

## ESTUDIO EXPLORATORIO DE LAS LESIONES PREMALIGNAS EN EL REPORTE CITOLÓGICO DEL CUELLO UTERINO

Dr. Pedro Coronel-Brizio. Dr. Pedro Coronel Pérez  
Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad Veracruzana

### Resumen

**Introducción.** Las lesiones premalignas (LP) del cuello uterino fueron de gran interés desde principios del siglo pasado, siendo Cullen en 1900 el primero en describir las células neoplásicas limitadas al epitelio del cérvix, y posteriormente Rubin.

**Objetivo.** Mediante el estudio exploratorio del reporte citológico del programa del cáncer del cuello uterino, conocer la frecuencia y factores concomitantes de las lesiones premalignas del este último.

**Método.** Se realizó un estudio retrospectivo, de 55,424 citologías cervicales y la frecuencia de las LP en el Servicio de Anatomía Patológica, del Centro Estatal de Cancerología (CECAN), Servicios de Salud de Veracruz, en Xalapa, Veracruz.

**Resultados.** En el diagnóstico citológico predominó el proceso inflamatorio en 85.73%, seguido de 3.43% de LP y 0.08% de invasores. En 2.23% no hubo diagnóstico debido a muestras inadecuadas. La mayor cantidad de LP le correspondió a la Jurisdicciones Sanitarias (JS) de Pánuco, Tuxpam, San Andrés Tuxtla y Xalapa.

**Conclusiones.** La frecuencia de LP y cáncer del cuello uterino (CaCu) de las JS evaluadas es inferior a la media nacional. Las LP se asociaron a infección bacteriana y tricomonas en 65 y 15% respectivamente. La evaluación macroscópica cuidadosa del cérvix nos orienta a una impresión diagnóstica de la existencia de cáncer invasor e infección del tracto genital inferior. Los Factores de Riesgo encontrados fueron: infecciones por virus del papiloma humano, cervico-vaginales y uso de hormonales. El grupo de 45 a 64 años de edad fue el más vulnerable en los casos de lesiones premalignas y CaCu.

Palabras clave: Lesiones premalignas, displasia, cáncer del cuello uterino, virus del

papiloma humano, neoplasia intraepitelial cervical, citología cervical.

### Abstract

**Introduction.** Premalign lesions (PL) on the cervical uterine have aroused great interest since the beginning of the past century. Cullen was the first author to describe neoplastic cells limited to the cervix epithelium, later followed by Rubin.

**Objective.** To find the frequency and concomitant factors of PL of the cervical uterine by means of the exploratory research of the cytological report of the program of cervical cancer (CC).

**Method.** A retrospective study of 55,424 cervical cytologies and the frequency of PL in the Pathological Anatomy Services at the State Cancerology Center (*Centro Estatal de Cancerología (CECAN)*), Health Services of Veracruz in Xalapa, Veracruz.

**Results.** In the cytological diagnosis, the inflammatory process was predominant in 85.73%, followed by 3.43% of PL and .08% of invaders. In 2.23% diagnosis was not possible due to inadequate sampling. Most of PL corresponds to the Sanitary Jurisdictions of Pánuco, Tuxpam, San Andrés Tuxtla and Xalapa.

**Conclusions.** The frequency of PL and CC of the evaluated SJ is inferior to the national mean. An inflammatory reaction occurred in more than 85% of the total of cytologies evaluated. A careful macroscopic evaluation of the cervix leads us to a diagnostic impression of the existence of invading cancer and infection in the inferior genital tract. The Risk Factors found were: HPV infections, cervico-vaginal infections and use of hormonals. Age group 45 – 64 was the most vulnerable in the cases of PL and CC.

**Key words:** Premalign lesions, displasia, cervical cancer, human papiloma virus,

cervical intraepithelial neoplasm, cervical cytology.

### **Introducción**

Las lesiones premalignas (LP) del cuello uterino fueron de gran interés desde principios del siglo pasado. Fue Cullen, en 1900, <sup>(1)</sup> el primero en describir las células neoplásicas limitadas al epitelio del cérvix, y Rubin (1910), <sup>(2)</sup> una década después, quien concluyó que el epitelio displásico superficial era el estadio más precoz al cáncer invasor de células escamosas del cuello del útero, término que fue introducido como carcinoma in situ (Ca In situ) (Brothers, 1932) <sup>(3)</sup>, definido más tarde como “un epitelio que tiene características histológicas y citológicas propias del carcinoma, pero está limitado al epitelio ecto y endocervical”; <sup>(4)</sup> y la denominación de displasia (dys= anormal y platto= forma) se otorgó a todas las otras alteraciones de diferenciación del epitelio escamoso de menor grado que el carcinoma in situ (Weid, 1961) <sup>(5)</sup>. Se conocen, posteriormente, a estas lesiones como neoplasia intraepitelial cervical (NIC), término introducido por Richard en 1971, ya que considera como una entidad única al epitelio de displasia y carcinoma in situ (Ca in situ), con potencial de transformación al cáncer invasor, iniciando como NIC grado I que asume las características de la displasia leve, NIC II de displasia moderada y el grado III que engloba a la displasia grave y Ca in situ, aunque estos grados de progresión no tuvieron lugar obligatoriamente para llegar a una neoplasia invasora <sup>(6)</sup>.

Finalmente, en la década de los ochenta, la terminología de NIC cambió, ya que la neoplasia intraepitelial cervical grado uno difería en su conducta biológica con los grados dos y tres y los tipos de virus del papiloma humano (VPH), reemplazando la NIC I y/o la infección por VPH por la nomenclatura de lesión intraepitelial escamosa (LIE) de bajo grado y de la misma manera, a la NIC II y III como LIE de alto grado <sup>(7,8)</sup>.

En México, el cáncer del cuello uterino (CaCu) es la principal causa de muerte en las mujeres entre 25 y 64 años de edad, por lo que se instaura en 1994 La Norma Oficial Mexicana para la prevención, tratamiento y control del CaCu <sup>(9)</sup>, que marca el procedimiento de elección para la prevención y detección oportuna de esta neoplasia maligna, mediante el descubrimiento temprano de alteraciones citológicas por la técnica de la CC y que deberá reportar las LP del cérvix como displasia leve, moderada, grave y Ca in situ o su equivalencia de NIC y como hallazgos adicionales a la infección por VPH, las cuales deberán ser corroboradas mediante el estudio histopatológico.

En la literatura mundial, la prevalencia de las LP oscila entre 7.8 y 111.6 por mil mujeres, y la incidencia en países en desarrollo llega a ser de 40 por 100,000 <sup>(4)</sup>.

Una CC negativa disminuye el peligro de una posterior neoplasia invasora en 45%, y nueve negativas en la vida de la mujer prácticamente descarta el riesgo de padecer CaCu <sup>(10)</sup>. La mayor frecuencia de realizar este estudio hace que disminuyan los falsos negativos, que se deben en la mayoría de casos, a tomas incorrectas y errores en la interpretación.

Los factores de alto riesgo para padecer LP son los mismos que para el Ca invasor, los cuales son ampliamente conocidos y aceptados, encaminados a la conducta sexual, infección por el VPH, tabaquismo, enfermedades de transmisión sexual (ETS) y los anticonceptivos <sup>(11,12)</sup>.

### **Objetivo**

Mediante el estudio exploratorio del reporte citológico del programa del cáncer del cuello uterino, conocer la frecuencia y factores concomitantes de las lesiones premalignas del cuello uterino.

### **Material y método**

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional, de las pacientes a quienes se realizó la Detección Oportuna del Cáncer del Cuello Uterino y

que tuvieron el diagnóstico de LP del cérvix, en el Servicio de Anatomía Patológica, departamento de citología, del Centro Estatal de Cancerología (CECAN) “Dr. Miguel Dorantes Mesa”, Servicios de Salud de Veracruz, en Xalapa, Veracruz.

La información se obtuvo de la hoja de citología cervical que contiene los datos que se consideraron criterios de inclusión: edad, Jurisdicción Sanitaria (JS) de procedencia, utensilio con el que se tomó la muestra, calidad de la muestra, diagnóstico citológico, citología del cuello uterino de primera vez o subsecuente, situación gineco-obstétrica al momento de la muestra, observación macroscópica del cérvix y hallazgos adicionales.

Se consideraron todos los casos analizados durante el periodo del primero de enero al treinta y uno de diciembre del 2001 dentro del programa del CaCu.

### Resultados

Durante el período de enero a diciembre del año 2001, se interpretaron 55,424 citologías cervicales en el departamento de citología del Servicio de Anatomía Patológica del CECAN, de las cuales 28.5 % del total correspondió a la Jurisdicción Sanitaria (JS)

de Xalapa, JS de Pánuco 22.02 %, JS de San Andrés Tuxtla 21.24 %, JS de Tuxpam 17.15 %, y 11.33 % provinieron de otras jurisdicciones sanitarias del estado.

El utensilio el cual con mayor frecuencia se tomó la muestra fue la espátula de Ayre modificada e hisopo (92.09%), espátula de Ayre con Citobrush (2.68 %), otros medios de toma (3.83 %) se invalidaron 1.41 %.

Con respecto a las características de la muestra, estas se reportaron como adecuadas, en las cuales se encontraban tanto células del epitelio pavimentoso y cilíndrico del cérvix en 56 % de casos, muestra limitada, donde la muestra se consideraba insuficiente por falta de algún grupo celular (41.77 %) e inadecuadas para el diagnóstico citológico en 2.23 %, y los motivos fueron: muestra mal fijada, contaminada con sangre y ausencia de grupos celulares.

En el diagnóstico citológico de las 55,424 muestras, predominó el proceso inflamatorio en 85.73%, seguido de 3.43% de LP y el 0.08% de invasores. En 2.23% no hubo diagnóstico, debido a muestras inadecuadas. (Tabla I)

<b>Dx. Citológico</b>	<b>Número</b>	<b>Porcentaje</b>
Normal	4,709	8.50 %
Proceso inflamatorio	47,515	85.73 %
Displasia leve	1,592	2.87 %
Displasia Moderada	147	0.27 %
Displasia Grave	96	0.17 %
Ca In Situ	69	0.12 %
Ca Invasor	40	0.08%
Sin diagnóstico	1,256	2.23 %
<b>Total</b>	<b>55,424</b>	<b>100.00 %</b>

Tabla I. Diagnóstico citológico.

Con respecto a la frecuencia de las LP y VPH en los diferentes grupos de edad, nos podemos dar cuenta que el virus del papiloma se presentó asociado a este tipo de lesiones con elevada frecuencia en edades comprendidas entre los 24 y 34 años

(32.56%); la displasia leve, moderada, grave, Ca in situ y CaCu en el de 45 a 64 años, con porcentajes del 33.23%, 30.61%, 30.21%, 49.28% y 48.65% respectivamente. El incremento de estas neoplasias se observa en

edades mayores de 25 y es infrecuente antes | de ésta. (Tabla II)

<i>Edad</i>	<i>D. Leve</i>	<i>D. Leve y VPH</i>	<i>D. Mod.</i>	<i>D. Mod. y VPH</i>	<i>D. Grav</i>	<i>D. Grav y VPH</i>	<i>In situ</i>	<i>In situ y VPH</i>	<i>Ca Invasor</i>
< 25	150	39	10	2	6	0	0	0	2
25-34	316	69	40	3	27	0	7	0	3
35-44	368	55	32	6	27	1	19	2	7
45-64	483	46	43	2	28	1	34	0	19
+ 65	62	4	9	0	6	0	7	0	9
<b>Total</b>	<b>1379</b>	<b>213</b>	<b>134</b>	<b>13</b>	<b>94</b>	<b>2</b>	<b>67</b>	<b>2</b>	<b>40</b>

Tabla II. Resultado citológico según grupo de edad.

En el laboratorio de citología, se interpretaron 1904 lesiones premalignas con 44.3 % de muestras de primera vez, 42.1% subsecuentes, y el resto no se apuntó en la hoja de reporte.

Aproximadamente en más de la mitad de estudios practicados, no se anota el dato o

se describe como ninguna de las situaciones gineco-obstétricas señaladas, seguido de uso de hormonales y DIU. Las situaciones obstétricas fueron lo menos común. (Tabla III)

<i>Estado al momento</i>	<i>D. Leve</i>	<i>D. Moderada</i>	<i>D. Grave</i>	<i>In situ</i>	<i>Total</i>
Sin datos	292	40	24	23	379
Puerperio	32	1	2	1	36
Uso de hormonales	336	26	12	17	391
DIU	158	15	10	2	185
Histerectomía	23	0	1	1	25
Tratamientos gineco-obstétricos	113	15	9	2	139
Embarazo actual	5	0	2	0	7
Ninguna	633	50	36	23	742
<b>Total</b>	<b>1592</b>	<b>147</b>	<b>96</b>	<b>69</b>	<b>1904</b>

Tabla III. Situación gineco-obstétrica al momento de la toma citológica.

En la hoja de citología cervical se apunta la observación macroscópica del cérvix realizada por el clínico que toma la muestra, sobresaliendo el de cérvix sano, erosión,

cervicitis y leucorrea. En el Ca invasor, el sangrado anormal se presentó en más del 60 % de los casos. (Tabla IV).

<i>Observación</i>	<i>D. Leve</i>	<i>D. Moderada</i>	<i>D. Grave</i>	<i>In situ</i>	<i>Total</i>
Sin datos	253	42	25	15	335
Cérvix sano	589	46	37	21	693
Cérvix anormal	116	7	10	8	141
Erosión	274	20	5	11	310
Cervicitis	164	16	6	6	192
Leucorrea	165	14	11	5	195
Sangrado anormal	31	2	2	3	38
<b>Total</b>	<b>1592</b>	<b>147</b>	<b>96</b>	<b>69</b>	<b>1904</b>

Tabla IV. A la exploración macroscópica del cuello se observa.

En los hallazgos adicionales en citologías con enfermedad premaligna, la infección bacteriana y por tricomonas sobresale de las

demás. En ningún caso se identificó clamidia. (Tabla V)

<i>Jurisdicción S.</i>	<i>Disp. Leve</i>	<i>Disp. Moderada</i>	<i>Disp. Grave</i>	<i>Ca In situ</i>
Xalapa	27.0 %	27.2 %	16.6 %	16.0 %
Pánuco	25.1 %	19.0 %	24.0 %	18.8%
Túxpam	17.7 %	25.8 %	16.6 %	27.5 %
S. Andrés Tuxtla	21.0 %	17.0 %	31.2 %	18.8 %
Subtotal	90.8%	89.0 %	88.4 %	81.1 %
Otras JS	9.2 %	11.0 %	11.6 %	18.9 %
Total	100 %	100 %	100 %	100 %

V. Porcentaje de enfermedades premalignas por Jurisdicción Sanitaria en relación con el total reportado.

El porcentaje de enfermedades premalignas por JS en relación con las 1904 reportadas se desglosa por grado de evolución, y se encuentra la mayor cantidad de displasias leves y moderadas en la JS de Xalapa (27% y 27.2% respectivamente), en la JS de San

Andrés Tuxtla la displasia grave (31.2%) y el Ca in situ en la JS de Túxpam. (Tabla V)

La mayor cantidad de LP le correspondió a la JS de Pánuco, seguida de Túxpam, San Andrés Tuxtla y Xalapa. (Tabla VI)

<i>Jurisdicción Sanitaria</i>	<i>No de citologías</i>	<i>No. Enfermedad premaligna</i>	<i>Porcentaje</i>
Xalapa	15,660	447	2.85 %
Pánuco	12,203	464	3.80 %
S. Andrés Tuxtla	11,773	402	3.41 %
Túxpam	9,506	355	3.73 %
Otras JS	6,282	236	3.75 %
Total	54,424	1904	3.49%

VI. Porcentaje de enfermedades premalignas en relación al total de citologías reportadas por jurisdicción

### **Discusión.**

Hasta hace poco tiempo, se ha sostenido que sólo las LIE de alto grado (displasia moderada, grave y ca in situ) son LP que evolucionan a cáncer invasivo, no aquellas de bajo grado (displasia leve o VPH); sin embargo, el diagnóstico de certeza sólo se obtiene mediante la biopsia correspondiente y el estudio histopatológico, sin dejar de reconocer que, con frecuencia, las lesiones presentes son pequeñas, y que la biopsia podría alterar la evolución espontánea de esta enfermedad o incluso hacerla desaparecer. Pero lo anterior es importante dejar en claro

que la citología cervical (o Papanicolau) sólo nos permite tener la sospecha diagnóstica, la cual tiene que ser corroborada mediante la muestra de tejido para su estudio definitivo, dado el elevado número de falsos positivos y negativos. Por lo descrito anteriormente, el presente estudio va encaminado a evaluar la frecuencia de las LP en nuestro medio y realizar un estudio exploratorio de la hoja de reporte de citología cervical (CC) en el programa de detección del CaCu<sup>(4,13)</sup>.

Durante el período que abarca este trabajo, se interpretaron 55,424 citologías, de las cuales se consideraron limitadas en 47.7%

de las muestras e inadecuadas en 2.3%; esto nos obliga a repetir el estudio, ya que la falta total o de un grupo celular en particular, el sangrado y la muestra mal fijada nos impiden ofrecer una sospecha diagnóstica fidedigna.

Teniendo en cuenta las muestras procesadas y diagnosticadas por jurisdicción, nos da como resultado que en la JS de Xalapa se presenta una LP por cada 35 CC realizadas, la JS de San Andrés Tuxtla una por 29, y las de Pánuco y Tuxpam una por cada 26 muestras, y el CaCu de una por cada 1385 CC realizadas. El promedio nacional es de una LP por cada 38 CC realizadas y de cáncer invasor de una por cada 667 CC en relación al total de muestras citológicas.<sup>(14)</sup> De las más de 55 mil CC realizadas, 85% presentó alteraciones inflamatorias, y las enfermedades premalignas se asociaron en 65% a bacterias y 15% a tricomonas, que actúan como factor de riesgo (FR) por sí mismo; además, es causa frecuente de falsos negativos, ya que altera la toma de la muestra y disminuye la visualización directa del cuello uterino por el clínico; por tal motivo, es importante dar el tratamiento específico para la infección y repetir la muestra en un tiempo determinado (que algunos autores marcan de dos meses). No se detectó ningún caso de Clamydia.

La literatura mundial señala una elevada prevalencia de VPH en las LP, que permite afirmar que la infección por este virus constituye un importante agente etiológico del CaCu; pero se ha encontrado una alta tasa de falsos negativos para la identificación del VPH por citología, que fluctúa entre 25 y 66%<sup>(15)</sup>. Las técnicas de hibridación en sus diferentes modalidades (In situ, PCR, en solución, etc.) tienen mayor sensibilidad y especificidad para su identificación. En el presente estudio, la relación de las LP e infección por VPH no sobrepasó el 32% en los diferentes grados (displasia leve, moderada, severa, Ca in situ) se identificó con mayor frecuencia en el

grupo de 25 a 34 años de edad y descendió a mayor edad.

De los 1904 casos de LP y 40 CaCu, los porcentajes más elevados se presentaron en el grupo de 45 a 64 años y variaron de 30 a 49%, seguida del grupo de 35 a 44. Por JS, hubo mayor número de casos de displasia leve y moderada en Xalapa, de displasia grave e invasor en San Andrés Tuxtla y Ca In situ en Tuxpam. Estos datos fortalecen al Programa Nacional de Acción del Cáncer Cérvico Uterino 2001-2006, donde focaliza la detección en los grupos de mayor riesgo (45-64 años) y en mujeres que nunca se lo han realizado<sup>(14)</sup>; con esto se tendrá mayor infraestructura y recursos para su prevención y detección, ya que actualmente la cobertura nacional no alcanza el 58%. Es importante mencionar el número elevado de las mujeres que lo efectuaron por primera vez, que es superior a la media nacional.

78% de las 1904 muestras de LP fueron adecuadas y ninguna inadecuada; en las limitadas se pudo hacer el diagnóstico debido al indudable grupo celular atípico. El uso de hormonales predominó en la situación gineco-obstétrica; esto es importante, ya que se ha señalado a la progesterona como un FR, que promueve la replicación de VPH y la proliferación de células infectadas por este virus. Esto puede explicar por qué las mujeres embarazadas y las que usan anticonceptivos a largo plazo tienen un riesgo elevado de desarrollar CaCu.<sup>(16,17,20)</sup> La observación de "ninguna" se debe a que en el momento de la toma de muestra no presentaba alguna de las situaciones anotadas en la hoja de reporte citológico o hubo omisión en el llenado de este rubro por parte del responsable. Notable las escasas CC realizadas en el embarazo, ya que es un momento propicio para sensibilizarlas a realizarlo.

La importante observación macroscópica directa del cuello uterino es de invaluable ayuda, ya que la impresión diagnóstica de un tumor en el cérvix nos

orienta a la realización de una biopsia. La leucorrea que nos impide ver en su totalidad el epitelio del cuello uterino y dificulta en gran medida la toma adecuada de una CC que nos obliga a dar tratamiento adecuado para la infección concomitante y su posterior evaluación y el sangrado al hacer el raspado del epitelio, nos dan elementos importantes para sospechar en una neoplasia maligna.<sup>18,19</sup> En 36% de las lesiones premalignas se observó el cérvix sano.

Por último, la mayor cantidad de LP se concentró el JS de Pánuco, Tuxpam y San Andrés Tuxtla con una gran dispersión poblacional, alejada de zonas urbanas o suburbanas, lo cual dificulta el acceso de los servicios de salud y la sensibilización de las mujeres para realizarlo; cosa contraria en la JS de Xalapa, donde la población tiene más contacto con centros de salud y hospitales con mayor infraestructura para su atención.

#### **Conclusiones**

La frecuencia de LP y CaCu de las JS evaluadas es inferior a la media nacional.

En orden de frecuencia descendente, las JS con mayor número de LP en relación con el número de citologías fueron: Pánuco, Tuxpam, San Andrés Tuxtla y Xalapa.

En más de 85 % de las citologías evaluadas se presentó reacción inflamatoria, y las enfermedades premalignas se asociaron a bacterias en 65% y tricomonas en 15%. En ningún caso se detectó Clamydia.

La evaluación macroscópica cuidadosa del cérvix nos orienta a una impresión diagnóstica de la existencia de cáncer invasor e infección del tracto genital inferior.

Los FR encontrados fueron: infección por VPH, Infecciones Cervico-vaginales y uso de hormonales.

El grupo de 45 a 64 años de edad fue el más vulnerable en los casos de lesiones premalignas y cáncer del cuello uterino.

#### **Bibliografía.**

1. Cullen TS. Cancer of the uterus. New York: Appleton and Co, 1900.
2. Rubin JC. The pathological diagnosis of incipient carcinoma of the uterus. *Am J Obstet* 1910; 62:668.
3. Copeland JL. Ginecología. 2ª edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 2000: 1321.
4. Gonzalez-Merlo J. Oncología ginecológica. 2ª edición. España: Masson, 2000 : 121.
5. Weid GL. Proceedings of the first international congress on exfoliative cytology. Philadelphia: Lippincott, 1961: 283-286.
6. DiSaia JP. Creasman TW. Oncología ginecológica clínica. 5a edición. España: Artcourt Brace, 1998: 428.
7. National Center Institute. The 1988 Bethesda System for reporting cervical-vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 1989; 262-931.
8. Berek SJ. Neville HF. Gynecologic oncology. 3a edición. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wilkins. 2000: 271.
9. Modificación de la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer del cuello uterino.
10. Ahued-Ahued R. Fernández del Castillo SC. Ginecología y obstetricia aplicadas. 1ª edición. México, D.F.: JGH Editores S.A. de C.V., 2000: 341.
11. Aguilera-Delgadillo M. "Factores de riesgo para el cáncer cervical en las mujeres de Zacatecas, México". *Salud Pública Mex* 1988; 40: 330-338.
12. Lazcano-Ponce EC. Rojas-Martínez R. López-Acuña M. López Carrillo L. Hernández-Avila M. "Factores de riesgo reproductivo y cáncer cervico-uterino en la ciudad de México". *Salud Pública Mex* 1993; 35(1): 43-51.
13. Hoskins JW. Perez AC. Young CR. Gynecologic oncology. 3a edición. Philadelphia, USA.: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 735.
14. Secretaria de Salud. Programa de acción: Cáncer cervico-uterino. 1ª edición. México, D.F.: Secretaria de Salud, 2002: 17.
15. Mishell RD. Stenchever AM. Herbst LA. Tratado de ginecología. 3a edición. Madrid, España: Harcourt Brace, 1999: 801.

16. Piper J. "Oral contraceptives and cervical cancer". *Gynecol Oncol* 1985; 22:1-15.
17. Scheider A. Holz M. Gissmann L. "Prevalence of genital HPV infections in pregnant women". *Int Cancer* 1987; 40:198206.
18. Shingleton HM. Fowler WC. Jordan JA. Laurence WD. *Oncología Ginecológica*. 1ª edición. México. D.F.: Mc Graw Hill, 1998: 42.
19. Dexeus-Trias de Bes S. Grases GP. *Sinopsis de oncología ginecológica*. 1ª edición. Madrid. España: Masson S.A., 1996: 59.
20. Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, Yamada H, Yanagida K, Sato A. "Cervical cytology during pregnancy comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology". *Fukushima J Med Sci* 2002 Jun;48(1):27-37 (resumen).