

ARTÍCULO ORIGINAL – ORIGINAL ARTICLE

Displasias cervicales asociadas a agentes patógenos

Dr. Guillermo Muñoz Zurita¹, Cristina Gómez Linares², José Antonio Sánchez Hernández²

¹ Departamento de Farmacología Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

² Departamento de Biología Celular Facultad de Medicina
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Correspondencia: Dr. Guillermo Muñoz Zurita. Departamento de Farmacología Facultad de Medicina Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. 13 Sur No.2702 Tel. 2295500. Ext 6068 Puebla; Puebla. México Correo Electrónico: guimuzu2003@yahoo.com

Acta Científica Estudiantil 2009 Oct-Dic; 7(4). 244-248

Recibido 9 de octubre de 2009 / aceptado 12 de diciembre de 2009.

Resumen

El término displasia significa literalmente crecimiento desorganizado, se encuentra en el epitelio y se caracteriza por una gran variedad de cambios. Artículos recientes muestran una elevada incidencia de displasia en mujeres con vaginosis bacteriana algunos otros han sugerido que está incrementándose en la población adolescente, lo cual parece estar relacionado con el aumento en la actividad sexual y en la infección con virus del papiloma humano. La infección de la vagina por organismos por otra parte es encontrada frecuentemente en el periodo preadolescente y en los años de edad reproductiva. De acuerdo a lo anterior se sugiere que su etiología tiene un mecanismo sexualmente transmisible. La transformación neoplásica de las células epiteliales requiere también de otros factores que permitan su progresión, se sugiere que *T. vaginalis* pudiera ser el responsable de la inducción de cambios en la mucosa cervical humana que van desde la displasia al carcinoma *in situ*. Además parece ser que el sistema inmunológico tiene también un papel importante en su progresión y regresión. Investigaciones realizadas en muestras de tejido en mujeres con displasia cervical visualizaron estructuras linfoides organizadas en el estroma. Sin embargo; la presencia de citocinas inflamatorias está relacionada con alteraciones del ambiente vaginal más no la presencia de los patógenos por ellos mismos, aunque podrían tener un papel como factores promotores. Por lo tanto cualquiera de lo dos podría predisponer a padecerla. Se realizó un estudio observacional retrospectivo longitudinal descriptivo de todas las pacientes que acudieron al laboratorio de biología celular en la Facultad de medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla para realizarse la citología exfoliativa cérvico vaginal (Papanicolaou) en un periodo comprendido de Enero de 2001 a Diciembre 2008. El total de pacientes fue de 921, de las cuales se encontró displasia en 20 de ellas (2%) y se identificó la presencia de agentes patógenos en 15, sin embargo en aquellas en quienes no se encontraron patógenos si fue posible la localización de células inflamatorias. De acuerdo a lo anterior podemos concluir que en el desarrollo de displasia cervical intervienen diversos factores y que la

presencia de uno solo de ellos no es suficiente para presentar la enfermedad por lo que sería conveniente continuar investigando al respecto.

Palabras Clave: displasia; agente, patógeno

Introducción

El objetivo de la exploración citológica es la detección y erradicación de lesiones premalignas.[1] debido a esto su realización ha disminuido la incidencia de cáncer en el cérvix.[2] Las lesiones displásicas y cáncer no invasivo fueron reconocidas por primera vez cuando se relacionaron patrones celulares anormales detectados en la citología con cambios histopatológicos en el cérvix, los cuales concordaban con neoplasia pero estaban limitados a la mucosa.[3] El término displasia significa literalmente crecimiento desorganizado, se encuentra principalmente en el epitelio y se caracteriza por una gran variedad de cambios [4] como son, en el tamaño y contorno nuclear, polilobulación, multinucleación y condensación de la cromatina, componentes citoplásmicos variados en número y distribución, superficies celulares y conexiones intercelulares alteradas que se presentan progresivamente de acuerdo a la severidad de la lesión displásica. [5] De acuerdo a una investigación realizada en una clínica ginecológica en Nuevo México, se encontró que el 6.7% de las pacientes presentaron displasia leve, moderada o severa [6]. En los Estados Unidos el número de mujeres afectadas anualmente con displasia cervical es de 2.5 millones.[7] En Querétaro, México, se encontró una prevalencia de 0.97% para bajo grado, 0.29% lesiones de alto grado, [8] Estudios realizados en un grupo de mujeres en Colombia se encontró mayor número de alteraciones citológicas en mujeres con 3 o mas compañeros sexuales, edad de inicio de relaciones sexuales de 15 a 19 años.[9] El Programa de Prevención y Control del Cáncer Cervicouterino, desarrollado en México por la Secretaria de Salud, informa que la edad promedio en que se detectan las displasias se ubica entre 25 y 30 en el caso de displasia leve, 30 y 35 años moderada y 40 a 50 años carcinoma *in situ*. En una publicación realizada en la Clínica de Displasias del Hospital de Ginecología y Obstetricia Tlatelolco del Instituto

Mexicano del Seguro Social el rango de edad encontrado en las pacientes con displasia fue de 36.4 años con un rango de 20 a 66, un inicio de vida sexual promedio de 19.25 años con un rango de 11 a 30 y un número de parejas sexuales promedio de 2.57. [10] Artículos recientes muestran una mayor incidencia de displasia en mujeres con vaginosis bacteriana.[7] Algunos otros reportes han sugerido que la incidencia de la displasia cervical está incrementándose en la población adolescente [1], lo cual parece estar relacionado con el aumento en la actividad sexual y al aumento en la incidencia en la infección con virus del papiloma humano.[1] La infección de la vagina por organismos por otra parte es encontrada frecuentemente en el periodo preadolescente y en los años de edad reproductiva.[11] De acuerdo a la evidencia epidemiológica se sugiere que la etiología de la displasia tiene un mecanismo sexualmente transmisible.[12] Ha sido bien aceptada la infección persistente con VPH como factor de alto riesgo para lesiones neoplásicas en el cérvix [12,13,14] debido a que esta puede dar como resultado una serie de cambios en el epitelio, sin embargo la transformación neoplásica de las células epiteliales requiere también de otros factores que permitan su progresión [14] El Virus del Papiloma Humano (VPH) en sus serotipos 31, 33 y 35 se encuentra frecuentemente asociado con anormalidades citológicas. [6]. Los tipos 16, 18 y 31 han sido implicados en tener un papel más agresivo en la transformación maligna de las células del cérvix. [6, 15,16] Bechold y Reicher, por otro lado sugieren que *T. vaginalis* pudiera ser el responsable de la inducción de cambios en la mucosa cervical humana que van desde la displasia al carcinoma *in situ*. [17] Zhang y Begg proponen una fuerte asociación entre *T. vaginalis* y la neoplasia cervical y plantean que el riesgo puede ser atribuido en de 2 a 4 % de todas las neoplasias cervicales, Otra investigación realizada en Cuba relaciona su presencia con la de lesiones colpocitohistológicas. Otros autores que también mostraron esta asociación, sugieren que las mujeres con resultados positivos para *T. vaginalis* o VPH tenían un mayor riesgo de presentar NIC III que las mujeres con controles negativos [18] También mujeres con hallazgos de células glandulares atípicas están en considerable riesgo de displasia y malignidad. [19] En cuanto a su sitio de aparición la zona de transformación del cérvix, la cual consiste en un área donde el epitelio columnar de endocervix y el escamoso del exocervix se encuentran, es particularmente significativa como el lugar donde la displasia se presenta más a menudo. La clasificación de lesiones displásicas es un asunto importante. [20] Hay diferentes sistemas para clasificar la citología vaginal, todas ellas derivan del sistema original Papanicolaou, el más comúnmente usado; el cual divide a la displasia cervical en leve, moderada o severa y tiene una categoría separada para el cáncer *in situ*. [21] En 1960, Richart creó una nueva clasificación donde utilizó el término neoplasia

intraepitelial cervical (CIN) grado I, II y III [20]. Posteriormente el sistema Bethesda introdujo los términos Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado (LSIL), Lesión Intraepitelial de Alto Grado (HSIL), Células Glandulares de Significado Incierto (AGUS) para describir células de origen glandular endocervicales o endometriales con atipia más severa que la esperada pero sin las características de adenocarcinoma invasivo.[19] En 2001 el sistema Bethesda cambió el término a Células Glandulares Atípicas (AGC) [19, 20] En cuanto a su mecanismo de acción en una infección persistente con VPH la transformación de las células es mediada por la expresión de oncoproteínas (E6, E7) que tienen la capacidad de transformar el fenotipo de las células epiteliales, además de también interferir en la regulación del ciclo celular, y en la función del huso mitótico, resultando una severa inestabilidad cromosómica así como también aberraciones numéricas y estructurales en los cromosomas [14, 22, 13]. La magnitud, grado histológico, y duración de las lesiones dependerán del número y tipos de células infectadas con VPH [22] Parece ser que el sistema inmunológico tiene también un papel importante en la progresión y regresión de la displasia cervical. Los reportes especializados en este área sugieren que los linfocitos CD8 antiVPH fueron más frecuentes en mujeres sin displasia que en aquellas que si la presentaron. Además los niveles de anticuerpos en infección por VPH están incrementados y hay evidencia de reclutamiento de células T en el sitio de la infección. También el infiltrado de linfocitos CD8 han sido encontrados en el cáncer cervical [20] Investigaciones realizadas en muestras de tejido en mujeres con displasia cervical visualizaron estructuras linfoides organizadas en el estroma de muchas de las muestras. Estas densas acumulaciones celulares tenían una morfología definida; el centro de los agregados se caracterizó por un predominio de células B con CD4 distribuidos ampliamente, linfocitos T cooperadores y macrófagos. [13] Sin embargo; la presencia de citocinas inflamatorias está relacionada con alteraciones del ambiente vaginal más no la presencia de los patógenos por ellos mismos, aunque podrían tener un papel como factores promotores. Por lo tanto cualquiera de los dos podría predisponer a displasia cervical. [7] Por ejemplo, algunos autores han reportado a la candidosis hiperplásica crónica aislada de la cavidad oral como una forma de candidosis que puede mostrar características histológicas de displasia epitelial y tiene asociación con transformación maligna. El papel exacto del agente es inespecífico pero la resolución de las lesiones y una disminución en la extensión de las mismas se sabe que ocurre después del tratamiento antimicótico.[23] Algunos proyectos de investigación realizados en clínicas de colposcopia determinaron la asociación entre agentes patógenos transmitidos sexualmente en mujeres con Neoplasia Intraepitelial Cervical (CIN), detectándose que la vaginosis bacteriana fue detectada en forma más usual en

mujeres con CIN que en aquellas que no la presentaban. Una posible razón es que cambios locales como la elevación de pH vaginal podría facilitar la acción de otros agentes. [12] La flora bacteriana de la vagina dependiendo del grado de acidez consiste en tres tipos principales: 1) *Bacilos de Doderlein* 2) bacilos más pequeños, *trichomonas* y *Cándida albicans* 3) coco-bacilos gramnegativos. (11) El tratamiento de la displasia cervical suele ser complicado debido a las diferencias en los algoritmos empleados en diferentes institutos y a los distintos tratamientos para la variedad de grados de displasia [20]. Por ejemplo en una paciente con ASCUS (Células Escamosas Atípicas de Significado Incierto) y factores de riesgo mínimos podría sugerirse repetir el examen en de tres a seis meses, si la citología subsiguiente es positiva la paciente deberá someterse a colposcopia, de no ser suficiente se le realizará biopsia endocervical. [20] LSIL deberá ser observada o extirpada, HSIL deberá realizarse biopsia mediante colposcopia. Tratamiento adicional de HSIL incluye varios tratamientos para eliminar las células potencialmente malignas. Criocirugía, (disección de la lesión displásica usando nitrógeno líquido) disección por láser o escisión quirúrgica mediante una biopsia en cono o en cuña, también hay tratamientos médicos que incluyen el uso de antimetabolitos (5-fluorouracil) o interferón por otro lado las biopsias dirigidas por colposcopia y curetaje endocervical han tenido utilidad en el manejo de displasia escamosa.[20,2] La progresión de displasia a cáncer *in situ* ha sido reportada; para la displasia severa la mayoría de los casos que progresaron a carcinoma *in situ* (CIS) lo hicieron en los primero dos años.[3, 21] Investigaciones recientes revelan que adolescentes con lesiones escamosas intraepiteliales del cérvix están en riesgo substancial para el desarrollo o persistencia de neoplasias intraepiteliales de alto grado y que mujeres con antecedente de displasia están en mayor riesgo de adquirir cáncer cervical aún después de tres resultados negativos consecutivos. [1, 24] Algunas referencias bibliográficas reportan que las lesiones en vagina y vulva pudieran originarse de la progresión de lesiones preexistentes en el cérvix. Por lo tanto es recomendable para mujeres con antecedente de displasia realizar la citología exfoliativa frecuentemente. [14,24] Lesiones de bajo grado pueden eventualmente revertirse sin intervención y un pequeño porcentaje de ellas progresará a lesión de alto grado. [25,13] En contraste, la mayoría de las lesiones de alto grado tienen mayores probabilidades de perdurar que de revertir. [25], asimismo algunos autores sostienen que el 12% de ellas progresarán a cáncer si se dejan sin tratamiento. [13] Por lo que consideramos importante y trascendencia la identificación del porcentaje de displasias asociadas a infecciones cérvico-vaginales en el Departamento de Biología Celular de la Facultad de Medicina BUAP

Material y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de los casos atendidos en el Consultorio de Departamento de Biología Celular de la BUAP del periodo comprendido de enero de 2001 a diciembre 2008. *Criterios de Inclusión:* Pacientes femeninas entre los 15 a 55 años, haber acudido a consulta por padecimiento ginecológico entre las fechas antes mencionadas y que cuenten con expediente clínico completo. *Criterios de Exclusión:* Pacientes femeninas de sin vida sexual, pacientes menores de 15 años y mayores de 55 años, pacientes con expediente incompleto o que hayan acudido a la consulta antes o posterior a la fecha ya antes referida. Del total de pacientes se seleccionó un grupo de estudio que incluyó a aquellas pacientes en cuyos frotis se encontraron anomalías citológicas compatibles con displasia. Con la información obtenida de nuestro grupo de estudio se realizó un estudio observacional retrospectivo longitudinal descriptivo. Se evaluaron las siguientes variables: edad, inicio de vida sexual activa, y la presencia de agentes biológicos.

Resultados

El total de pacientes de Enero de 2001 a Diciembre 2008 fue de 921, de las cuales se encontró displasia en 20 de ellas (2%) Las pacientes con displasia se hallaron en un rango de edad de 19 a 54 años, con un promedio de 34; fueron en su mayoría amas de casa, tuvieron un inicio de vida sexual activa de los 14 a 36 años, siendo más frecuentes los 15 y 18 años, Su numero de gestas fue de 0 a 14 con un promedio de 4. El rango de edad de las pacientes no presentaron displasia fue de 16 a 78 años con un promedio de 37.5 años, donde prevaleció 35 años, fueron en su mayoría amas de casa, su inicio de vida sexual activa fue de los 12 a 41 años con un promedio de 19 siendo más frecuente a los 18 años. El número de gestas fue de 0 a 6 teniendo como promedio 3. En cuanto a su método anticonceptivo encontramos que la cauterización, DIU, uso de anticonceptivos ya sea oral o inyectada y el uso de preservativo fue más relevante en las pacientes que presentaron displasia que en las demás. En la tabla 1 se muestran los métodos anticonceptivos tanto en nuestro grupo de estudio y la población general de pacientes.

Tabla 1. Método Anticonceptivos

	General	con displasia
cauterización	0.99%	5%
DIU	9.8%	15%
Anticonceptivo Oral	3.9%	29%
Anticonceptivo Inyectable	4.7%	10%
OTB	31.4%	25%
Preservativo	10.2%	20%

En lo que se refiere a la asociación de displasia con agentes patógenos tenemos que en 15 de las 20 pacientes se identificó la presencia de algún patógeno, sin embargo en aquellas en quienes no se encontraron patógenos si fue posible la localización de células inflamatorias. La presencia de cocos fue la más común (60%), seguida por hongos (25%) y *T. vaginalis* (6.8%). Los agentes patógenos encontrados en la población en general sin displasia en comparación con la pacientes en la cuales se identificó displasia se describen en la Tabla 2.

	General	Displasia
Cocos	60.1%	60%
Hongos	29.3%	25%
<i>T. Vaginalis</i>	6.8%	16%
<i>Gardnerella</i>	0.9%	0%
Lactobacilos	21.8%	0%

La presencia de cocos y hongos es similar en las pacientes que presentaron displasia y la población en general; no obstante la presencia de *T. vaginalis* fue mucho más evidente en las pacientes diagnosticadas con displasia.

Discusión

La displasia cervical es considerada una lesión precursora del cáncer cervicouterino, el cual constituye una de las principales causas de mortalidad en mujeres en todo el mundo. En su aparición se han relacionado diversos factores, como son el inicio de vida sexual activa, edad, número de parejas sexuales, la presencia de linfocitos y algunas citocinas o su relación con agentes biológicos, el virus del papiloma humano es el agente etiológico más vinculado, sin embargo la presencia de otros factores interviene en el proceso de transformación en el epitelio. De acuerdo a lo encontrado en este estudio, la incidencia de displasia cervical (2%) fue menor a la encontrada en la literatura internacional (6.7%) pero solo ligeramente mayor a lo reportado por la literatura nacional (1.26%), lo que nos sugiere una influencia del medio ambiente de un país a otro tal vez debido a las costumbres propias de cada lugar. Encontramos que la relación de la displasia con la edad fue variada de acuerdo a la Secretaría de Salud del Estado de Puebla la edad promedio en que se detectan las displasias leve, moderada o severa va de los 25 a los 45 años que en comparación con los resultados obtenidos en este estudio (19 a 54 años) un rango de edad más amplio que el establecido por la literatura [12]. En cuanto al inicio de vida sexual activa en nuestra población de estudio de 14 a 36 años aunque

varió con respecto al sugerido por la literatura, la mayoría de pacientes se encontraron en el rango establecido [5].

En la mayoría de los casos se le pudo encontrar asociada a la presencia de agentes patógenos, sin embargo; en aquellas en las que no encontró la presencia de algún patógeno si fue posible la identificación de leucocitos, lo cual concuerda con los propuesto por la literatura de que éstos actúen como promotores de citocinas que podrían tener un papel en la transformación del tejido. El mecanismo mediante el cual se lleva a cabo nos motiva a realizar más investigaciones. [1,10] En cuanto a la presencia de hongos, cocos, *Gardnerella* y lactobacilos encontramos que su incidencia es muy similar a la encontrada en la población general, no obstante *T. vaginalis* que fue el agente biológico que se encontró con mayor frecuencia en la pacientes con displasia y también su incidencia fue mucho mayor en comparación con la población de pacientes sin displasia, lo que corrobora la teoría de algunos autores que han establecido una relación entre ambos.[17,18] El antecedente de cauterización, uso del DIU, anticonceptivo oral e inyectable y preservativo fue más común entre las pacientes con displasia del cérvix lo cual no es mencionado por los autores citados anteriormente y sería interesante valorar si estos factores realmente tienen algún papel en el desarrollo de la displasia cervical.

Conclusión

En el desarrollo de displasia cervical intervienen diversos factores, de los cuales aunque aún no esta bien establecida su relación o porque son importantes, la presencia de uno solo de ellos no es suficiente para presentar la enfermedad por lo que sería conveniente continuar investigando al respecto. Se recomienda realizar otros estudios sobre la presencia de células inflamatorias y citocinas inflamatorias en la aparición de displasia para poder concluir si tiene un papel importante en su aparición o desarrollo, así como estudiar más a detalle la presencia de *Trichomona vaginalis* en este proceso.

Referencias:

- [1] Wright J, M Davila R, R Pinto K. Cervical Dysplasia in Adolescents. *Obstet. Gynecol.* 2005;105(1):115-20
- [2] Shin C, Schorge J, Lee Kenneth et al, Citologic and Biopsy findings Leading to Conization in Adenocarcinoma in Situ of the Cervix. *Obst and Gynecol.* 2002;100:271-276.
- [3] Youkeles L, B Forsythe A, Stern E, Evaluation of Papanicolaou Smear and Effect of Sample Biopsy in Follow-up of Cervical Dysplasia. *Cancer Research.* 1976;36:2080-84.
- [4] Kumar Vinay, Abbas Abul, Fausto N, Patología Estructural y Funcional, Capítulo 7, 2007, España
- [5] Shingleton H, M Richard R, Wiener J, et al, Human Cervical Intraepithelial Neoplasia: Fine Structure of

- Dysplasia and Carcinoma in situ. *Cancer Research*.1968;28:695-98.
- [6] Becker T, Wheeler C, McGough N, et al, Cervical Papillomavirus Infection and Cervical Dysplasia in Hispanic, Native American, and Non-Hispanic White Women in New Mexico, *Am. J. Public Health*.1991;81:582-6
- [7] Behbakht K, Friedman J, Heimler I. Role of the vaginal microbiological ecosystem and cytokine in the promotion of cervical dysplasia: a case-control study, *Infect Dis Obstet Gynecol*.2002;10: 181-6
- [8] Rangel Solorio J. I, Pérez Rendón M, Rivera Rivera L. Frecuencia de displasias y cáncer cervical en mujeres del estado de Querétaro, México, *Clinical and Translational oncology*. 2007;5(8):471-5
- [9] Bravo de Insuasty M, Erazo J, Álvarez A. Prevalencia de Anormalidades en la Citología Cervical en tres Grupos Poblacionales de Mujeres en Popayán, Colombia 2003-2005, *Rev. Col. Obstet Ginecol*.2008;59:190-8.
- [10] Alaniz Sánchez A, Flores Grimaldo J, Salazar Alarcón C. E., Factores de riesgo para el desarrollo de displasia cervical, *Rev. Fac. Med. UNAM*. 2009;52(2):69-72
- [11] Zettelman H, Infecciones Vaginales Comunes, *Ginecol Obstet Méx*. 2007;75:115-8.
- [12] Kharsany A, Hoosen A, Moodley J, et al, The Association between sexually transmitted pathogens and cervical intra-epitelial neoplasia in a developing community, *Genitourinary Medicine*.1993;69:357-60
- [13] Kobayashi A, Darragh T, Herndier B, et al, Lymphoid follicles are generated in high-grade cervical dysplasia and have differing characteristics depending on HIV status. *Am J of Pathol*. 2002;160:151-64
- [14] Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J, et al, Clonal History of Papillomavirus-Induced Dysplasia in the Female Lower Genital Tract. *J Nat Cancer Inst*. 2005;97:1816-21
- [15] Kailash U, Hedau S, Gopalkrishna V, et al, A simple "paper smear" method for dry collection, transport and storage of cervical cytological specimens for rapid screening of HVP infection by PCR, *J. Of Med. Microbiol*.2002;51:606-10
- [16] Bernal M, Burillo I, Mayordomo J. Human Papillomavirus (HPV) infection and intraepilelial neoplasia and invasive cancer of the uterine cervix: a case-control study in Zaragoza Spain, *Infect. Agents and Cancer*. 2008;3:117
- [17] Rojas Rivero L, Sarría Pérez C, Sariego Ramos I. Tricomonosis en pacientes con patología del cuello uterino, *Rev. Mex. Pat. Clin*.1998;45(3):177-80
- [18] Rojas Rivero L, Izquierdo Cier A, Sarría Pérez C. Comportamiento de la tricomonosis vaginal en un grupo de adolescentes, *Rev. Cub Med Trop*.2003;55:179-84
- [19] Sharpless K, Schnatz P, Mandavilli S. Dysplasia Associated with Atypical Glandular Cells on Cervical Cytology. *Obstet. Gynecol*. 2005;105:494-500
- [20] Jastreboff A, Cymet T, Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy, *Post. Med. J*. 2002;78:225-8
- [21] Holowaty P, B Miller A, Rohan T, et al, Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. *J. Nat. Cancer*.1999;3: 252-8
- [22] Brosch F, Lonrincz A, Muñoz N. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer, *J.Clin Pathol*,2002;55: 244-65.
- [23] Williams D, Wilson M, Potts A. Phenotypic Characterisation of Candida Albicans Isolated from Chronic Hyperplastic Candidosis, *J. Med. Microbiol*. 2000;49:199-202
- [24] Coldman A, Philis N, Kan L. Risk of invasive cervical cancer after three consecutive negative Pap smears, *J. Med. Screening*. 2003;10:196-200.
- [25] Trimble C, Piantadosi S, Gravitt P, et al, Spontaneous Regression of High-Grade Cervical Dysplasia: Effects of Human Papillomavirus Type and HLA Phenotype. *Human Cancer Biol*. 2005;11:4717-23

Declaración de intereses: No se declararon conflictos de intereses.