Studies. Pathological Anatomy Post Grade. General del Sur Hospital. Maracaibo. Venezuela. 2004.

The objective of the present study is to determine the presence of coilocitias suggestive of Human Papilloma Virus Infection (HPV) associated to premalign lesions of the uterine cervix. The HPV includes a DNA family virus of which they have been identified more than 80 subtypes. The premalign lesions of the uterine cervix include a group of squamous epithelium with alterations in the maturation and differentiation. They have been classified, depending on the severity of the changes in slight (CIN I), moderate (CIN II) and severe (CIN III). Multiple evidences indicate the association between the HPV and cervical intraepithelial lesions. An observational, transversal, retrospective and descriptive study was carried out, on the basis of the data consigned in the information of biopsies of uterine cervix of the Pathological Anatomy Service of the General del Sur Hospital in Maracaibo, in the period from January of the 1998 to December of the 2002. The studied population was of 5022 biopsies, from which 459 were with cervical pathologies, and 202 samples (4.02%) were including. The more affected age group was between 41-50 years, with 81 cases (40.09%). It was observed that existed high association between coilocitias and CIN I with 136 cases, represented 67.32%. According to the studied years, of 2000, 54 biopsies with premalign lesions were registered (26.73%), of which 36 cases displayed HPV associated with slight dysplasia (CIN I); 17 cases with HPV-moderate dysplasia (CIN II) and 1 case with HPV- severe dysplasia (CIN III). 6 cases (1.30%) with HPV-Carcinoma were registered. Conclusion: The Human Papilloma Virus Infection constitutes a recognized agent in the genesis of premalign lesions of the uterine cervix.

Key words: Human Papilloma Virus (HPV); Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN).

## **ABREVIATURAS**

**ADN:** Acido desoxirribonucleico.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**NIC O CIN:** Neoplasia Intraepitelial Cervical.

**VPH:** Virus del Papiloma Humano.

## INTRODUCCION

El Cuello del útero es un foco esencial para las infecciones potencialmente graves de la parte superior del aparato genital, así mismo, es un órgano diana para los carcinógenos virales o químicos; los cuales pueden dar lugar a carcinomas infiltrantes<sup>4</sup>.

El Carcinoma cervical constituye una de las principales causas de muertes por cáncer en mujeres alrededor del mundo. En países en vías de desarrollo, donde la prevalencia de la enfermedad es alta, es la primera causa de muerte en mujeres, se estima que ocurren aproximadamente 340.000 muertes durante 1985 <sup>10, 43</sup>.

Desde la utilización y el amplio uso del método de Papanicolau <sup>9</sup>, el carcinoma cervical representa la 4ta. Enfermedad neoplásica maligna más frecuente en mujeres de países desarrollados <sup>21</sup>.

Los estudios epidemiológicos revelan que en la patogenia de las lesiones de cuello uterino, interviene un agente de transmisión sexual, basándose en los factores de riesgo como son la edad temprana del primer coito, las parejas sexuales numerosas y una pareja masculina con muchas parejas sexuales previas <sup>4</sup>.

Existen otros factores de riesgo, un poco menos conocidos, como son el uso de anticonceptivos orales, el tabaquismo, el número de partos habidos, los antecedentes

familiares, las infecciones genitales asociadas y la falta de circuncisión de la pareja sexual masculina <sup>4</sup>.

El Cuello uterino está constituido por una mezcla de tejido conectivo fibroso en el seno del cual se encuentran fibras musculares lisas y fibras elásticas. La porción intravaginal no posee fibras musculares lisas, éstas aparecen en el endocérvix, pero es a nivel del istmo donde son más abundantes, enredándose para formar un verdadero esfínter. El epitelio epidermoide recubre la parte vaginal del cuello. Es sensible como el de la vagina, a los estímulos hormonales y se renueva en 5 días, pero en 3 días solamente tras la ingestión de estrógenos. Sufre por tanto las mismas transformaciones citológicas que el epitelio vaginal; contiene glucógeno y descama células superficiales. Este epitelio reposa sobre una membrana basal. El epitelio cilíndrico endocervical se compone de una sola capa de células secretoras tapizando toda la superficie circunferencial del canal endocervical. Las células son altas, con núcleos basales, uniformes con un citoplasma conteniendo mucopolisacáridos ácidos y ácido siálico. Las modificaciones de la secreción del moco cervical son reguladas por la actividad hormonal. El estroma conjuntivo del cuello está compuesto por fascículos conectivos, de fibras elásticas y de músculo liso. La transición de las fibras conjuntivas del cuello con las fibras musculares lisas del cuerpo uterino es a veces progresiva, a veces brusca. La unión exo-endocervical está constituida en un 70 % de los casos en sus  $\frac{3}{4}$  externos por epitelio epidermoide, mientras que hasta 1 cm alrededor del orificio existe un epitelio de tipo cilíndrico <sup>4,9</sup>.

Gran cantidad de evidencias indican que el Virus del Papiloma Humano juega un rol fundamental en la etiología de lesiones pre malignas y malignas del Cuello Uterino

48

El VPH comprende una familia de virus ADN de los cuales más de 60 subtipos han sido caracterizados. Puede detectarse por microscopía electrónica, observándose como inclusiones intranucleares cristalinas y en ocasiones filamentosas o identificarse de manera específica por inmunohistoquímica o análisis virológico por hibridación <sup>35</sup>.

La infección por VPH se transmite por contacto sexual, pero el mecanismo por el cual estos virus lo hacen no está claro. Sin embargo, aún cuando la pareja no tenga lesiones visibles, se produce la infección. El período de incubación después del contacto sexual es alrededor de pocos meses hasta 1 año <sup>5</sup>.

Cuando el virus se transmite, penetra las células epiteliales a través de la membrana basal y produce 2 categorías generales de alteraciones epiteliales las cuales son relevantes para el diagnóstico y la clasificación. El primero es un efecto citopático, viral, en la maduración, lo cual genera células bien diferenciadas con atipias coilocíticas. Esto se produce por el ciclo vital del virus, el cual es estimulado por el proceso de maduración normal del epitelio. Es importante resaltar que este proceso ocurre en células bien diferenciadas que son incapaces de dividirse. La segunda es la alteración en el patrón de crecimiento y diferenciación del epitelio, lo cual origina cambios fundamentales en la replicación de células basales y parabasales.

Este fenómeno produce alteraciones morfológicas en todas las capas celulares del epitelio. Estas alteraciones celulares son mediadas por la expresión temprana de los genes E<sub>6</sub> y E<sub>7</sub> del Virus del Papiloma Humano, lo cual induce bloqueo del ciclo celular normal y origina alteración de las funciones de otros genes <sup>5</sup>.

El patrón morfológico de la infección por el Virus del Papiloma Humano en el epitelio escamoso cervical es la Coilocitosis, también conocida como Atipia Coilocítica, lo cual representa una alteración relacionada con la expresión viral de la proteína E<sub>4</sub> y la disrupción que ello causa en la matriz citoplasmática. El Coilocito es una célula escamosa madura superficial o intermedia caracterizada por una vacuolización perinuclear definida, con citoplasma periférico irregularmente teñido y un núcleo agrandado con membrana nuclear ondulante y la cromatina densa. Puede ocurrir binucleación y multinucleación. Para realizar el diagnóstico de coilocitosis deben estar presentes estos criterios, además, debe sospecharse de infección por VPH <sup>21, 35</sup>.

Debe tomarse en consideración, que en algunos casos, el citoplasma puede exhibir otros tipos de vacuolización como aquella relacionada con la presencia de glucógeno intracelular, con lo cual es preciso realizar un análisis exhaustivo y diferenciarlo de la verdadera coilocitosis. Este es el caso particular de la condición conocida como Atipia Escamosa post-menopáusica, en la cual el halo claro perinuclear puede ser prominente. Esto no implica que no exista infección por VPH, en ausencia de coilocitosis ya que ciertamente puede suceder <sup>35</sup>.



El Virus del Papiloma Humano ha sido relacionado a varios tipos de enfermedades del Cuello Uterino, desde aquellas relativamente inocuas como el Condiloma Acuminado hasta el Carcinoma Epitelial a veces fatal <sup>9</sup>.

Existen múltiples evidencias que indican el rol esencial de los Virus del Papiloma Humano en la génesis de las neoplasias cervicales <sup>29, 48</sup>. Desde hace 20 años aproximadamente, se descubrió la presencia del Virus del Papiloma Humano en la génesis de las Neoplasias Escamosas Genitales. El foco de atención varía e incluye estudios de los mecanismos moleculares de las neoplasias inducidas por Papilomavirus, los rasgos patológicos de este proceso, epidemiología y el manejo clínico y terapéutico <sup>6</sup>. De los 60 subtipos identificados, particularmente el tipo 16, considerado de alto riesgo está fuertemente asociado a las neoplasias intraepiteliales cervicales de alto grado, y a los carcinomas cervicales invasores. Los de grado intermedio, 18, 31, 33, 35, 39, 45 y 52 entre otros, también pueden causar carcinomas invasivos <sup>5,8</sup>.

Hay una amplia asociación entre el VPH y neoplasia. El subtipo 18, es altamente oncogénico, y puede observarse como precursoras de lesiones de bajo y de alto grado. Los subtipos 31, 33 y 35 pueden asociarse con lesiones neoplásicas de bajo grado, y se han tipificado como menos agresivos <sup>5,49</sup>.

La frecuencia de los diferentes serotipos del Virus del Papiloma Humano depende del área geográfica estudiada. Así, el serotipo 18 es más prevalente en Asia que en

otras regiones, mientras que en Latinoamérica destacan los tipos 16, 18 y 31.

Estudios realizados reportan que en los Estados Unidos un 80 % de las mujeres estarán afectadas por esta infección en algún momento de su vida, pero de modo pasajero y no recurrente. En el 5 – 10 % de este grupo, la infección será relevante, con probabilidad de riesgo para lesiones premalignas y malignas de cuello uterino <sup>22</sup>.

Los Virus del Papiloma Humano considerados de alto riesgo producen efectos de los oncogenes virales en las células madres y en la población celular de replicación, iniciando una serie de eventos moleculares que interrumpen el ciclo celular, ésta alteración puede aumentar la susceptibilidad de las células por daño al ADN <sup>5</sup>.

Con respecto a la histogénesis de las lesiones cervicales, los acontecimientos determinantes de este proceso tienen lugar a nivel del epitelio pavimentoso en la proximidad con el epitelio endocervical, en lo que es conocido como la unión escamo-columnar. La traducción morfológica de este proceso se expresa como una imagen que progresivamente reemplaza la arquitectura normal del epitelio pavimentoso madurativo por una población de células pequeñas “basaloides” que no maduran en los estratos medio y superior sucesivos y que manifiestan en su evolución una tendencia a la despolarización. En este punto, el crecimiento epitelial está claramente incrementado si lo comparamos con el epitelio sano. Esto se refleja en el aumento del número de mitosis. Entre ésta población celular en expansión, se supone que se

selecciona o seleccionan un clon o clones celulares que manifiestan características invasivas, con la propiedad de rebasar la membrana basal, frontera hasta entonces entre el epitelio y el estroma subyacente. Se trata de un proceso neoplásico progresivo y unifocal, que tiene su origen en un epitelio pavimentoso que representaba hasta aquel momento sucesiones celulares madurativas ordenadas. Estas lesiones han sido identificadas con diferentes denominaciones, entre las cuales tenemos: lesiones iniciales, borderline, displasias, o neoplasias intraepiteliales <sup>21</sup>.

Estas lesiones intraepiteliales muestran amplios rasgos celulares característicos, dependiendo del estadio, como lo son: agrandamiento celular, contornos irregulares e hipercromasia del núcleo. Además, aumento de la actividad mitótica, alteración del patrón de maduración. También hay disminución o ausencia del glucógeno citoplasmático <sup>35</sup>.

El término Displasia se utiliza cuando los rasgos citológicos atípicos se acompañan de una alteración parcial del patrón normal de crecimiento y está preservada la organización de la membrana basal. En contraste, el término carcinoma in situ se emplea cuando no existe diferenciación en el epitelio y la membrana basal sufre invasión. La displasia se divide en leve, moderada y severa, dependiendo de la severidad de los cambios <sup>21, 44</sup>. La displasia de bajo grado se define como un máximo de 3 capas de células displásicas con menos de 20 células cada una. Cualquier espécimen que tenga más de esto es considerado como displasia de grado intermedio o de alto grado <sup>15</sup>.

La Neoplasia Cervical Intraepitelial (NIC), es un espectro de epitelios escamosos anormales en uno de cuyos extremos se hallan lesiones con alteraciones en la estructura y en la maduración, pero bien diferenciados, y en el otro extremo se encuentran epitelios totalmente indiferenciados, extendidos en la superficie y/o las glándulas sin invasión del estroma <sup>17</sup>.

Las NIC han sido tradicionalmente dividida en grados de acuerdo a la extensión del reemplazo del epitelio por células parabasales anormales en proliferación, sin embargo, el grado de atipia nuclear y la cantidad de las figuras de mitosis presentes en estos epitelios, también deben ser consideradas y probablemente resulten criterios más importantes. Si la proliferación se limita al tercio basal del epitelio, la lesión se clasifica como NIC I (SIL de bajo grado). Aún cuando los dos tercios superiores del epitelio contengan células maduras, ellas son anormales. Células con núcleos agrandados y pleomórficos, contienen una cromatina hipercromática, la que puede estar presente en los niveles superiores, pero ello representa células degeneradas, y se clasifican éstas lesiones como NIC I. También se incluyen en ésta categoría, las lesiones con Coilocitosis con una evidencia mínima o no de proliferación en la capa basal. Las lesiones clasificadas como NIC I tienen amplio grado de características morfológicas <sup>3, 4, 9, 17, 35, 44</sup>.

Los criterios histológicos de malignidad se rigen por la extensión vertical de la capa basal atípica y la constatación de una posible invasión del estroma. El epitelio atípico

resalta por su mayor tamaño e hipercromatismo de los núcleos, aumento de mitosis y mayor extensión. Si el epitelio atípico traspasa la membrana basal y se infiltra en el estroma se constata un carcinoma invasivo <sup>17</sup>.

Desde el punto de vista ultraestructural, estudios han revelado un amplio rango de alteraciones superficiales, nucleares y citoplasmáticas similares a las observadas con microscopio de luz <sup>12</sup>.

En 1967, la O.M.S., reuniendo en Ginebra a los expertos mundiales, se aporta una mejora de la definición del cáncer: “El Carcinoma in situ puede ser definido como una lesión de características histológicas y citológicas de carcinoma, pero limitado al epitelio de superficie del exocérvix y/o del endocérvix” <sup>21</sup>.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo para determinar las atipias coilocíticas sugestivas de infección tipo virus del Papiloma Humano asociadas a lesiones premalignas de cuello uterino. Los datos se obtuvieron a partir de la revisión exhaustiva de los informes de biopsias de cuello uterino procesadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur “Dr. Pedro Iturbe” de Maracaibo, durante el período comprendido entre Enero del año 1998 hasta Diciembre del 2002.

La población evaluada fue de 5022 casos, de los cuales 459 resultaron con diagnóstico de patologías de cuello uterino, y 202 las muestras incluidas en el estudio.

Se utilizó una ficha de recolección de datos, en la cual se registró el número de historia de las pacientes, fecha del estudio, la edad, el diagnóstico clínico, la descripción histológica y el diagnóstico histopatológico. Así mismo, se tomó en cuenta la distribución de las pacientes según el grupo etáreo, el diagnóstico patológico de atipias coilocíticas sugestivas de infección tipo virus del papiloma humano asociadas a lesiones premalignas de cuello uterino, registrando su distribución e incidencia por años.

Se excluyeron aquellas pacientes con datos clínicos incompletos, biopsias mal procesadas o realizadas a nivel extrahospitalario y aquellas con diagnósticos de lesiones malignas de cuello uterino.

Los resultados fueron agrupados en una hoja de cálculo Microsoft Excel 2000, fueron distribuidos según frecuencia y porcentaje y analizados mediante estadística descriptiva. Se presentaron los resultados en tablas y gráficos.

## RESULTADOS

Se estudiaron 5022 informes de Biopsias procesadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur “Dr. Pedro Iturbe” de Maracaibo, Venezuela, durante el lapso comprendido entre Enero de 1998 hasta Diciembre de 2002.

Los resultados obtenidos fueron agrupados en Tablas y Gráficos y se analizaron aquellos casos positivos para nuestro estudio a través de frecuencias y porcentajes.

Se seleccionaron tomando en cuenta los criterios de inclusión, 202 biopsias de cuello uterino, lo cual representó el 4,02% del total de casos procesados durante el lapso de tiempo estudiado; ésta distribución se refleja en la Tabla I (Gráfico N°1).

Se estableció la relación porcentual entre el total de biopsias de cuello uterino procesadas, 459 casos, y los casos positivos, los cuales representaron el 44% con 202 biopsias (Tabla II-Gráfico N°2).

La Tabla III-Gráfico N°3, refleja la distribución de las lesiones con atipias coilocíticas sugestivas de infección tipo virus del papiloma humano asociadas a lesiones premalignas de cuello uterino según el grupo etáreo, en la cual podemos observar que el grupo de pacientes más afectadas se encuentran entre los 41-50 años, con 81 casos, lo que representa el 40,09% del total. En orden de frecuencia le sigue



el grupo entre los 31-40 años de edad, con 58 casos, lo que constituye el 28,71%. Luego, el grupo entre 21-30 años, con 31 pacientes (15,34%). Así mismo, se registraron 18 casos (8,91%) en el grupo entre 51-60 años. Aquellas pacientes con menor frecuencia fueron las ubicadas en el grupo de 11-20 años, con 9 casos (4,44%) y el de 61 años y más, con sólo 5 pacientes, lo que refleja un 2,47% del total.

En la Tabla IV-Gráfico N°4, se registra la asociación entre la presencia de atipias coilocíticas sugestivas de infección tipo virus del papiloma humano y las lesiones premalignas de cuello uterino según el grado de la displasia presente, en la cual observamos que relacionado con displasia leve (NIC I) se registraron 136 casos, representa el 67,32% del total; le sigue en orden de frecuencia la displasia moderada (NIC II) con 51 casos (25,24%) y en menor número, la displasia severa (NIC III) con 15 casos, constituyendo un 7,42%.

La Tabla V-Gráfico N°5, representa la asociación de las lesiones según el número de casos estudiados por año, en el que podemos apreciar que durante el año 2000, fueron estudiadas 54 biopsias con lesiones (26,73%) de las cuales 36 casos presentaron asociación con displasia leve (NIC I); 17 casos presentaron asociación con displasia moderada (NIC II) y sólo 1 caso con displasia severa (NIC III). En el año 1999, se registraron 53 biopsias con lesiones asociadas, con 32 casos relacionadas con displasia leve, 17 casos con displasia moderada y sólo 4 pacientes con displasia severa. En orden de frecuencia le sigue el año 2001 con 39 biopsias, de las cuales 30 tuvieron relación con displasia leve, 8 casos con displasia moderada y 1

sólo caso con displasia severa. Los años con menor frecuencia fueron 1998 y 2002, durante el primero, se registraron 30 biopsias, con 15 casos asociados con displasia leve, 7 casos asociados a displasia moderada y 8 a displasia severa; para el año 2002, se estudiaron 26 casos en total, con 23 asociados a displasia leve, 2 a displasia moderada y sólo 1 caso con displasia severa.

Igualmente, se registró la presencia de lesiones tipo virus del papiloma humano asociadas a lesiones malignas de cuello uterino, lo cual se refleja en la Tabla VI-Gráfico N°6, en el cual se registraron 6 casos relacionados con carcinoma epidermoide, y representó el 1,30% del total de biopsias de cuello uterino procesadas durante 10 años.

## DISCUSIÓN

La infección por Virus del Papiloma Humano está asociada a un incremento en el riesgo de lesiones de cuello uterino en mujeres, ésta precede y predice la aparición de lesiones de cuello uterino de alto grado, y la persistencia de un tipo específico de VPH se asocia con el desarrollo de éstas. Por el contrario, en las lesiones de bajo grado no hay diferencias con varios serotipos del virus o con el mismo <sup>22</sup>.

A nivel mundial, los tumores del tracto genital femenino representan una quinta parte de los tumores de la mujer. El más frecuente es el de cérvix (11,6%), seguido del cáncer de ovario (4,3%), endometrio (3,7%) y de vagina y vulva. Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad <sup>49</sup>. En la mayoría de los países en desarrollo, es el cáncer más frecuente en la mujer, Parkin <sup>26</sup>. Nuestro estudio refleja que las cifras de patologías de cuello uterino representan el 4,02% del total de biopsias realizadas durante un período de 10 años, lo cual posiblemente tenga relación con lo expresado por Bjorge <sup>1</sup> y Sigurdsson <sup>42</sup>, quienes señalan una disminución constante en las últimas tres décadas de las cifras de patologías premalignas y malignas de cérvix.

El 44% de las biopsias evaluadas, presentaron una asociación entre atipias coilocíticas sugestivas de infección tipo VPH y lesiones premalignas de cuello uterino, lo cual tiene una amplia base si se compara con estudio realizados a nivel mundial, en los que se expresa ampliamente ésta relación, Casas-Cordero <sup>2</sup>, Crum <sup>6, 7</sup>, Kurman

<sup>15, 16, 17</sup>, Meisel <sup>20</sup>, Nuovo <sup>24</sup>, Reid <sup>31, 32, 33</sup>, Selvaggi <sup>40</sup>, Syrjanen <sup>45</sup>, Shiffman <sup>37, 38, 39</sup>, Walboomers <sup>46</sup>. Según BOSH <sup>49</sup>, en el año 2000, demostró que las mujeres con infección por VPH presentaban 60 veces mayor riesgo de desarrollar carcinoma cervical que las mujeres con VPH negativo.

La prevalencia de infección tipo VPH disminuye con la edad y se inicia a partir de un pico a los 20 años <sup>41</sup>. Según el estudio de Dillner y col <sup>11</sup>, se consiguió una ligera prevalencia en mujeres entre 30 y 39 años. Otros investigadores señalan que la mayoría de los casos de NIC III se diagnostican en pacientes entre los 20 y 34 años, con un pico de incidencia entre los 25 y 29 años de edad <sup>28</sup>. Estudios epidemiológicos realizados por Rivero <sup>50</sup>, en Estados Unidos de América durante 2001, indican que el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más importante en la época actual, debido a la alta tasa de promiscuidad entre mujeres jóvenes en edades comprendidas entre 20-39 años. Sin embargo, en nuestro país, Oliveros, Durán y Ganuza <sup>25</sup>, durante el año 2001, señalan que la presencia de infección por VPH predominó en mujeres entre 21-30 años y de 41 años o más, lo cual se correlaciona directamente con nuestra investigación.

Los resultados obtenidos reportan un 68,80% de pacientes en el grupo etáreo comprendido entre 31-50 años; el pico con mayor prevalencia estuvo en aquellas pacientes entre 41 y 50 años, lo cual por lo general se relaciona con la edad de mayor incidencia del carcinoma cervical invasor <sup>28</sup>, y no con lesiones premalignas.

Basado en la asociación entre tipos específicos de VPH y los diferentes grados de Neoplasias Intraepiteliales Cervicales y de Carcinoma escamoso invasivo, el VPH puede agruparse en 4 categorías: a) grupo de bajo riesgo (tipos 6-11) <sup>30, 37</sup> asociado a NIC I pero ausente en carcinomas invasivos; b) grupo de riesgo intermedio (tipos 31, 33, 35, 51, 52 y 58) detectados en NIC y en pequeños focos de carcinomas invasivos; c) grupo de alto riesgo (tipo 16) relacionado con NIC II, NIC III y carcinomas; y d) grupo de alto riesgo (tipo 18, 45 y 56) los cuales se relacionan con más frecuencia con carcinomas invasivos que con NIC <sup>5,32, 36, 49</sup>.

Pueden detectarse las secuencias de nucleótidos del ADN viral por métodos de hibridación en el 90% de las lesiones preinvasivas y de los carcinomas invasivos del cuello uterino <sup>13, 19, 47</sup>.

Nuestro estudio reporta un 67,32% de pacientes con asociación VPH-NIC I; mientras que le sigue en orden de frecuencia la asociación VPH-NIC II y VPH-NIC III. Aún cuando los resultados obtenidos nos permiten sugerir que las neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado son más frecuentes que las de grado moderado y severo, debemos tomar en cuenta lo expresado por Kataja y col <sup>14</sup>, en el que asevera que el análisis molecular del VPH muestra una distribución heterogénea de ambos subtipos de alto y bajo riesgo en las lesiones de displasia ligera/NIC I, las cuales son más frecuentes, y los estudios de seguimiento a largo plazo muestran una tasa de progresión a NIC II y a NIC III similares.

El índice de mortalidad debido a Carcinoma Cervical invasor ha descendido un 70% desde la época de Babés y Viana, y en la publicación de los clásicos trabajos de Papanicolau y Traut, en 1928, sobre el uso de la evaluación citológica para la detección del Carcinoma de cérvix uterino en sus estadios preinvasores<sup>21</sup>. En Estados Unidos, anualmente se detectan alrededor de 500 casos de cáncer cervical, el 80% de dichos casos se encuentran en países en desarrollo Shiffman<sup>51</sup>.

Sólo se consiguió el 1,30% de las pacientes con asociación VPH carcinoma, lo que representa una mínima cifra de ésta patología, considerada como una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial<sup>27</sup>.

## CONCLUSIONES

- El Virus del Papiloma Humano juega un rol fundamental en la etiología de lesiones premalignas y malignas de cuello uterino.
- El patrón morfológico de la infección por el VPH es la coilocitosis o atipia coilocítica.
- Se estudiaron 202 biopsias de cuello uterino, lo cual representó el 4,02% del total de los casos procesados en 10 años, en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur.
- De 459 biopsias de cuello uterino, el 44% (202 casos) fueron las muestras que presentaron asociación VPH- Neoplasia intraepitelial cervical.
- El grupo etáreo más afectado fue el comprendido entre 41-50 años, con 81 casos ( 40,09%).
- La asociación entre virus del papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical grado I (NIC I), se observó en 136 casos (67,32%); relacionado con NIC II se obtuvieron 51 muestras (25,24%) y con displasia severa (NIC III) 15 casos con 7,42%.
- El año con mayor prevalencia de casos positivos fue el 2000, con un total de 54 biopsias (26,73%). De éstas, 36 casos presentaron asociación con NIC II y sólo 1 caso con NIC III.
- Se reportaron 6 casos (1,30%) relacionado con carcinoma epidermoide.

## **RECOMENDACIONES**

- Tomando en cuenta los resultados obtenidos es importante recalcar la importancia de la infección tipo virus del papiloma humano como agente causal de patologías premalignas y malignas de cuello uterino.
- Ante el diagnóstico presuntivo de VPH debe confirmarse la infección e identificarse el subtipo viral.
- Promocionar la toma de muestras citológicas a grupos de población de alto riesgo, que no participen en los diferentes programas de prevención.
- Efectuar biopsia de cuello uterino a toda mujer con lesión sospechosa de infección por VPH, o con resultado citológico sugestivo de la misma.
- Establecer una estrecha relación entre el médico clínico y el patólogo para que la obtención de la muestra y los datos de las pacientes sean lo más exactos posibles.



# **TABLAS Y GRÁFICOS**

**TABLA I**

**ATIPIAS COILOCÍTCAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO VIRUS  
DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO.  
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL NÚMERO TOTAL DE BIOPSIAS  
REALIZADAS.  
1998-2002.**

	<b>Nº DE CASOS</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
CASOS ESTUDIADOS	5022	100
CASOS POSITIVOS	202	4,02

**F. de I. : Archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del  
Sur.**

**TABLA II**

**ATIPIAS COILOCÍTIICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO VIRUS  
DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO.  
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL NÚMERO TOTAL DE BIOPSIAS DE  
CUELLO UTERINO.  
1998-2002.**

	<b>Nº DE CASOS</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
BIOPSIAS DE CUELLO UTERINO	459	100
CASOS POSITIVOS	202	44

**F. de I. : Archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del  
Sur.**

**TABLA III**

**ATIPIAS COILOCÍTCAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO VIRUS  
DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO.  
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL GRUPO ETÁREO.  
1998-2002.**

<b>GRUPO ETÁREO</b>	<b>Nº DE CASOS</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
11-20 años	9	4,44
21-30 años	31	15,34
31-40 años	58	28,71
41-50 años	81	40,09
51-60 años	18	8,91
61 y más.	5	2,47
<b>TOTAL</b>	<b>202</b>	<b>100</b>

**F. de I. : Archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur.**

**TABLA IV**

**ATIPIAS COILOCÍTCAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO VIRUS  
DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO.  
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL GRADO DE DISPLASIA.  
1998-2002.**

<b>GRADO DE DISPLASIA</b>	<b>Nº DE CASOS</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
NIC I	136	67,32
NIC II	51	25,24
NIC III	15	7,42
<b>TOTAL</b>	<b>202</b>	<b>100</b>

**F. de I. : Archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur.**

**TABLA V**

**ATIPIAS COILOCÍTICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO VIRUS  
DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO.  
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL NÚMERO DE CASOS POR AÑO.  
1998-2002.**

<b>AÑO</b>	<b>Nº TOTAL DE CASOS</b>			<b>TOTAL</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
	<b>VPH-NIC I</b>	<b>VPH-NIC II</b>	<b>VPH-NIC III</b>		
1998	15	7	8	30	14,85
1999	32	17	4	53	26,23
2000	36	17	1	54	26,73
2001	30	8	1	39	19,30
2002	23	2	1	26	12,87
<b>TOTAL</b>	<b>136</b>	<b>51</b>	<b>15</b>	<b>202</b>	<b>100</b>

**F. de I. : Archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur.**

**TABLA VI**

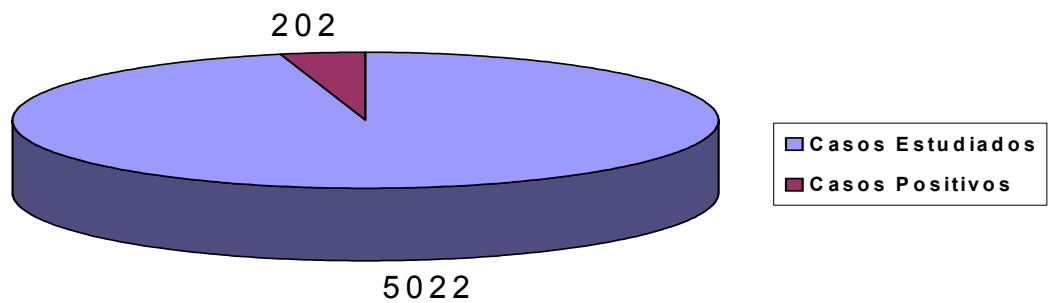
**ATIPIAS COILOCÍTIICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO  
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
MALIGNAS DE CUELLO UTERINO.  
1998-2002.**

	<b>Nº DE CASOS PORCENTAJE (%)</b>	
BIOPSIAS DE CUELLO UTERINO	459	100
VPH-CARCINOMA EPIDERMOIDE	6	1,30

**F. de I. : Archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del  
Sur.**

**GRÁFICO N° 1.**

**ATIPIAS COILOCÍTCAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO VIRUS  
DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO.  
DISTRIBUCIÓN SEGÚN CASOS ESTUDIADOS.  
1998-2002.**

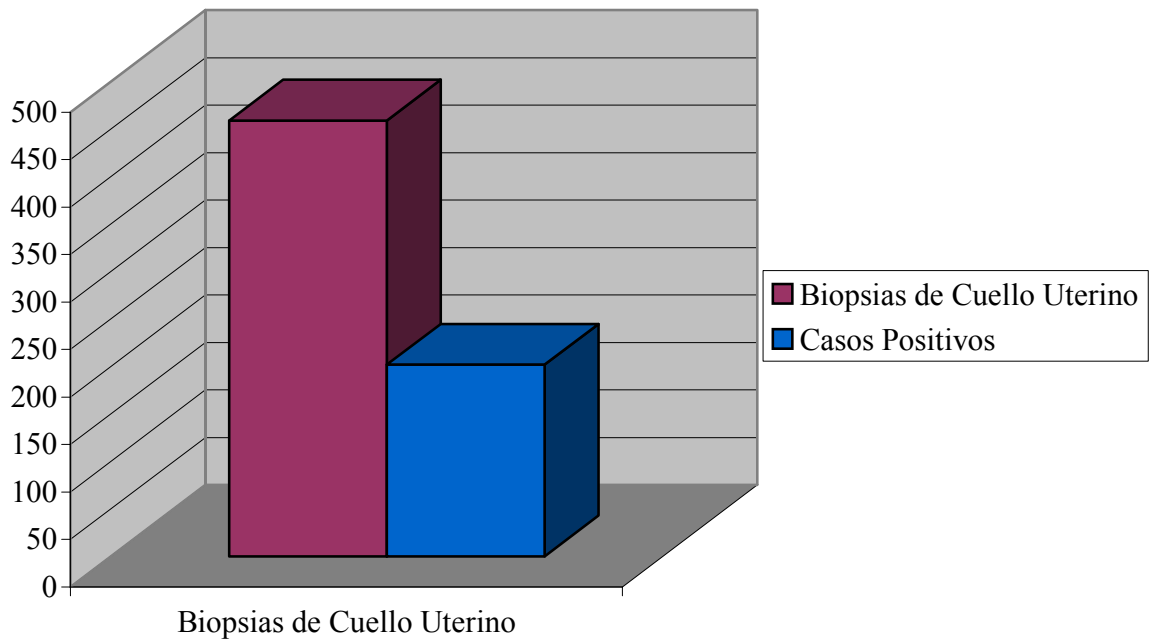


**F. de I. : Archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del  
Sur**



**GRÁFICO N° 2**

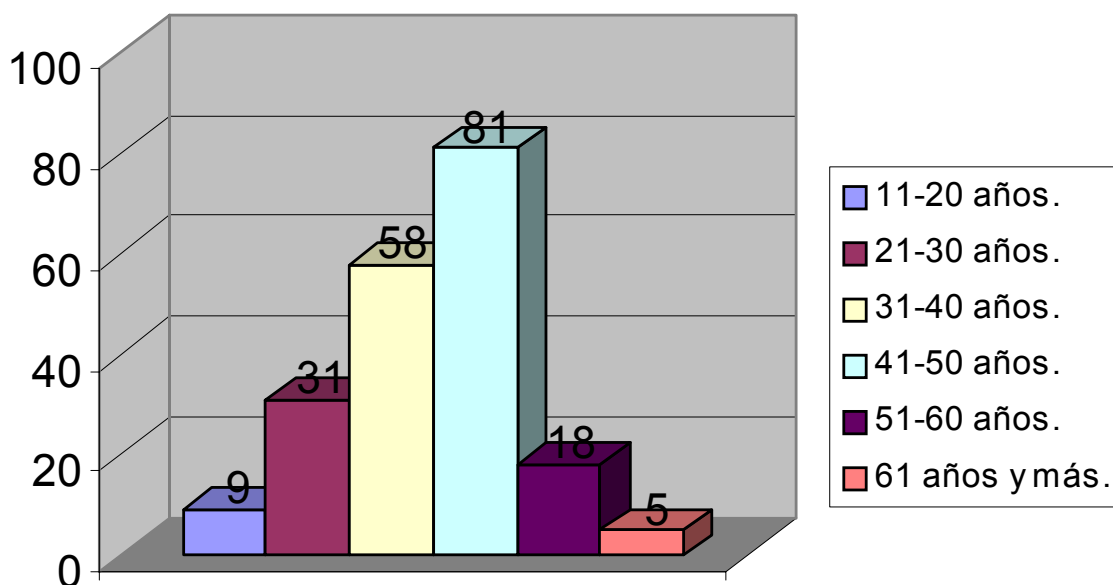
**ATIPIAS COILOCÍTICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO VIRUS  
DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO.  
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL NÚMERO TOTAL DE BIOPSIAS DE  
CUELLO UTERINO.  
1998-2002.**



**F. de I. : Archivos del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur.**

### GRÁFICO N° 3

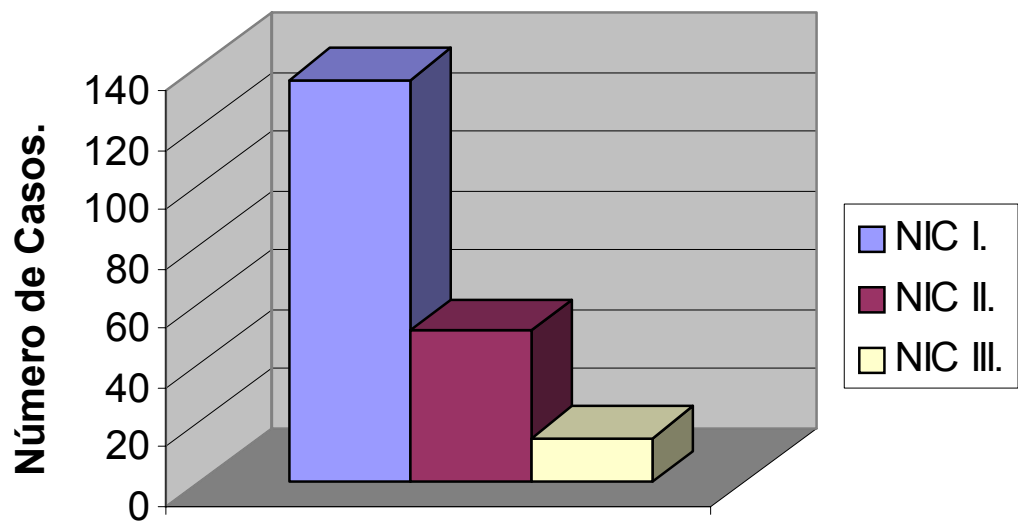
#### ATIPIAS COILOCÍTCICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO. DISTRIBUCIÓN SEGÚN GRUPO ETÁREO. 1998-2002.



F. de I. : Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur.

**GRÁFICO N° 4.**

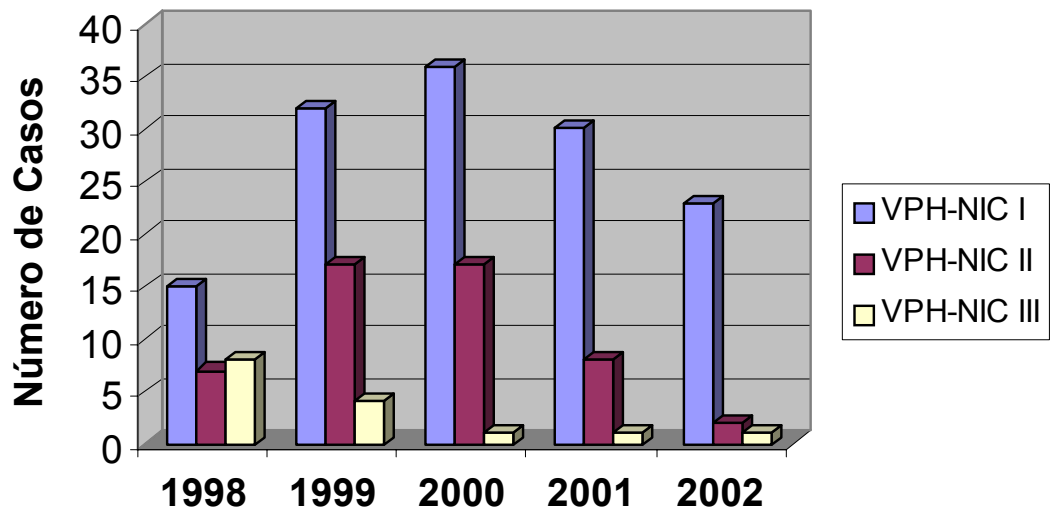
**ATIPIAS COILOCÍTIICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO  
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO.  
DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL GRADO DE LA DISPLASIA.  
1998-2002.**



**F. de I. : Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur.**

**GRÁFICO N° 5**

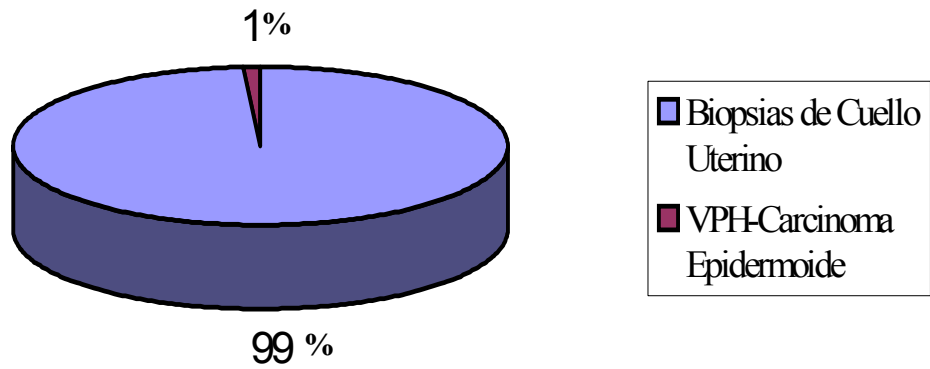
**ATIPIAS COILOCÍTIICAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL NÚMERO DE CASOS POR AÑO. 1998-2002.**



F. de I. : Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur.

**GRÁFICO N° 6**

**ATIPIAS COILOCÍTCAS SUGESTIVAS DE INFECCIÓN TIPO  
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO ASOCIADAS A LESIONES  
MALIGNAS DE CUELLO UTERINO.  
DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL.  
1998-2002.**



**F. de I. : Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General del Sur.**

## BIBLIOGRAFÍA

1. - BJORGE T; STEINER, O; THORENSEN; SKARE, G: **Incidence, survival and mortality in cervical cancer in Norway 1956-90.** Eur J Cancer. 1993; 29<sup>a</sup> (16): 2291- 2297.
2. - CASAS-CORDERO, M; ROY, M; FORTIER, M; MEISELS, A: **Origin of the koilocytes in condylomata of the human cervix. Ultrastructural study.** Acta Cytol. 1981; 25: 383-392.
3. - CENTENO, C; XERCAVINS M, Y: **Neoplasia Cervical Intraepitelial. Lesión Escamosa Intraepitelial.** Hospital Universitario Materno-Infantil Vall D'Hebron. Barcelona. España.
4. - COTRAN, R; KUMAR, V; COLLINS, T: **Robbins. Patología Estructural y Funcional.** Mac Graw Hill Interamericana. Sexta Edición 2000. 1091-98.
5. - CRUM P, C: **Contemporary theories of cervical carcinogenesis: The virus, the host and the stem cell.** American Journal of Pathology. 1998; 153.
6. - CRUM P, C: **Detecting every genital Papilloma Virus Infection. What does it mean?** American Journal of Pathology. 1998; 153: 1667-71.
7. - CRUM P, C: **Vulvar Intraepithelial Neoplasia.** Pathology of the vulva and Vagina. Wilkinson EJ. New York. 1987; 79-101.
8. - DE BRITTON, R; HILDESHEIM, A; DE LAO, S: **Human Papillomaviruses and other influences on survival from cervical cancer in Panama.** Obst Gyn. Jan 1993; 81 (1): 19-24.
9. - DE BRUX, J. **Histopatología Ginecológica.** Editorial Masson. 1983; 83-151.

10. - DELLAS, A; TORHORST, J; BACHMANN, F: **Expression of p150 in cervical neoplasia and its potential value in predicting survival.** Cancer. Oct 1998; 83 (7): 1376-83.
11. - DILLNER, J; LENNER, P; LEHTINEN, M: **A population based seroepidemiological study of cervical cancer.** Res 1994; 54: 134-141.
12. - FERENCZY, A; BRAUN, L; SHAH, KV: **Human Papillomavirus (HPV) in condylomatous lesions of cervix.** AM J Surg Pathol. 1981; 5: 661-70.
13. - GROSS, G; HAGEDORN, M; IKENBERG, H: **Bowenoid papulosis. Presence of human papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16 related DNA sequences.** Arch Dermatol. 1985; 121: 858-63.
14. - KATAJA, V; SYRJAREN, K; MANTYJANI, R: **Prospective follow-up of cervical HPV infections: Life table analysis of histopathological, cytological and colposcopic data.** Eur J Epidemiol 1989; 5: 1-7.
15. - KOBAK, W; ROMAN L; FELIX, J: **The role of endocervical curettage at cervical conization for high-grade dysplasia.** Obst Gyn. Feb 1995; 85 (2): 197-201.
16. - KURMAN, RJ; HENSON, DE; HERBST, AL; NOLLER, KL; SCHIFFMAN, MH: **Interin guideline for management of abnormal cervical cytology.** Jama. 1994; 271: 1866-1869.
17. - KURMAN, RJ; NORRIS, HJ; WILKINSON, EJ: **Tumors of the cervix, vagina and vulva.** Atlas of Tumor Pathology. Pp. 19-52.
18. - KURMAN, RJ; SOLOMON, D: **The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Definitions, criteria and explanatory notes for terminology and specimen adequacy.** Springer-Verlag. New York. 1994.

19. - LORINCZ, AT; TEMPLE, GF; KURMAN, RJ; JENSON, AB; LANCASTER, WD: **Oncogenic association of specific human papillomavirus type with cervical neoplasia.** J N C I. 1997; 79: 671-7.
20. - MEISELS, A; MORIN, C: **Human papillomavirus and cancer of the uterine cervix.** Obstet Gynecol. 1981; 12: 111-123.
21. - MORO, E. **Lesiones preneoplásicas y neoplásicas epiteliales del cuello uterino, su relación con la infección del VPH y otros hallazgos biomoleculares.** Monográfico 2. Abril 1997.
22. - MUÑOZ, N. **Los diferentes tipos de VPH deben ser la referencia en estrategias de inmunización.** XVIII Conferencia Internacional del Virus del Papiloma Humano. Barcelona. España. 2002.
23. - NAUTH; HF: **Citopatología Ginecológica.** Marban, SL. 1998: 3-19.
24. - NUOVO, GJ; DARFLER, MM; IMPRAIM, CC: **Ocurrence of multiple types of human papillomavirus in genital tract lesions: Analysis by in situ hybridization and the polimerase chain reactions.** Amer J Pathol. 1991; 138: 53-58.
25. - OLIVEROS, A; DURÁN, Z; GANUZA, E: **Virus del papiloma humano por PCR y edad en pacientes de la Península de Araya.** Edo. Sucre. Departamento de Biología. Instituto de Biomedicina. Universidad Central de Venezuela. 2000.
26. - PARKIN, DM; MUIR, CS; WHELAN, SL. **Cancer incidence in five continents.** International agency for Research on Cancer (WHO) and International association of Cancer Registries. 1992; 120 (VI).
27. - PARKIN, DM; PISANI, P; FERLAY, j: **Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985.** Inst J Cancer. 1993; 54: 594-606.
28. - PIVER M: **Oncología Ginecológica.** Marban Libros, SL. Madrid España. 200; 85-109.



29. - RAKESH, M; KOUICHIRO, T: **Human Papillomavirus type 16 expression in cervical keratinocytes: Role of progesterone and glucocorticoid hormones.** Obst Gyn. Jan 1993; 81 (1): 5-6.
30. - REEVES, WC; BRINTON, LA; GARCIA, M: **Human Papillomavirus Infection and cervical cancer in Latin America.** N Engl J Med. 1989; 320: 1437-41.
31. - REID, R; GREENBERG, M; JENSON, AB: **Sexually transmitted Papillomavirus Infections. The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types.** Am J Obstet Gynecol. 1987; 156: 212-222.
32. - REID, R; JENSON, AB; GREENBERG, MD; LANCASTER, WD; KURMAN, RJ: **Human Papillomavirus Infection of the Cervix: Relative risk associations of fifteen common anogenital types.** Obstet Gynecol. 1992; 79: 328-37.
33. - REID, R; STANHOPE, CR; HERSCHMANN, BR; BOOTH, E; PHIBBS, GD; SMITH, J: **Evidence of an association between subclinical papillomavirus Infections and Cervical Malignancy.** Cancer. 1982; 50: 377-387.
34. - RICHART, RM; WRIGHT, TC: **Controversies in the management of low Grade cervical intraepithelial neoplasia.** Cancer. 1993; 71: 1413.
35. - ROSAI, J. **Ackerman's Surgical Pathology.** Mosby. Eight Edition. Vol Two. 1353-68.
36. - SHAH, KV; HOWLEY, PM: **Papillomaviruses.** Virology. 2 nd ed. New York. 1990: 1651-76.
37. - SHIFFMAN, MH; BAUER, HM; GLASS, AG: **Preliminary results from a prospective study of HPV infection and incident cervical neoplasia.** Papillomavirus Workshop. Seattle. 1991.
38. - SCHIFFMAN, MH; BAUER, HM; HOOVER, RN: **Epidemiologic evidence showing that Human Papillomavirus Infection causes most cervical intraepithelial neoplasia.** J Natl Cancer Inst. 1993; 85: 958.

39. - SHIFFMAN, MH; SHATZKIN, A: **Test reliability is critically important to molecular epidemiology: An example from studies of Human Papillomavirus Infections and cervical neoplasia.** Cancer. 1994; 54: 1944-1947.
40. - SELVAGGI, SM: **Citologic indicators of condylomatous lesions of the uterine cervix with histologic correlation: And outpatient laboratory's experience.** Diag Cytopathol. 1988; 4: 277-282.
41. - SHINGLETON, HM; FOWLER, WC; JORDAN, JA; LAWRENCE, WD: **Oncología Ginecológica.** Mac Graw-Hill Interamericana. 1998; 1-8.
42. - SIGURDSSON K: **Effect of organized screening on the risk of cervical cancer. Evaluations of screening activity in Iceland, 1964-1993.** Int J Cancer. 1993; 54: 563-570.
43. - SLAGLE, B; KAUFMAN, R; REEVES, W; et al. **Expression of Ras, c-myc, and p53 Proteins in Cervical Intraepithelial Neoplasia.** Cancer. Oct 1998; 83 (7): 1401-08.
44. - SOSA, M. **Lesiones Intraepiteliales.** Revisión Histórica. Revista Científica.
45. - SYRJANEN, KJ: **Human Papillomavirus in association with cervical dysplasia and neoplasia.** Obstet Gynecol. 1993; 62: 617-624.
46. - WALBOOMERS, JM; DE RODA, AM; VAN DER BRULE, AJ: **Detection of genital human papillomavirus infections critical review of methods and prevalence studies in relation to cervical cancer.** Stern PL & Stanley MA. Oxford University Press. 1994; 41-71.
47. - WOLNIK, L; IKENBERG, H; KOLDOVSKY, U; SCHNIIRCH, HG; ZUR HAUSEN, H: **Human Papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers.** Proc Natl Acad Sci USA. 1983; 80: 560-3.
48. - WRIGHT, T; WEI S., X; KOULOS, J. **Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities.** Obst Gyn. Feb 1995; 85 (2): 202-09.

49. - [www.fonendo.com](http://www.fonendo.com).

50. - [www.mujeleslegendarias.org.ve/Introducpapilomahumano.html](http://www.mujeleslegendarias.org.ve/Introducpapilomahumano.html).

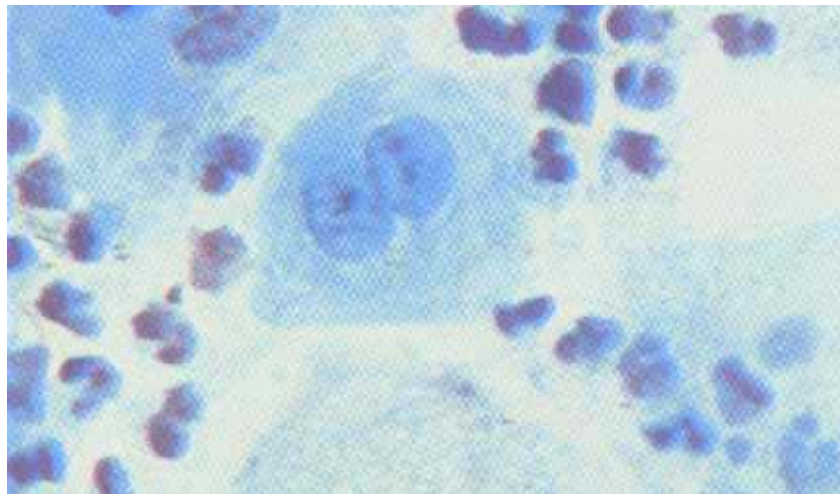
51. - [www.producto-light.com.ve/Salud/vph.html](http://www.producto-light.com.ve/Salud/vph.html).

52. - YOKOYAMA, M; TSUTSUMI, K; PATER, A: **Human Papillomavirus 18 immortalized endocervical cells with in vitro cytokeratin expression characteristics of adenocarcinoma.** Obst Gyn. Feb 1994; 83 (2): 197-98.

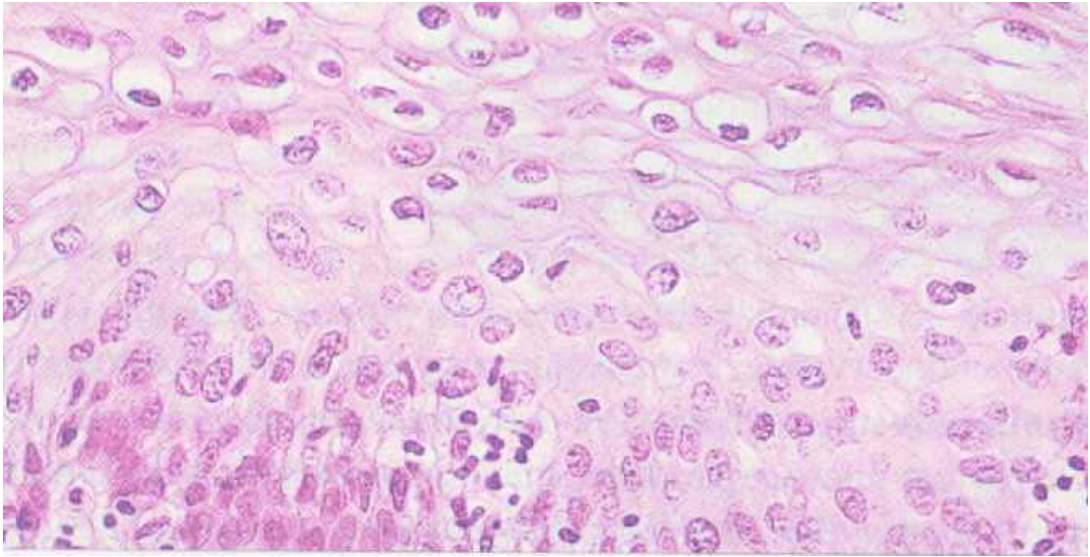
# **ANEXOS**



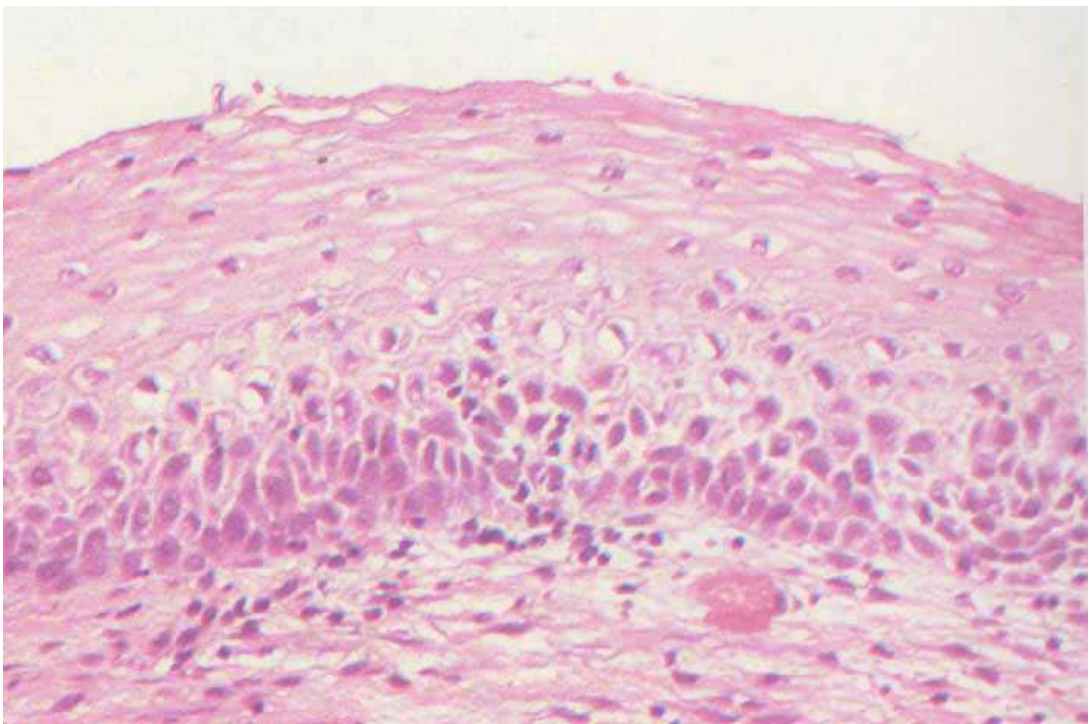
**FOTO N°1.** Frotis cervical. Coilocito con núcleo alterado por degeneración y ligero aumento de tamaño. Infección por VPH. 400X.



**FOTO N°2.** Frotis cervical. Binucleación en células profundas. Infección por VPH. 400X.

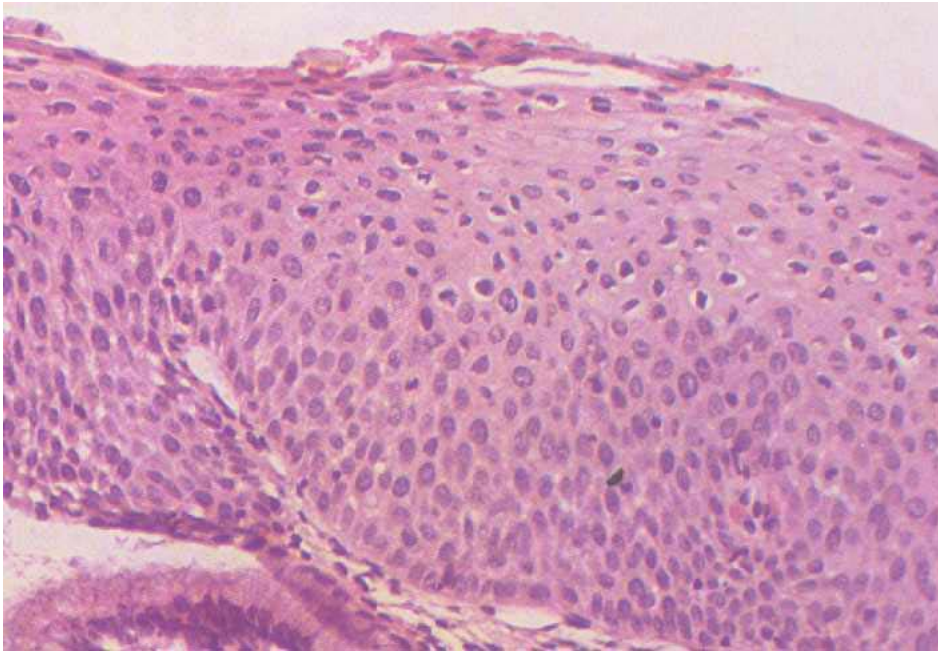


**FOTO N°3.** Corte histológico correspondiente a exocérvix. Vacuolización citoplasmática típica sugestiva de Infección por VPH. Hematoxilina-Eosina.40X.

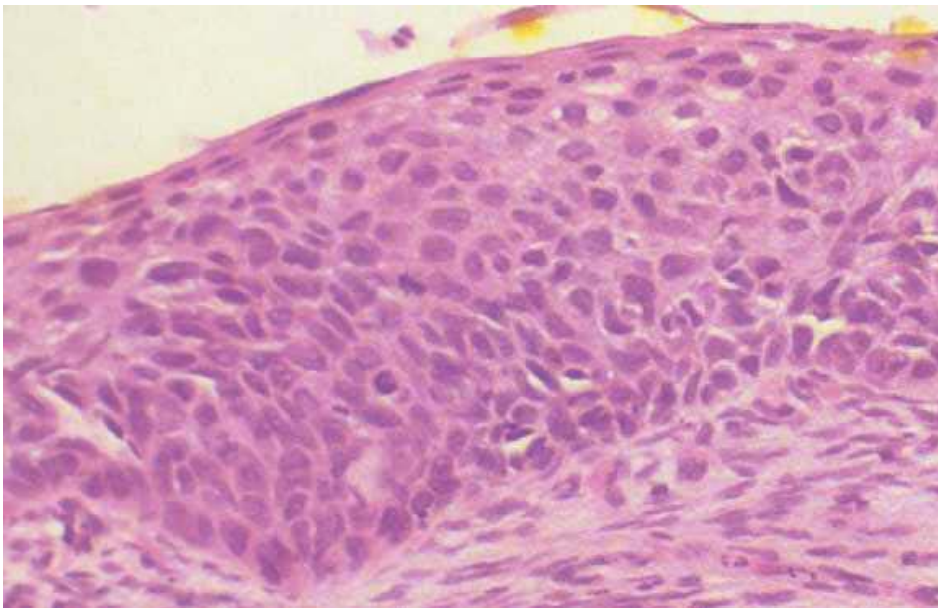


**FOTO N°4.** Corte histológico. Displasia Leve. NIC I. Exocérvix. Hematoxilina-Eosina. 40X.





**FOTO N°5.** Corte histológico correspondiente a Displasia Moderada. NIC II. Exocervix. Hematoxilina-Eosina. 40X.



**FOTO N°6.** Corte histológico correspondiente a Displasia Severa. NIC III. Exocervix. Hematoxilina-Eosina. 40X.