

Tendencia de la infección por el Virus Papiloma Humano (VPH) en usuarias del Servicio de Citología del Laboratorio Docente Asistencial de la Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad de Antioquia. 1993-1998

AUTOR:

LUCÍA TAMAYO ACEVEDO* LTAMAYO@CATIOS.UDEA.EDU.CO

COAUTORES:

MARLENY VALENCIA ARREDONDO** MVALEN@QUIMBAYA.UDEA.EDU.CO

SARA ESCOBAR BOTERO** SESCOBAR@CATIOS.UDEA.EDU.CO

LUCINIA PÉREZ ÁLVAREZ**

MARTHA VILLA GIRALDO** MVILLAG@CATIOS.UDEA.EDU.CO

ASTRID MILENA BEDOYA***

Magister en Epidemiología. Aspirante a Doctorado en Epidemiología Molecular. Docente Universidad de Antioquia, **Bacterióloga y Laboratorista Clínico. Docente Universidad de Antioquia, *Estudiante Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico*

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo, en una población de 8821 usuarias del servicio de citología del laboratorio Docente Asistencial de la Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad de Antioquia, en el período 1993-1998. Se tomó una muestra representativa estratificada por año de 1153 mujeres, en la cual se caracterizó la tendencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) y su relación con los factores de riesgo y las lesiones intraepiteliales (LIE), con el fin de aportar algunos lineamientos para los programas de prevención del cáncer cervicouterino (CaCu) en la región.

Durante el período comprendido entre 1995 y 1998, y basados en una tendencia de tipo media móvil, se observó un comportamiento estable, con un nivel elevado en 1995 (3.6%), una disminución en 1996 (2.6%), un aumento en 1997 (3.6%) y una nueva disminución en 1998 (2.6%). Los datos de 1993 y 1994 se analizaron por aparte ya que la identificación de la infección por VPH se hizo con los criterios Bethesda propuestos en 1988, los cuales fueron precisados en 1991. En el año 1993 se encontró 10.4% y en 1994 8.5% de mujeres positivas para VPH.

La frecuencia de infección por VPH durante los cinco años fue de 5.2% (60 casos) y la frecuencia de Lesiones Intraepiteliales (LIE) diferentes a VPH, fue de 1.6% (18 casos); de los cuales 0.3% (3 casos) fueron LIE de alto grado (NIC III), entre ellos 2 corresponden a carcinoma in situ; es de anotar que no se presentó ningún caso de cáncer invasor. El 16.6% (3 casos) de las mujeres con LIE (NIC), presentaron en forma concomitante la infección por VPH.

El factor de riesgo más frecuente para VPH fue la edad de inicio de las relaciones sexuales antes de los 17 años, 15 % (140 casos), seguido del uso de anticonceptivos (hormonales y dispositivo intrauterino -DIU-) 23.3% (269 casos), y el consumo de cigarrillo 14 %, (132 casos). El uso de condón como medida preventiva para no adquirir la infección lo utilizaban el 30.8% (317 casos) de las mujeres, de las cuales 5.7% (18 casos) fueron positivas para VPH. Al explorar la relación de los factores de riesgo con la infección por VPH, ninguno fue estadísticamente significativo.

En conclusión, el comportamiento de la infección por VPH durante el período estudiado tiende a ser estable con frecuencias relativamente bajas. Se sugiere realizar la detección y tipificación del virus por técnicas

moleculares para identificar los tipos de VPH circulantes y por lo tanto la población de alto y bajo riesgo para desarrollar CaCu.

ABSTRACT

A descriptive study was carried out in a population of 8821 clients of the service of cytology of the Assistance Educational laboratory of the School of Bacteriology and Clinical Laboratory of the University of Antioquia, in the period 1993-1998. We took a representative stratified by year sample of 1153 women, The tendency of Papilloma Human Virus was characterized (PVH) and its relationship with risk factors and Lesions Intraepitelial (LIE). The purpose was to contribute with some strategies for the prevention program of the cervical cancer (CC) in the region.

Among the years 1995 and 1998, using a mobile tendency, a stable behavior was observed, with a level risen in 1995, a decrease in 1996, an increase in 1997 and a new decrease in 1998. The data of 1993 and 1994 were analyzed separately due to the identification of the infection for PVH was made with the approaches proposed by Bethesda in 1988, and was specified in 1991. In the year 1993 there was 10.4% of PVH positive women, in 1994 8.5%, in 1995 3.6%, in 1996 2.6%, in 1997 3.6% and in 1998 2.6%.

The PVH infection frequency during the five years was 5.2% (60 cases) and the frequency of LIE different to PVH was 1.6% (18 cases). From this cases 0.3% (3 cases) LIE of high degree (CIN III), 2 cases correspond to carcinoma insitu. Any case of invasive cancer was presented. 16.6% (3 cases) of the women with LIE presented a concomitant form of PVH infection.

The more frequent PVH risk factor was age of beginning the sexual relationships before 17 years, 15% (140 cases), followed by the contraceptives use (hormonal and IUD) 23.3% (269 cases), and the cigarette consumption 14%, (132 cases). The relationship within risk factors and PVH was not statistically significant.

In conclusion the tendency of PVH infection during the studied period was stable and It has relatively low frequencies. We suggested to carry out the detection and tipificación of the virus for molecular techniques to identify the types of circulating PVH and therefore the cervical cancer high and low risk population.

PALABRAS CLAVE

Virus del Papiloma Humano, cáncer de cervix, tendencia, factores de riesgo

INTRODUCCIÓN

Desde hace varias décadas se ha observado la estrecha relación que tiene el cáncer cervicouterino (CaCu) con agentes de transmisión sexual.^(6,17,22,25) Inicialmente se pensó en el Herpes virus tipo II, pero a finales de los años 70 se centró la atención en el Virus del Papiloma Humano (VPH). Posteriormente, con el desarrollo de técnicas de biología molecular se pudo demostrar la asociación del VPH con CaCu.^(4,14,15,23,24,28)

En la actualidad se han identificado 100 genotipos de VPH, de los cuales el 30% aproximadamente afecta el tracto genital, entre ellos el 6,11,16,18,31,33 y 35 son los que se asocian mas frecuentemente con CaCu^(15,30); sin embargo, la historia natural de la infección por los diferentes tipos de VPH no es clara, puesto que este agente por si solo no es determinante del proceso oncogénico^(1,2,12,18,24,27,30).

Las diversas manifestaciones subclínicas y latentes de la infección por VPH, se constituyen en los obstáculos más importantes para la detección precoz clínica y citohistológica de esta infección. Aunque, se ha avanzado en los métodos diagnósticos moleculares y en la clasificación de los diferentes tipos de VPH; el estudio de su comportamiento poblacional ha estado restringido por la falta de sistemas de información o subregistros, falta de sistemas de notificación pública y baja cobertura en servicios de salud.

Este virus reviste gran interés en la vigilancia epidemiológica por su alta frecuencia en la población con vida sexual activa y su asociación con el CaCu, segunda causa de mortalidad femenina en Colombia.^(14,23) Los VPH de alto riesgo oncogénico conjuntamente con otros cofactores son los responsables del 91% del CaCu^(28,32). Se han establecido como factores significativos en la etiopatogenia y predisponentes para el CaCu, la edad de inicio de relaciones sexuales, paridad, comportamiento sexual, infección bacteriana, infecciones víricas, estímulos hormonales, predisposición individual, estado inmunológico, higiene, alteración del pH local y mal nutrición, entre otros^(3,4,5,7,11,25)

En los programas de prevención de CaCu la prueba de Papanicolaou ha sido el método de tamizaje por excelencia, por ser de bajo costo, sencillo, además de permitir la detección de infección por VPH, mediante la observación de cambios citopatológicos producidos por el virus. Esta prueba ha tenido un gran impacto sobre la incidencia y el índice de mortalidad por CaCu, notándose una disminución en el número de casos de

CaCu, a expensas de la detección precoz de las formas intraepiteliales o preinvasivas (7,8,10,20).

Con el fin de aportar algunos lineamientos para los programas de prevención del CaCu en la Universidad de Antioquia, se caracterizó la tendencia del VPH, mediante el estudio citológico cervicovaginal, en las mujeres mayores de 15 años usuarias del laboratorio Docente Asistencial de la Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad de Antioquia, en el período 1993 - 1998 y se exploraron algunos factores de riesgo y su relación con las Lesiones Intraepiteliales.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en una población de 8821 usuarias y se tomó una muestra representativa estratificada por año de 1153 mujeres, calculada con los siguientes parámetros: nivel de confianza 95%, error máximo de muestreo 2%, proporción esperada de VPH del 10%. Los expedientes de las usuarias fueron seleccionados al azar, utilizando un listado de números aleatorios generados con el programa Epidat de la OPS, con los cuales se obtuvo las historias en los archivos citológicos. Tabla 1.

Inicialmente, se procedió a revisar los archivos citológicos del periodo comprendido entre 1993 y 1998; para lo cual se tuvo en cuenta la calidad del registro, en cuanto a legibilidad y existencia. Los estudios citológicos correspondientes a los archivos mencionados, fueron tomados, procesados, leídos e interpretados por bacteriólogas expertas en el área, mediante la aplicación de un protocolo estandarizado, con estricto control de calidad, basado en la doble lectura de cada placa. Los extendidos positivos o de difícil diagnóstico fueron sometidos a revisión por parte de los docentes expertos del área. El material obtenido de esta investigación, fue archivado técnicamente; actualmente se utiliza con fines docentes.

Para el diagnóstico de la infección por VPH se tuvo en cuenta la presencia del coilocito, excelente indicador de infección por Papiloma virus humano, con las siguientes características: gran cavidad o halo perinuclear en células maduras del epitelio escamoso, con núcleo aumentado de tamaño, hiperromático, de aspecto borroso e irregularidad del borde; acompañados de macrocitos y disqueratocitos (13,31).

El diagnóstico y reporte de las LIE se realizó aplicando criterios establecidos en la literatura científica e incluidos en el Sistema Bethesda 1991(28), acogidos por el área de citología de la Escuela de Bacteriología; los criterios más importantes tenidos

en cuenta fueron: tipo de célula afectada, relación núcleo citoplasma y aspecto de la cromatina (9,31).

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA POR AÑO, DE LAS USUARIAS DEL SERVICIO DE CITOLOGÍA DEL LABORATORIO DOCENTE ASISTENCIAL DE LA ESCUELA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA, 1993-1998

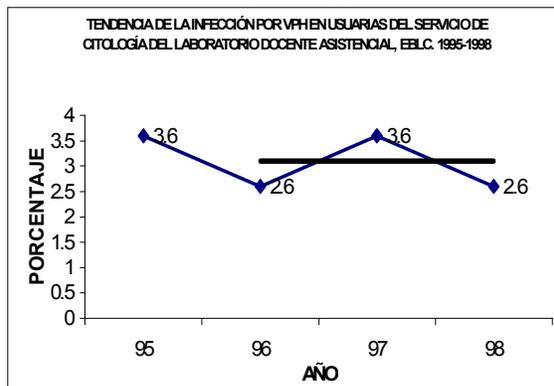
AÑO	POBLACIÓN	PORCENTAJE	TAMAÑO DEL ESTRATO
1993	1500	18.25	211
1994	1252	15.32	176
1995	1042	12.67	146
1996	1515	18.43	212
1997	1515	18.43	212
1998	1397	16.99	196
TOTAL	8221	100	1153

ANÁLISIS DE RESULTADOS

TENDENCIA DEL VPH

Basados en una tendencia de tipo media móvil, entre los años 1995 y 1998 se observó un comportamiento estable, con un nivel elevado en 1995, una disminución en 1996, un aumento en 1997 y una nueva disminución en 1998; con los siguientes porcentajes: en 1995 3.6%, en 1996 2.6%, en 1997 3.6% y en 1998 2.6%. Los años 1993 y 1994 no se incluyeron en el gráfico de tendencia por haber sido reportado con criterios de Bethesda 1988; según estos criterios se encontró una frecuencia de 10.4% de mujeres positiva para VPH en 1993 y 8.5% en 1.994. Gráfico 1.

GRÁFICO 1



CARACTERÍSTICAS GENERALES

De las mujeres estudiadas el 61.0% eran estudiantes, 20.6% empleadas, 14.2% beneficiarias, 2.9% jubiladas y el 1.3 % particulares. Tabla 2.

La mayor frecuencia de infección por VPH se presentó en las estudiantes 83.1% (49 casos), con un riesgo relativo de 3.54 con relación l resto de las

usuarias; siendo estadísticamente significativo (IC 95%: 1.76<RR<7.13, chi 213.64; p=0.00022).

TABLA 2. FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR VPH SEGÚN EL TIPO DE USUARIA DEL SERVICIO DE CITOLOGÍA DEL LABORATORIO DOCENTE ASISTENCIAL DE LA ESCUELA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA, 1993-1998

TIPO DE USUARIA	Con VPH		Sin VPH		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Estudiante	49	7.0	655	93.0	704	6.10
Empleada	5	2.1	232	97.9	237	20.6
Beneficiaria	5	3.0	159	97.0	164	14.2
Jubilada	0	0	33	100	33	2.9
Particular	0	0	15	100	15	1.3
Total	59	5.1	1094	94.9	1153	100

El promedio de edad fue de 30.9 años, con desviación standard de 10.9 años, mediana de 37 años y moda de 21 años; la edad mínima fue de 16 años y la máxima de 59 años, siendo una población muy heterogénea. La infección por VPH, por grupos de edad, fue mas frecuente en el grupo comprendido entre 21-30 años, 69% (40 casos), seguido del grupo entre 15-20 años, 20.7% (12 casos). Se destaca que el 90% de los casos se presentó en mujeres menores de 31 años. La infección por VPH mostró relación estadísticamente significativa con los grupos de edad, con RR 6.39 para las mujeres menores de 21 años y 8.65 para el grupo de 21-30 años (Chi2 25.89; p=0003). tabla 3

TABLA 3. FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR VPH SEGÚN GRUPO DE EDAD EN MUJERES USUARIAS DEL SERVICIO DE CITOLOGÍA DEL LABORATORIO DOCENTE ASISTENCIAL DE LA ESCUELA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA 1993 - 1998

Grupo de edad	RR	Con VPH		Sin VPH		Total	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%
15-20	6.39	12	6.4	175	93.6	187	16.2
21-30	8.65	40	8.0	458	92.0	498	43.2
31-40	1.54	2	1.1	183	98.9	185	16.0
41-55	1.00	4	1.4	279	98.6	284	24.6
TOTAL		58	5.0	1095	95.0	1153	100

De acuerdo al lugar de residencia la frecuencia mas alta de infección por PVH se presentó en el municipio de Bello con 7.0%. Tabla 4

TABLA 4. FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR VPH EN MEDELLÍN Y MUNICIPIOS DEL ÁREA METROPOLITANA, EN LAS MUJERES USUARIAS DEL LABORATORIO DOCENTE ASISTENCIAL DE LA ESCUELA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA 1993 - 1998

MUNICIPIOS	Con VPH		Sin VPH		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Medellín	20	2.9	625	91.2	641	72.8
Bello	8	7.0	105	92.9	113	12.8
Envigado	1	2.6	38	97.4	39	4.4
Itagui	0	0	38	100	38	4.3
Otros municipios	2	4.1	47	95.9	49	5.6
Total	31	3.5	849	96.5	880	100

FRECUENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO

El factor de riesgo más frecuente para VPH fue la edad de inicio de las relaciones sexuales antes de los 17 años, 15 % (140 casos), seguido del uso de anticonceptivos hormonales y DIU 23.3% (269 casos), y el consumo de cigarrillo 14 %, (132 casos). El otro factor de riesgo, más de dos compañeros sexuales, se presentó en menor proporción. Tabla 5

Teniendo en cuenta que el uso del condón se ha considerado como una medida preventiva para infecciones de transmisión sexual; en este estudio, se encontró que del 30.8% (317 casos) de las mujeres que lo usaban, el 5.7% (18 casos) fueron positivos para VPH. Es de anotar que en esta investigación no se exploró si las personas que usaban el condón lo hacían regular o esporádicamente.

FRECUENCIA DE LESIONES INTRAEPITELIALES

De acuerdo a los datos obtenidos en el estudio citológico, la frecuencia de infección por VPH fue de 5.2% (60 /1153) y la frecuencia de lesiones intraepiteliales diferentes a VPH, fue de 1.6% (18/ 1153), distribuidas así: 0.7% (8/1153) LIE de bajo grado (NIC I), 0.6% (7/1153) LIE de alto grado (NIC II) y 0.3% (3 /1153) LIE de alto grado (NIC III), de los cuales 2 casos corresponden a carcinoma insitu; es de anotar que no se presentó ningún caso de cáncer invasor. El 16.6 % (3/18) de las mujeres con LIE (NIC), presentaron en forma concomitantemente infección con VPH. Tabla 6

TABLA 5. FACTORES DE RIESGO EN MUJERES CON INFECCIÓN POR VPH USUARIAS DEL SERVICIO DE CITOLOGÍA DEL LABORATORIO DOCENTE ASISTENCIAL DE LA ESCUELA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA 1993 - 1998

Factor de riesgo		Frecuencia a Factor de riesgo	VPH POSITIVO		VPH NEGATIVO		Razón de prevalencia	I.C 95%	Ch ²	P
			Nro.	Porcentaje	Nro.	Porcentaje				
Número de compañeros sexuales	3 o más	5.0% (47)	2/47	4.3%	45/47	95.7%	1.057	0.26<RP<4.26	0.006	0.93
	0 - 2	95% (895)	36/895	4.0%	859/895	96.0%				
Edad inicio relaciones sexuales	12 - 16	15% (140)	5/140	3.6%	135/140	96.4%	0.886	0.35<RP<2.23	0.065	0.79
	17 - 43	85% (794)	32/794	4.0%	762/794	96.0%				
Hábito de fumar	Sí	14% (132)	2/132	1.5%	130/132	98.5%	0.352	0.08<RP<1.44	2.340	0.12
	NO	86% (814)	35/814	4.3%	779/814	95.7%				
Método anticonceptivo (hormonal, DIU)	Sí	23.3% (269)	14/269	5.2%	255/269	94.8%	1.04	0.58<RP<1.87	0.022	0.88
	NO	76.7% (884)	44/884	5.0%	840/884	95.0%				

TABLA 6. RELACIÓN ENTRE INFECCIÓN POR VPH Y DIFERENTES GRADOS DE LIE (NIC) EN MUJERES USUARIAS DEL SERVICIO DE CITOLOGÍA LABORATORIO DOCENTE ASISTENCIAL DE LA ESCUELA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO DE LA UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA, 1993-1998

VPH	Citología negativa para infección por VPH		ASCUS		LIE bajo grado (NIC I)		LIE alto grado (NIC II)		LIE alto grado (NIC III)	
	Nro.	Porcentaje	Nro.	Porcentaje	Nro.	Porcentaje	Nro.	Porcentaje	Nro.	Porcentaje
Positivo	1	0.1%	0	—	2	25%	1	14.3%	0	—
Negativo	1035	99.9%	44	100%	6	75%	6	85.7%	3	100%
Total	1036	100%	44	100%	8	100%	7	100%	3	100%

DESCRIPCIÓN DE LOS SÍNTOMAS, SIGNOS Y OTRAS INFECCIONES

El 19.7% (227 /1153) de las mujeres narraron tener flujo, en contraste con el 6.7% (75 /1153) a quienes se les observó flujo a la toma de la muestra citológica. El aspecto de flujo más frecuente fue el grumoso 4.1% (46/1153), seguido del adherente 2.2% (25/1153). El prurito fue el síntoma mas frecuente, 16.8% (193 casos), seguido de dolor pélvico, 8.5% (98/1153), y en menor proporción se presentó el ardor, 3.7% y (43/1153) y la dispareunia, 3.0% (35/1153).

Según el aspecto del cuello, el 20.5% (228 /1153) tenía el cuello congestivo, el 4.1% (46/1153) erosionado y el 4.2% (47/1153) tenía cuello con ectropión.

En cuanto a las infecciones, el 9.1% (106/1153) presentó vaginitis por *Cándida spp*, el 0.3% (5 /1153) vaginitis por *Trichomona vaginalis*. Se detectaron 4 casos sospechosos de infección por *Chlamydia trachomatis* (0.3%), 2 casos sospechosos de infección por *Herpes virus* (0.2%) y el 4.9% (56 /1153) presentó Vaginosis Bacteriana.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en la investigación, se observó un comportamiento estable de la infección por VPH entre los años 1995 y 1998, basados en una tendencia de tipo media móvil, con un nivel elevado en 1995, una disminución en 1996, un aumento en 1997 y una nueva disminución en 1998. Para poder realizar proyecciones y observar mas claramente la tendencia, se debe evaluar por lo menos dos años mas con los mismos criterios diagnósticos.

La prevalencia de la infección por VPH varia de país a país, dependiendo del método empleado para su detección y el tipo de población estudiada. Es así como en Estados Unidos se calcula que la prevalencia de la infección es del 52% en población de alto riesgo, detectado por clínica, citología y por pruebas moleculares⁽²⁵⁾. En México, se estima una prevalencia de infección por VPH, detectado por pruebas moleculares, de 14% en mujeres blancas no hispánicas, 10% en hispánicas y 7% en americanas nativas⁽²⁵⁾. En

un estudio más reciente efectuado en México por medio de análisis histopatológico y captura de híbridos se reportó una prevalencia del 8%⁽²⁸⁾. En Costa Rica en una población rural, por el método de PCR, la prevalencia fue del 16%⁽¹⁶⁾. En un estudio multicéntrico de casos y controles realizado en Panamá, Costa Rica, México y Bogotá (Colombia) en 1989, y utilizando pruebas moleculares encontraron DNA de VPH en cérvix en el 32% de las mujeres del grupo control.⁽²⁶⁾ La investigación de casos y controles realizada en Cali, Colombia, y en España, determinó que alrededor del 13% de las mujeres del grupo control de la ciudad de Cali, estaban infectadas con el HPV en contraste con solo el 5% de las mujeres de este mismo grupo en España⁽²³⁾

Por estudio citológico, otras investigaciones han reportado prevalencias de infección por VPH entre 3% y 6.8%. En Finlandia, Siria y col. en 1990 detectaron una prevalencia de infección subclínica en mujeres menores de 22 años del 3%⁽²⁹⁾. En otro estudio realizado por Rakoczy y col en 1990, la prevalencia variaba entre 5.3% y 6.8%⁽²⁹⁾. En Venezuela, Molina Z y col en 1999 reportan una prevalencia del 3.8%⁽²¹⁾. En este estudio la prevalencia reportada para el periodo estudiado fue del 5.2%, siendo muy similar a los datos hallados por estos autores, utilizando el estudio citológico y basados en el sistema del reporte Bethesda; aún así, estas prevalencias son inferiores a las reportadas en estudios realizados con métodos moleculares; sin embargo se debe tener presente que el Papanicolaou sigue siendo el método de tamizaje para la detección precoz de la infección por VPH en los programas de Salud Pública en los países del tercer mundo, mientras no se cuente con los métodos moleculares en estos programas.

Al explorar la relación de los factores de riesgo para CaCu e infección por VPH, ninguno fue significativo, lo que está posiblemente influenciado por el tipo de estudio. Contrario a lo hallado por otros autores, donde han encontrado algunos factores de riesgo más asociados al CaCu⁽²⁹⁾

CONCLUSIONES

El comportamiento de la infección por VPH durante el período estudiado tiende a ser estable con frecuencias relativamente bajas a las reportadas por estudios moleculares; hay que tener en cuenta que los valores de sensibilidad y especificidad del Papanicolaou frente a métodos moleculares no son muy altos, por lo cual la prevalencia de la infección en la población de las usuarias del Laboratorio Docente Asistencial de la Universidad de Antioquia puede ser

mayor. Se sugiere realizar la detección y tipificación del virus por técnicas moleculares para identificar los tipos de VPH circulantes y por lo tanto la población de alto y bajo riesgo para CaCu.

Se requiere realizar estudios empleando técnicas moleculares para comparar con el estudio citológico cervicovaginal, con el fin de determinar la sensibilidad y especificidad de la prueba de Papanicolaou para la detección de Infección por VPH, en nuestro medio, ya que es una prueba al alcance de la población por su bajo costo y aceptación en la población femenina, mientras no se puedan masificar los diagnósticos moleculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adam E, Kaufman R, Berkova Z, et al. 1998. **Is human papillomavirus testing an effective triage method for detection of high – grade (grade 2 or 3) cervical intraepithelial neoplasia**, Am J Obstet Gynecol. vol 178 N° 6: 1235 – 1244.

Adam R, Horowitz I, Tekmal R. 1999. **Serum levels of macrophage colony - stimulating factor –1 in cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia** Am J obstet Gynecol Vol 180 N° 1 part 12: 28-31.

Alcocer G.J, Madrid V.M, Guzmán L.G. 1998. **Perspectivas para el desarrollo de vacunas e inmunoterapia contra cáncer cervicouterino**. Salud Pública Mex. 40:38-46.

Burk Rk, HOG, Beardsley L. 1996. **Sexual Behavior and partner characteristics are the predominant Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infection in Young women**. The Journal of infection Diseases. 174: 679-689.

De Palo G, Stefanon GB, Pilotti. 1992. **Infección por el virus de papiloma**. Editors De Palo G Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior. Bogotá, Médica Panamericana. 135-208.

De Schryver A, Meheus A. 1993. **Epidemiología de las enfermedades de transmisión sexual: Panorama Mundial**. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. 114(1): 1-17.

DiSaia P, Creasman WT. 1999. **Enfermedad Preinvasora del Cuello Uterino**. editors DiSaia P, Creasman WT. Oncología Ginecológica Clínica, Quinta edición, Madrid. 5-9.

Enfermedades de transmisión sexual Boletín Epidemiológico de Antioquia año 1997 XXIII(3). 325 – 326

Fdez Cid A, López L. 1993. **Citopatología Ginecológica y Mamaria**. 2da edición, Salvat editores. 287-327.

Gallego G. 1995. **Citología cérvico vaginal.** Laboratorio al Día. 5(6): 351- 355.

Gallego G, Toro A.I. 1998. **Papilomavirus Humano y Cáncer.** Medicina y Laboratorio. 141 - 160.

Gonzalez JL, Glores Y, Gómez G, Montero A. 1995. **Asociación de Chlamydia trachomatis y virus del papiloma humano como factores predisponentes en la etiopatogenia de la neoplasia intraepitelial cervical.** Ginecología y Obstetricia de México. 63: 422 – 426

Gupta P. 1991. **Microbiology inflammation and viral infections** capt 8 Comprehensive Cytopathology editorial W:B: Saunders Company. U.S.A.144 – 145.

Hagensee M. E. **Preventign Genital HPV Infection and Cáncer: New test, Promising vaccines. Thirteenth meeting of the international Society for Sexually Transmitted Diseases Research.** Julio 14 1999, Denver Colorado. URL: www.Mesdcape .com

Harmsel BT, Smedts F, Kuijpers J, Van Muyden R. Et al. 1999. **Relationship between human Papillomavirus type 16 in the cervix and intraepithelial neoplasia en Obstetrics and gynecology.** 93 (1): 46 - 49.

Herrero R., Hildesheim A., Bratti C., et al. 2000. **Population- Based Study of Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Rural Costa Rica.** Journal of the National Cancer Institute 92(6)

Kanda T, Teshina H, Katase K. Et al. 1995. **Occurrence of the antibody against Human Papilloma virus type 16 Virion Protein L₂ in Patients with cervical Cancer And Dysplasia.** Intervirology. 338:187-191.

Koutsky L:A, Kiviat N.B. 1999. **Genital human papillomavirus** Editors Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Lemon S, Stamm W, Piot P, Wasserheit JN. **Sexually transmitted Disease.** 347- 359.

Kurman RJ, Solomon D. 1994. **The Bethesda system for Reporting Cervical/ Vaginal Cytologic Diagnoses.** Spring Verlag. 5-8.

La salud en las Américas. Organización Panamericana de la Salud 1998; 1(569):151-152 y 191.

Molina Z. Vargas R, López M. **Hallazgos citológicos de pacientes con diagnóstico histopatológico de Infección por Virus Papiloma Humano(VPH).** Revista de la Facultad de Farmacia, Universidad de los Andes, Mérida Venezuela. 2000;40:233-241

Muñoz N, Bosch F, De San José S, et. al. **El Virus del Papiloma Humano en la etiología del cáncer cérvico uterino.** Boletín de la OPS 1.993 Debre; 115(4): 301-308.

Muñoz N, Bosch FX. 1996. **The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer** Bulletin of PAHO 30(4): 362-377.

Muñoz N, Bosch F, 1996. **Relación causal entre el virus Papiloma Humano y cáncer Cervico uterino y consecuencia para la prevención.** Boletín Organización Panamericana de la Salud. 121(6):550-566.

Paavonen J. 1993. **Pathophysiologic aspects of human papillomavirus infection current opinion infection diseases.** 6: 21-26.

Reeves, W. C., Brinton, L. A., Garcia, M., Brenes, M. M., Herrero, R., Gaitan, E., Tenorio, F., de Briton, R. C., & Rawls, W. E. 1989. **Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer in Latin America.** N. Eng. J. Med. 320(22): 1437-1441.

Rodas J.D 1995. **Los papilomavirus como agentes oncogénicos.** Editor. Carmona J. **Temas de Infectología.** Medellín. 219-229.

Rodriguez L, Zamora A, Terres A. 1998. **Infección por Papiloma Virus en mujeres y hombres mexicanos.** Patología Clínica. 45(1): 9-15

Schneider A and Koutsky A 1992. **Natural history and epidemiological features of genital HPV infection.** Editors Muñoz N, Bosch F.X, Shah K.V, Meheus A. **The Epidemiology of Human Papillomavirus and Cervical Cáncer.** Lyon, France. IARC Scientific Publications N° 119:40

Sedlacek T. 1999. **Avances en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones por virus del Papiloma Humano.** Editores Pitkin R.M, Scott J.R. México, McGraw-Hill Interamericana. 191-202.

Vicandi B, Viguer JM, 1992. **Infección por PVH, lesiones precancerosas del aparato genital femenino. Carcinoma epidermíode. Adenocarcinoma. Otros tumores malignos del cérvix.** editores Viguer JM, García DM. **Laboratorio y Atlas de Citología.** Barcelona. Interamericana Mc Graw-Hill. 78 - 102

Walmboomers JM; Jacobs M.V; Manos M.M.; Bosch F.X; Kummer, J.A.; Shah K. V; Snijders, P; Peto J; Meijer, C.J.; and Muñoz N. 1999. **Human Papillomavirus is a Necessary Cause of Invasive Cervical Cáncer Worldwide** J.Pathol. 189(1):12-19.