

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CITOPATOLOGÍA EN LA DETECCIÓN DEL VIRUS DEL
PAPILOMA HUMANO EN CLÍNICA DE LA MUJER**

PEDRO LUIS PINEDA MARTÍNEZ

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia**

Abril 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.065.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **Pedro Luis Pineda Martínez**

Registro Académico No.: 201270001

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el trabajo de TESIS **CITOPATOLOGÍA EN LA DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CLÍNICA DE LA MUJER**

Que fue asesorado: **Dra. Nivea Sofia Vela Quiñonez MSc.**

Y revisado por: **Dra. Carolina Eugenia Duran Diaz MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la **ORDEN DE IMPRESIÓN para Abril 2018**

Guatemala, 14 de marzo de 2018



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Cuilapa, Santa Rosa 25 de enero de 2018

Dr. Miguel Eduardo García
Coordinador Especifico
Hospital Regional de Cuilapa, Santa Rosa
Escuela de Estudios de Post-Grados

Respetable Dr. García:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el **Doctor Pedro Luis Pineda Martínez** DPI- 1926022762101, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula "**CITOPATOLOGIA EN LA DETECCION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN LA CLINICA DE LA MUJER, HOSPITAL REGIONA DE CUILAPA**".

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. Pineda Martínez, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente, *Dra. Sofia Vela Q.*
MAESTRIA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
COL. 13,314



Dra. Nivea Sofía Vela Quiñonez MSc.
Asesor de Tesis

Cuilapa, Santa Rosa 25 de enero de 2018

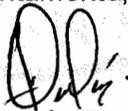
Dr. Miguel Eduardo García
Coordinador Específico
Hospital Regional de Cuilapa, Santa Rosa
Escuela de Estudios de Post-Grados

Respetable Dr. García:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor Pedro Luis Pineda Martínez DPI- 1926022762101, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula *CITOPATOLOGIA EN LA DETECCION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN LA CLINICA DE LA MUJER, HOSPITAL REGIONA DE CUILAPA*".

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. Pineda Martínez, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. Carolina Eugenia Duran Díaz MSc.
Revisor de Tesis

A: Dra. Sofia Vela Quiñones, MSc.
Docente responsable
Escuela de Estudios de Postgrado

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 26 de Enero 2018

Fecha de dictamen: 6 de Febrero 2018

Asunto: Revisión de Informe final de:

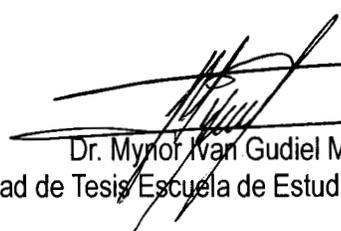
PEDRO LUIS PINEDA MARTINEZ

Título

CITOPATOLOGIA EN LA DETECCION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CLINICA DE
LA MUJER HOSPITAL NACIONAL DE CUILAPA

Sugerencias de la revisión:

- Omitir del titulo la sede del estudio.
- Autorizar examen privado.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado



ÍNDICE

RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1-2
II. ANTECEDENTES	3
2. Virus de papiloma humano	3
2.1 Descripción del virus de papiloma humano	3
2.2 Mecanismos de acción del virus	4
2.3 Diagnóstico	4-10
2.3.1 Su relación con el Cáncer	10-11
2.4 Tratamiento	11-13
III. OBJETIVOS	14
3.1 General	14
3.2 Específicos	14
IV. MATERIAL Y MÉTODO	15-17
V. RESULTADOS	18-21
VI. DISCUSION Y ANALISIS	22
6.1 Conclusiones	23
6.2 Recomendaciones	24
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25-26
VIII. ANEXOS	27

INDICE DE TABLAS

CONTENIDO	NÚMERO DE PÁGINA
TABLA 1	18
TABLA 2	19
TABLA 3	20
TABLA 4	21

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue determinar la correlación citológica-patológica en la detección del virus del papiloma humano a pacientes atendidas en la clínica de la mujer del hospital regional de Cuilapa Santa Rosa.

Material y Métodos: Se realizó estudio de tipo descriptivo prospectivo en base a registros en el Hospital Regional de Cuilapa Santa Rosa en el periodo comprendido de 2014 – 2016 con la finalidad de recolectar datos sobre la correlación cito-patológica en la detección del hpv y su relación con el cáncer. Se elaboró instrumento de recolección, posteriormente se obtuvieron números de registros de todas las pacientes a quienes se les realizó papanicolau y con lesiones cervicales sugestivas de malignidad o de VPH y las que presentan signos de alta sospecha se realiza Papanicolaou más biopsia. Los datos fueron tabulados en Excel y posteriormente fueron resumidos en tablas para su respectivo análisis, en base a frecuencias y porcentajes.

Resultado: de las 59 pacientes incluidas en el estudio, se observó que la correlación cito-colpo-histológico fue de un 10,1%, Y en la relación de la infección con el virus del HPV se logró determinar que el 40% se asociaba a lesiones intraepitelial cervicales y los rangos de edades se encuentran de 20 a 39 años y 40 a 49 años con el mayor porcentaje siendo este 55.9% y 25.4% para cada rango. Según el lugar de procedencia se obtuvo que en su mayoría era del área cercana en un 27.1% para Barberena y Cuilapa con un 23.7%, en áreas alejadas un en un 3.3%.

Conclusiones: La relación citológica-patológica en la detección del virus del papiloma humano fue muy baja con una concordancia del 10.1% equivalente a 6 pacientes que presentaron citología positiva con biopsia positiva, En el estudio histopatológico, las lesiones fueron clasificadas con mayor frecuencia como lesión intraepitelial de bajo grado (40%) principalmente asociadas con NIC I.

PALABRAS CLAVE: virus del papiloma humano, lesiones intraepitelial cervicales.

I. INTRODUCCION

La infección con el virus del papiloma humano (VPH) es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuente en el mundo ⁽¹⁾. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de 300 millones de mujeres menores de 25 años portan infecciones genitales por este virus ⁽²⁾. En Guatemala, se estima su prevalencia entre las mujeres menores de 25 años, de 22 a 26%; de 35 a 45 años, 2 a 6%; en mayores de 55 años, 13%. ⁽³⁾

El VPH, es un grupo diverso de virus que infectan los queratinocitos del epitelio escamoso, celular y mucoso, en los cuales induce proliferación celular. En la mayoría de casos, causa lesiones proliferativas benignas como: verrugas o lesiones planas que, en condiciones normales, desaparecen espontáneamente uno o dos años después de la infección. De los 120 genotipos identificados aproximadamente unos 40 infectan el epitelio genital causando infecciones transitorias, usualmente benignas ⁽⁴⁾. En una pequeña porción se presentan infecciones persistentes, que tienen potencial para convertirse en cáncer. Un total de 13 genotipos de alto riesgo son la causa necesaria, no suficiente, de cáncer de cérvix. El VPH más comúnmente encontrado en el cáncer invasor y en el NIC 2 y el NIC 3 es el tipo 16 en referencia a este se encuentra en el 47% de las mujeres con cáncer en estos estadios ⁽⁵⁾. Algunos son agentes etiológicos del cáncer de cabeza y cuello de útero, ano, vagina, pene y vulva. Los de bajo riesgo causan verrugas que usualmente, no se transforman en lesiones malignas.

El motivo principal de este estudio se basó en la alta incidencia de infecciones de transmisión sexual. Una de las principales es producida por el virus del papiloma humano (VPH). En Guatemala, se encontró que su prevalencia, en mujeres mayores de 15 años y su asociación con el cáncer de cuello uterino es alta. ⁽⁴⁾

La papilomatosis es un problema muy frecuente y se estima que aproximadamente 3 de cada 10 mujeres con vida sexual activa tienen algún tipo de infección por el VPH que es detectada, en la mayoría de los casos, por un examen citológico, colposcópico o histológico y no por un simple examen ginecológico, pues la mayor parte de estas infecciones son subclínicas; siendo necesaria la combinación de las tres pruebas para una adecuada identificación de la infección por el VPH. ⁽³⁾

Guatemala es un área a riesgo debido a las características socioeconómicas de la población (pobreza, hacinamiento y falta de educación, en especial de la salud sexual y reproductiva) por lo que es importante la visualización de la prevalencia de la infección, las características clínicas y los factores de riesgo que presentan las mujeres a las que se les diagnostica la papilomatosis con el objetivo de mejorar y/o actualizar los programas de prevención y control.

La citología cervico- vaginal es uno de los métodos de detección precoz de lesiones cervicales más eficientes que ha disminuido considerablemente las cifras de morbimortalidad a causa de esta neoplasia. ⁽⁶⁾ Sin embargo, esta técnica tiene un índice de falsos negativos de hasta 50% y de falsos positivos de 30%, atribuido a la subjetividad de los criterios citológicos diagnósticos de este método. Con el colposcopio se está logrando tomar muestras citológicas mejor dirigidas asociadas con la biopsia, fallas que llegan a ser hasta en el 64% en la toma de las muestras, Esto lleva a preguntar sobre los métodos diagnósticos, su sensibilidad y especificidad como la concordancia diagnóstica que existe. ⁽¹⁰⁾

El propósito del estudio es determinar la relación citológica-patológica en la detección del virus de papiloma humano en las pacientes atendidas en la clínica de la mujer del hospital de Cuilapa en el periodo del año 2014 al 2016, para conocer la concordancia diagnóstica entre citología e histología, y conocer las diferencias porcentuales y así conocer la calidad del diagnóstico y plantear estrategias de solución, obteniendo datos estadísticos en el hospital regional de Cuilapa en la clínica de la mujer la cual se encuentra ubicada en la consulta externa y es la encargada la toma de muestras para papanicolaou, colposcopia y toma de biopsias, dada la falta de información estadística respecto al tema por el corto periodo de su creación, de esta manera el presente estudio pretende contribuir con información que pueda ser tomada en cuenta en la actualización de protocolos, mejorar la técnica de toma de muestra y procesamiento por el departamento de patología para el mejoramiento de atención de las pacientes que asisten a este servicio, contribuyendo indirectamente con la disminución de la mortalidad por el virus del hpv.

II. ANTECEDENTES

2. VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

El virus papiloma humano (VPH) es una infección de transmisión sexual (ETS) frecuente en ambos sexos, común en población joven. Es el factor de riesgo más importante para desarrollar cáncer del cuello uterino ⁽⁶⁾. Se estima que 630 millones de personas en todo el mundo están infectadas con el VPH. A nivel mundial, entre el 50 % y el 80 % de las mujeres sexualmente activas se infectan, una vez en la vida y, por lo general, lo contraen desde los últimos años de la adolescencia hasta el inicio de los 30 años. El punto más alto de la infección coincide con el inicio de la vida sexual en las niñas y las mujeres jóvenes menores de 25 años ⁽⁷⁾. Existen 100 subtipos del virus del papiloma humano que se diferencian en tipos de alto y bajo riesgo, determinados por su potencial para desarrollar cáncer.

2.1 Descripción del Virus de Papiloma Humano:

El virus de papiloma humano,) es un grupo de más de 80 tipos de virus. Se llaman papiloma virus porque ciertos tipos pueden causar verrugas o papilomas, que son tumores benignos (no cancerosos). Diferentes tipos de virus de papiloma humano causan las verrugas comunes que crecen en las manos y en los pies y aquéllas que se desarrollan en la boca y en el área genital.

De estos 80 tipos, existen más de 40 que son capaces de infectar el tracto genital. Sólo ciertos tipos de VPH son responsables de lesiones intraepiteliales de alto grado y del cáncer (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58) (15). El VPH más comúnmente encontrado en el cáncer invasor y en el CIN 2 y el CIN 3 es el tipo 16.

Se encuentra en el 47% de las mujeres con cáncer en estos estadios ⁽⁸⁾. También es el tipo de VPH más frecuentemente encontrado en mujeres con citologías normales. Estos virus de papiloma humano genitales pueden pasarse de una persona a otra a través de contacto sexual. Algunos virus de papiloma humano pueden causar verrugas que aparecen en o alrededor de los genitales y el ano, tanto de los hombres como de las mujeres. Las verrugas genitales son técnicamente conocidas como condilomas acuminadas y están generalmente asociadas con dos tipos de virus de papiloma humano, el número 6 y número 11. El virus de papiloma humano también puede causar crecimientos planos anormales en el área genital y en el cuello del útero (la parte más baja del útero que se extiende a la vagina).

2.2 Mecanismos de acción del virus:

El virus usa su energía y crea uno cuando invade a la célula inyectando su propio ADN al núcleo de la célula invadida, la célula muere soltando su nueva producción de virus infectado a las demás células. Se piensa que el mecanismo por el que el VPH afecta al crecimiento y a la diferenciación celular es la interacción de las proteínas virales E6 y E7 con los genes supresores tumorales p53 y Rb, respectivamente. La inhibición del p53 impide la detención del ciclo celular y la apoptosis, que normalmente ocurren cuando el ADN está dañado, mientras que la inhibición de la proteína Rb altera el factor de transcripción E2F, provocando una proliferación celular descontrolada ⁽⁹⁾. Ambos pasos son esenciales para la transformación maligna de las células epiteliales cervicales. El VPH no mata a la célula, por el contrario, produce varias sustancias que protegen a la célula del envejecimiento, haciéndola casi “inmortal”, asegurando la reproducción perpetua de nuevos VPH. Como ahora el ADN del virus es parte del material genético propio de la célula, cada vez que esta se divide su sucesora heredará el VPH. ⁽¹⁰⁾

Eventualmente las células infectadas se reproducen sin control e invaden el tejido subyacente, robando para ellas todos los nutrientes de las células normales. Este fenómeno produce los síntomas del cáncer. Una vez que el VPH se introduce a la célula se vuelve parte integral de esta. La única forma de combatir el virus es destruyendo la célula, por lo tanto, el VPH es incurable.

2.3 Diagnóstico:

La citología es el estudio de células individuales para detectar anomalías morfológicas, las que pueden provenir de la descamación de superficies epiteliales, de líquidos corporales o se obtienen mediante aspiración con paleta de Ayre. La citología cervico-vaginal, estudia las células exfoliadas de la unión escamo-columnar del cuello uterino con el principal objetivo de buscar lesiones epiteliales en relación con el cáncer cervico uterino.

A principios del siglo XVII los hermanos Janssen usaron lentes para crear el primer microscopio, lo que permitió observar las estructuras celulares con un aumento de 60 veces en relación al tamaño normal, sin embargo, los microscopios de esa época producían distorsión de imágenes y tenían bajo poder de resolución por lo que al inicio no tuvieron mucha aceptación y no fueron utilizados. En 1838 uno de los padres de la citología Johannes Müller en Berlín editó una monografía sobre células tumorales malignas; a principios del siglo XIX Joseph Récamier inventó el espéculo vaginal con el cual podía visualizar el cuello uterino y obtener un frotis celular para su respectivo estudio. La citología ginecológica comienza, en sentido estricto, en 1943 con griego George N. Papanicolaou que trabajó en Estados Unidos por varios años en la Universidad de Cornell

de Nueva York, donde se dedicó a estudiar el comportamiento cíclico hormonal del epitelio vaginal en animales. ⁽¹⁰⁾

En 1917 publicó en el “American Journal of Anatomy” su famoso escrito “Existencia de un ciclo típico estrogénico en animales: Estudio de los cambios fisiológicos y patológicos” que fue la base del estudio de toda su vida. Durante este estudio descubrió la presencia de células tumorales en algunos frotis. El Dr. Papanicolaou dedicó cuarenta y cinco años a la investigación de la citología exfoliativa; desde 1923 la propuso como un método para diagnóstico de cáncer uterino, sin embargo, el método no tuvo aceptación. El Dr. Papanicolaou continuó estudiando y mejorando las técnicas de extendido vaginal y cervical, así como técnicas de conservación y tinción de las células. En 1942 publicó la técnica de tinción que conocemos actualmente como Técnica de Papanicolaou; finalmente en 1943 junto al ginecólogo Traut publicó su trabajo “Diagnóstico de cáncer uterino mediante frotis vaginal”; estudio que significó el reconocimiento internacional de la citología ginecológica. En años posteriores el nuevo método tuvo gran aceptación, perfeccionamiento y difusión ⁽¹⁰⁾ ⁽¹¹⁾. La persistencia y dedicación del Dr. Papanicolaou permitió hacer de la citología y del frotis vaginal una herramienta clínica común, lo que ha resultado en una disminución del 70% de muertes por cáncer de cérvix en los últimos 40 años. ⁽¹⁰⁾

Actualmente la citología vaginal con tinción de Papanicolaou constituye el método por excelencia de tamizaje para detección temprana de cáncer de cuello uterino.

Sistema Bethesda 2001:

En términos generales el resultado de la citología cervical debe brindar información sobre tres componentes básicos:

- a) Calidad de la muestra
- b) Categorización de los resultados
- c) Interpretación y diagnóstico descriptivo de los hallazgos. ⁽⁶⁾

a. Calidad de la Muestra

Es uno de los indicadores más importantes en la evaluación de la citología y permite brindar información al médico remitente sobre el material que ha obtenido en la toma de la muestra, esto fomenta una mayor atención al momento de realizar esta actividad. Las categorías que se han utilizado son: Satisfactoria e Insatisfactoria. ⁽⁶⁾

Satisfactoria: Cuando en el pedido se recogen todos los datos requeridos. El extendido contiene un número adecuado de células escamosas bien conservadas (entre 8000 y 12000 células) y existe representación de la zona de transformación que se estima con la presencia de células de metaplasia escamosa o de células endocervicales.

Existe una sola excepción en la que pese a existir ausencia de componente de la zona de transformación, la muestra puede ser considerada como adecuada y es que exista la presencia de una lesión intraepitelial en el componente escamoso. ⁽⁶⁾

Insatisfactoria: Cuando la muestra no tiene solicitud de examen o información clínica, la lámina no está rotulada o rota, la celularidad es muy escasa o existen factores perturbadores (hemorragia, mala preservación, abundante presencia de células inflamatorias) que impiden valorar el extendido.

Cuando la muestra es insatisfactoria se debe consignar si el laboratorio procesó y evaluó la muestra y por qué causa se considera insatisfactoria. ⁽⁶⁾

b. Categorización de resultados

El sistema de Bethesda para informar la citología cervical, fue desarrollado por un grupo de expertos en Citología, Histopatología y Ginecología en 1988 y ha sido objeto de dos revisiones posteriores. Este sistema se realizó con el propósito de informar la citología cervical de una manera clara, proporcionar información relevante al médico y fomentar la comunicación eficaz entre el médico y el laboratorio. El Sistema de Bethesda define una clasificación general que incluye:

1. Negativo para Lesión Intraepitelial o Malignidad (NILM): cuando no existe ninguna anomalía de las células epiteliales.
2. Anomalías en Células Epiteliales: cuando se identifica alteraciones celulares de lesiones pre malignas o malignas en las células escamosas o glandulares.
3. Otros: Puede ser utilizado en los casos que existan anomalías citológicas no claras, las mismas que requieren investigación y seguimiento en grupos de edad específicos; por ejemplo, la presencia de células endometriales en mujeres de 40 o más años. ⁽⁸⁾

Las anomalías de células epiteliales escamosas comprenden un espectro morfológico amplio asociado al estado de infección por HPV el mismo que ha sido dividido en:

- Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo grado (LSIL)
- Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (HSIL).

Existe un grupo de patologías cuyas categorías han ido incrementándose en número en las más recientes versiones del sistema de Bethesda debido a la real limitación que existe en el momento de la valoración en el microscopio, ya que no se las puede encasillar en las categorías antes descritas constituyéndose en cambios citológicos limítrofes que requieren un seguimiento adecuado; designadas como células escamosas atípicas (ASC), sub clasificándose en: Atipia de células escamosas de significado incierto (ASC-US) y células escamosas atípicas sin poder excluir H-SIL (ASC-H).

En cuanto a las ANORMALIDADES DE CELULAS GLANDULARES, el Sistema de Bethesda también ha incorporado cambios en el modo de informar sus anomalías tomando en cuenta que los hallazgos glandulares atípicos involucran un aumento de riesgo de que exista una entidad neoplásica maligna relacionada y deben ser clasificados, siempre que sea posible, según el tipo de célula glandular (endocervical o endometrial), para fines de seguimiento y de tratamiento. ⁽⁸⁾

Dentro de este grupo se incluyen: células glandulares atípicas (AGC), células endocervicales atípicas, células endocervicales atípicas a favor de neoplasia, células endometriales atípicas y adenocarcinomas endocervical y endometrial.

c) Interpretación y diagnóstico descriptivo de los hallazgos:

A continuación, se detallan algunas características morfológicas a ser consideradas para realizar un adecuado diagnóstico:

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-SIL): Criterios

- Disposición irregular de las células las mismas que pueden estar aisladas o en láminas.
- Citoplasma abundante, claro, transparente con bordes bien definidos y angulados.
- Cromatina nuclear granular, distribuida uniformemente y sólo ligeramente hiper cromática.
- Agrandamiento nuclear que supera el triple del tamaño del núcleo de una célula intermedia normal.
- Binucleación o multinucleación y coilocitosis (halos perinucleares que se componen de una zona perinuclear clara bien delimitada y un borde periférico de citoplasma densamente teñido).
- Nucléolos ausentes o poco visibles. ⁽³⁾

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL): Displasia moderada: Criterios.

- Las células pueden estar aisladas, en láminas o en agregados pseudosincitiales.

- Cromatina nuclear de distribución uniforme y ligera a moderada hiper cromasia.
- Nucléolos por lo general ausentes.
- El coeficiente núcleo/citoplasma es mayor.
- Contorno de la membrana nuclear irregular y suele mostrar dentaciones prominentes o escotaduras.
- El núcleo ocupa menos de la mitad de la superficie total de la célula. ⁽³⁾

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL): Displasia severa: Criterios.

- Citoplasma suele ser escaso con formación de un pequeño borde alrededor del núcleo.
- Las células son redondas u ovals y con frecuencia irregulares o alargadas.
- Las lesiones queratinizantes a veces contienen células grandes con citoplasma abundante, a menudo eosinófilo.
- En las lesiones intraepiteliales más graves, los agregados tienen una composición sincitial, con bordes poco definidos y núcleos de células dispuestas irregularmente.
- El núcleo suele ocupar por lo menos dos tercios de la superficie total de la célula.
- Núcleos hiper cromáticos de distribución irregular, cromatina granular gruesa, altamente anormales.
- Irregularidad extrema en la forma y el tamaño de las células. ⁽³⁾

Carcinoma invasor: Criterios.

- Células neoplásicas más diferenciadas.
- Formas irregulares.
- Citoplasma anaranjado.
- Núcleos grandes, hiper cromáticos. La cromatina es uniforme toscamente granular.
- Presencia de nucléolos.
- A veces las células tienden a formar sincitios con citoplasma anfófilo, finamente vacuolado.
- Fuerte asociación con muestras inadecuadas para diagnóstico debido a importante necrosis y sangrado. ⁽³⁾

Células escamosas de significado incierto (ASC-US): Criterios

- Los núcleos tienen aproximadamente entre dos veces y media y tres veces el tamaño del área del núcleo de una célula escamosa intermedia.
- Leve aumento de la relación núcleo citoplasma.
- Hiper cromasia nuclear mínima e irregularidad de la distribución de la cromatina.

- Anomalías nucleares asociadas a un citoplasma eosinófilo denso. ⁽³⁾

Células escamosas atípicas, no es posible descartar (ASC-H): Criterios.

- Células que pueden estar aisladas o en grupos de menos de 10 células.
- Pueden observarse a manera de hileras dentro del moco.
- Las células tienen el mismo tamaño que las células metaplásicas y un núcleo que es entre una vez y media y dos veces y media más grande de lo normal.
- La relación núcleo citoplasma puede ser similar a la de H SIL
- Puede acompañarse de hiper cromasia, irregularidad cromatínica y morfología nuclear anómala con irregularidad focal. ⁽³⁾

Células endocervicales atípicas sin especificación: Criterios.

- Las células están dispuestas en láminas e hileras con cierta agrupación celular y superposición nuclear.
- El agrandamiento nuclear puede desde triplicar hasta quintuplicar el área del núcleo de una célula endocervical normal.
- Grado de variación de tamaño y forma celular.
- Frecuentemente hiper cromasia leve.
- Pueden hallarse nucléolos, figuras mitóticas infrecuentes. ⁽³⁾

Células endocervicales atípicas, sugestivas de neoplasia: Criterios.

- Células anómalas dispuestas en láminas e hileras, con agrupación y superposición nuclear.
- Pueden formar rosetas con bordes citoplasmáticos deflecados.
- Núcleos agrandados con cierto grado de hiper cromasia.
- Relación núcleo citoplasma aumentada, citoplasma escaso.
- Ocasionales figuras mitóticas. ⁽³⁾

Células endometriales atípicas: Criterios.

- Células dispuestas en pequeños grupos, generalmente de 5 a 10 células.
- Núcleos ligeramente aumentados de tamaño, en comparación con las células endometriales normales.
- Hiper cromasia leve, pequeños nucléolos.

- Escaso citoplasma a veces vacuolado. ⁽³⁾

Adenocarcinoma endocervical in situ: Criterios.

- Las células están dispuestas en láminas, grupos o rosetas con núcleos aglomerados y superpuestos.
- Ausencia de la configuración en panal de abejas habitual.
- Grupos de células con empalizada nuclear, prolongaciones citoplasmáticas y núcleos que sobresalen en la periferia.
- Núcleos agrandados de tamaño variable, ovalados, alargados y estratificados.
- Nucléolos generalmente pequeños.
- Frecuentes mitosis y cuerpos apoptóticos. ⁽³⁾

Ventajas y Desventajas:

La citología cérvico-vaginal, a pesar de su demostrada habilidad de detección y su papel en la reducción de la mortalidad de cáncer de cuello uterino, como toda prueba de muestreo, está limitada por resultados falsos positivos y falsos negativos. Hay varios factores que influyen en la obtención de falsos negativos que incluyen errores en el procesamiento de la muestra o errores en la búsqueda e identificación de las células malignas y en su interpretación. Cerca de dos tercios de los falsos negativos resultan de error en la toma de la muestra y el tercio restante por error en la detección y diagnóstico. Existen múltiples razones por las cuales se puede obtener un resultado falso positivo entre estas: una lesión de bajo grado puede estar presente al momento de tomar la muestra de citología y que posteriormente puede desaparecer previa a la toma de la biopsia; los resultados falsos positivos ocurren por la dificultad y el carácter subjetivo e interpretativo de la evaluación citológica. ⁽⁹⁾

2.3.1 Su relación con el Cáncer:

Se considera que la acción carcinogénica del VPH se realiza por la producción de clones celulares susceptibles de iniciar el proceso bajo la acción de otros carcinógenos, la infección por múltiples virus del VPH y la aparición de recombinantes y mutación pueden también desempeñar un papel, la heterogeneidad de estas lesiones. El concepto de lesión pre invasora del cuello del útero se introdujo en 1947, cuando se observó que se podían identificar cambios epiteliales que tenían la apariencia de cáncer invasor pero que estaban limitados al epitelio ⁽¹²⁾. Los estudios posteriores mostraron que si estas lesiones se dejaban sin tratar, podían progresar a cáncer de cuello del útero ⁽¹³⁾.

Koss y Durfee describieron por primera vez los cambios citológicos del VPH ⁽¹⁴⁾, en 1956, y le dieron el nombre de coilocitosis. Su importancia no se reconoció hasta 20 años después, cuando Meisels et al ⁽¹⁵⁾ publicaron la presencia de estos cambios en la displasia leve. Los estudios de biología molecular han mostrado altos niveles de ADN del VPH y de antígenos de la cápside, que indican una infección viral productiva en estas células coilocíticas ⁽¹⁶⁾. El genoma del VPH se ha encontrado en todos los grados de neoplasias cervicales ⁽¹⁷⁾. La causa inicial del cáncer cervical es la infección por el VPH ⁽¹⁸⁾. A medida que las lesiones de NIC (neoplasia intracervical) se van volviendo más graves, los coilocitos desaparecen, el número de copias del VPH disminuye y el antígeno de la cápside desaparece, indicando que el virus no es capaz de multiplicarse en las células menos diferenciadas ⁽¹⁹⁾. En cambio, partes del ADN del VPH se integran en las células huésped. La integración del ADN, transcripcionalmente activa, en la célula huésped parece ser esencial para el crecimiento tumoral ⁽²⁰⁾.

2.4 Tratamiento:

El tratamiento para el VPH es variable y depende de la presentación clínica que se manifieste. No hay un medicamento específico para el VPH con eficacia comprobada. El tratamiento actual se basa en métodos terapéuticos de tipo quirúrgico, físicos y químicos destructores de las células infectadas. Los métodos terapéuticos utilizados son los siguientes:

Fluoracilo: Aparece con un porcentaje menor de recidiva. Los estudios en que se basa esta afirmación son insuficientes en el número de pacientes y su metodología es poco clara.

Crioterapia: Es la aplicación de nitrógeno líquido en la verruga, a través de un fino spray desde un cryojet, o congelando la lesión con crio-sondas. El mecanismo de acción es la producción de una necrosis epidérmica y dérmica, junto a una trombosis de la microvasculatura dérmica.

Electro-cirugía, tratamiento con láser y extirpación quirúrgica: No se establecen las indicaciones para la elección del método quirúrgico, porque depende de la distribución de las lesiones, su tamaño y la experticia del cirujano.

Cimetidina: Aumenta la respuesta inmunitaria bloqueando los receptores de las células T-supresoras.

Inosine pranobex: Esta molécula es un inmunomodulador inespecífico como la cimetidina. Existe mayor evidencia de su eficacia. Dos estudios concluyeron con una leve diferencia en relación con el placebo, con dosis de 1 gr 3 veces al día por un mes. Se utiliza como terapia adyuvante a la crioterapia, al ácido salicílico, y al podofolio α -interferón.

Imiquimod: Es un análogo de nucleótidos que, aplicado en forma tópica, actúa como un modificador de la respuesta inmune, induciendo la producción de α interferón y factor de necrosis tumoral (FNT- α).

Cidofovir: Es un análogo de nucleótidos que actúan sobre el ADN viral. Se aplica en crema al 1%, 5 días a la semana.

Preservativos de látex: No cubren toda la superficie cutánea que transmite el VPH. Son más efectivos para prevenir infecciones transmitidas por medio de fluidos.

El tratamiento se recomienda únicamente si hay verrugas visibles o anomalías detectadas por medio del Papanicolaou. Ningún antibiótico mata al virus del VPH, por lo que el tratamiento consiste en destruir o quitar los tejidos anormales tales como condilomas o anomalías celulares pre-cancerosas. Lo anterior se debe a que el VPH es una infección incurable, por lo que sólo se puede controlar por medio de medicamentos o cirugías.

Vacunación contra el virus del papiloma humano:

Se le llama vacuna al principio orgánico ya sea virus u otro que se aplica, inoculado en un ser vivo, humano o animal con el fin de preservarlos de una enfermedad determinada ⁽²¹⁾. Se crea por la expresión del gen L1, encargado de codificar la proteína mayor de la cápside, como células en insectos y bacterias. Este se ensambla por sí solo en VLPs.

La vacuna profiláctica contra el VPH constituye la herramienta de salud pública más promisoría para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. Si se aplica antes de adquirir la infección viral tendrá un gran impacto en la prevención de lesiones pre neoplásicas y cáncer de cuello uterino. Las vacunas no eliminan completamente el riesgo de cáncer de cérvix. Las mujeres que reciban o no la vacuna, se les debe aplicar todos los programas de prevención temprana. Existen dos vacunas de tipo profiláctico. La primera y más conocida es la tetravalente conocida como Gardasil® de Merck & Co. Cuenta con VLPs de dos genotipos de alto riesgo, VPH 16 y 18, responsables del 65% de la prevalencia de los cánceres cervicales en Latinoamérica, y dos de bajo riesgo, VPH 6 y 11, responsables de 90% de las verrugas genitales (condilomas) y de la papilomatosis respiratoria recurrente. Esta vacuna se creó en levaduras, las células utilizadas para producir la vacuna recombinante contra el virus de la hepatitis B con más de 20 años de experiencia. La vacuna Gardasil fue aprobada para la prevención de cáncer de cuello uterino, lesiones precancerosas como: el NIC 2, NIC 3, el adenocarcinoma in situ, lesiones precancerosas fuera del cuello uterino, en la vulva y vagina, causadas por los subtipos 16 y 18. Esta vacuna Gardasil previene los condilomas o como verrugas genitales y lesiones cervicales de bajo grado causadas por VPH tipo 6, 11, 16 y 18. Tiene mayor eficacia cuando se aplica en paciente jóvenes durante la etapa de pubertad y adolescencia. Algunos países la aplican a mujeres de 9 a 17 años. No hay datos sobre la eficacia. ⁽¹⁾

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

Determinar la relación cito-patológica en la detección del virus del papiloma humano a pacientes atendidas en la clínica de la mujer del Hospital Regional de Cuilapa en el periodo comprendido del 2014-2016.

3.2 ESPECÍFICOS

- 3.2.1. Verificar la especificidad citológica-patológica del virus del papiloma humano con las lesiones intraepitelial cervical.
- 3.2.2. Valorar la relación del virus del papiloma humano con las neoplasias intracervicales.
- 3.2.3. Identificar el grupo étnico con mayor incidencia de lesiones asociadas al virus del papiloma humano.
- 3.2.4. Determinar el lugar de procedencia de pacientes con mayores índices de lesiones asociadas al virus del papiloma humano.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 Tipo de Estudio:

Estudio clínico descriptivo

4.2 Población:

Pacientes que fueron atendidas en clínica de la mujer del Hospital Regional de Cuilapa con lesiones cervicales sugestivas de malignidad o de VPH por papanicolau.

4.3 Unidad de Análisis:

Libro de registros de la clínica de la mujer y Registros médicos de pacientes atendidas en la clínica de la mujer del el Hospital regional de Cuilapa santa Rosa.

4.4 Criterios de Inclusión

Pacientes quienes fueron atendidas en la clínica de la mujer con lesiones cervicales sugestivas de malignidad o de VPH y las que presentan signos de alta sospecha se realiza Papanicolaou más biopsia.

4.5 Exclusión:

Pacientes con Papanicolaou normal o con información incompleta.

4.6 Variables estudiadas:

Son las siguientes: edad, lugar de procedencia, diagnóstico citológico y diagnostico histológico

4.6.1 Operacionalización de Variables:

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha.	Edad en años referido por la paciente en la ficha clínica.	Cuantitativa	13-19 años 20-39 años 40-49 años mayor 50 años
Lugar de procedencia	Origen de una persona donde se desarrolla	Lugar o procedencia referido por la paciente en ficha clínica	Cualitativa	Barberena Cuilapa nueva santa rosa pueblo nuevo viñas Quezada Casillas Taxisco Cernal Chiquimulilla otros
Diagnostico citológico	Resultado de prueba de papanicolau	Reporte registrado según resultados de citología	Cualitativa	vaginosis cervicitis nic inflamación severa carcinoma dolor pélvico
Diagnostico histológico	Resultado de toma de biopsia obtenida	Resultados obtenidos según visualización microscópica realizada por patólogo	Cualitativa	nic hpv cervicitis carcinoma

4.7 Instrumentos utilizados para la recolección de información:

Para recolectar los datos de la investigación se utilizó una fuente indirecta dada por los Libros de la clínica de la mujer del hospital Regional Cuilapa Santa rosa y registros médicos (ver anexo).

4.8 Procesamiento para la recolección de información:

Para el procesamiento de esta información se realizó primero la recolección de datos obtenidos por los libros de registro de pacientes, luego se procedió a ordenar los datos y a la tabulación

Tabulado los datos se procedió a la sumatoria de cada una de las frecuencias obtenidas y se utilizaron medidas de tendencia central para el análisis de la información se construyeron cuadros de análisis.

Después se procedió a almacenar la información obtenida en Cuadros en Microsoft Excel para la realización de gráficas y cuadros.

4.9 Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación:

En el presente estudio la metodología utilizada se basó en la evaluación de la información obtenida a partir de los libros de registros. Los datos se analizaron de manera anónima y solo el investigador tuvo acceso a la información para así garantizar la validez y confiabilidad del estudio.

4.10 Procedimiento de análisis de información

Se utilizaron gráficos de pie para la presentación de resultados reportados en porcentajes y frecuencias.

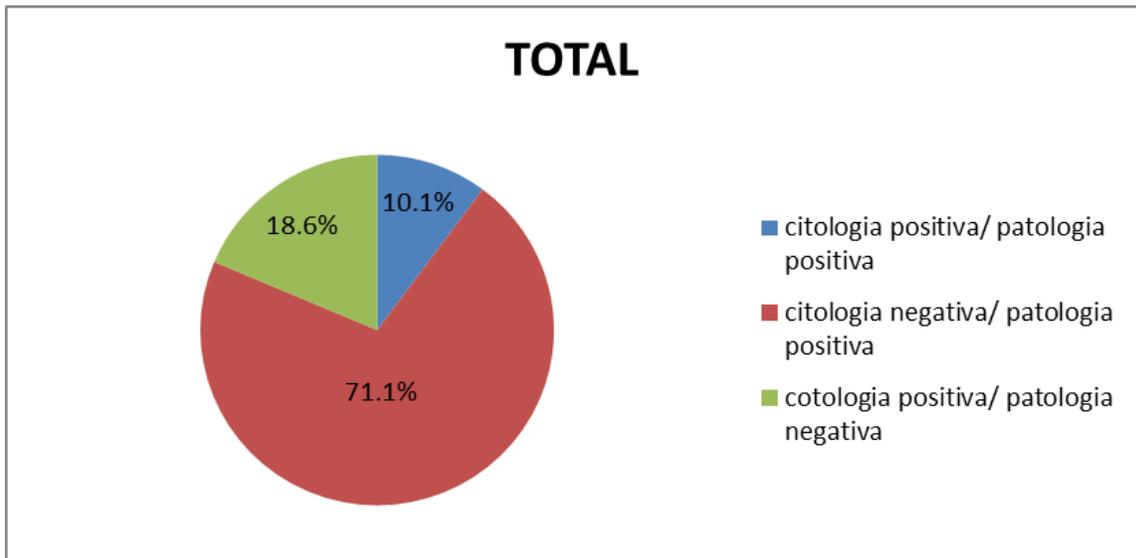
V. RESULTADOS

CUADRO NO. 1

CORRELACION CITOPATOLOGICA EN LA DETECCION HPV DE LAS PACIENTES ATENDIDAS EN CLINICA DE LA MUJER DEL EL HOSPITAL REGIONAL DE CUILAPA.

DIAGNOSTICO	TOTAL	%
citología positiva/ patología positiva	6	10.1%
citología negativa/ patología positiva	42	71.1%
citología positiva/ patología negativa	11	18.6%
TOTAL	59	100%

GRAFICA 1

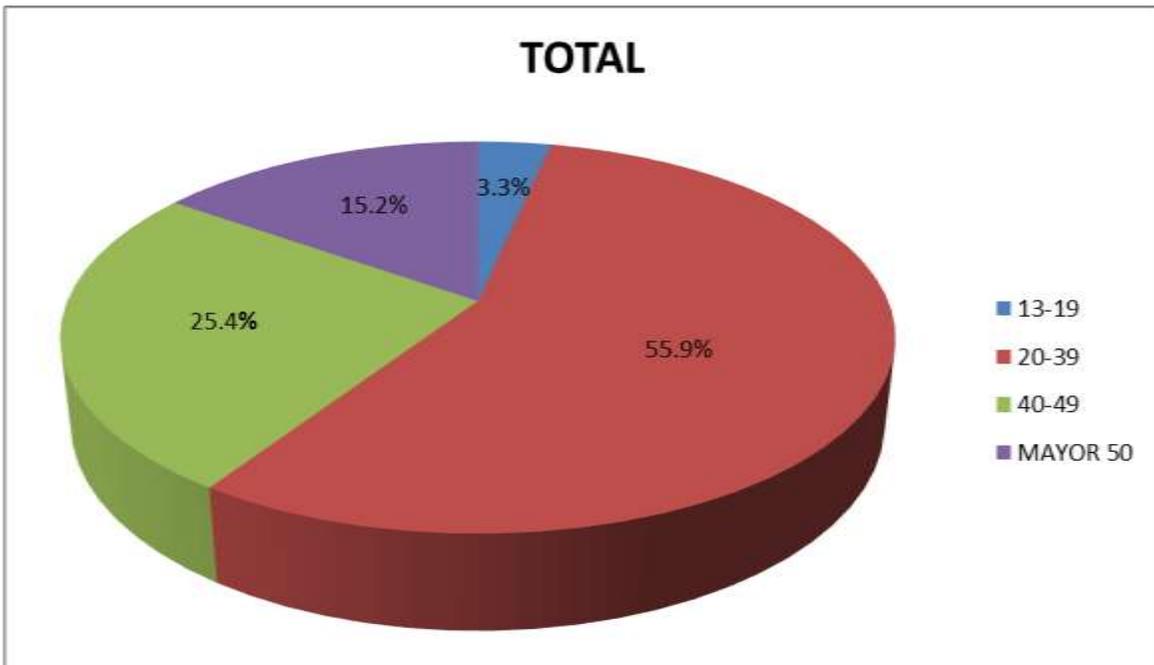


CUADRO NO. 2

EDADES DE LAS PACIENTES CON ALTERACIONES CITOPATOLOGICAS ATENDIDAS EN LA CLINICA DE LA MUJER DEL EL HOSPITAL REGIONAL DE CUILAPA.

EDADES	TOTAL	%
13-19 años	2	3.3%
20-39 años	33	55.9%
40-49 años	15	25.4%
MAYOR de 50 años	9	15.2%
TOTAL	59	100%

GRAFICO NO.2

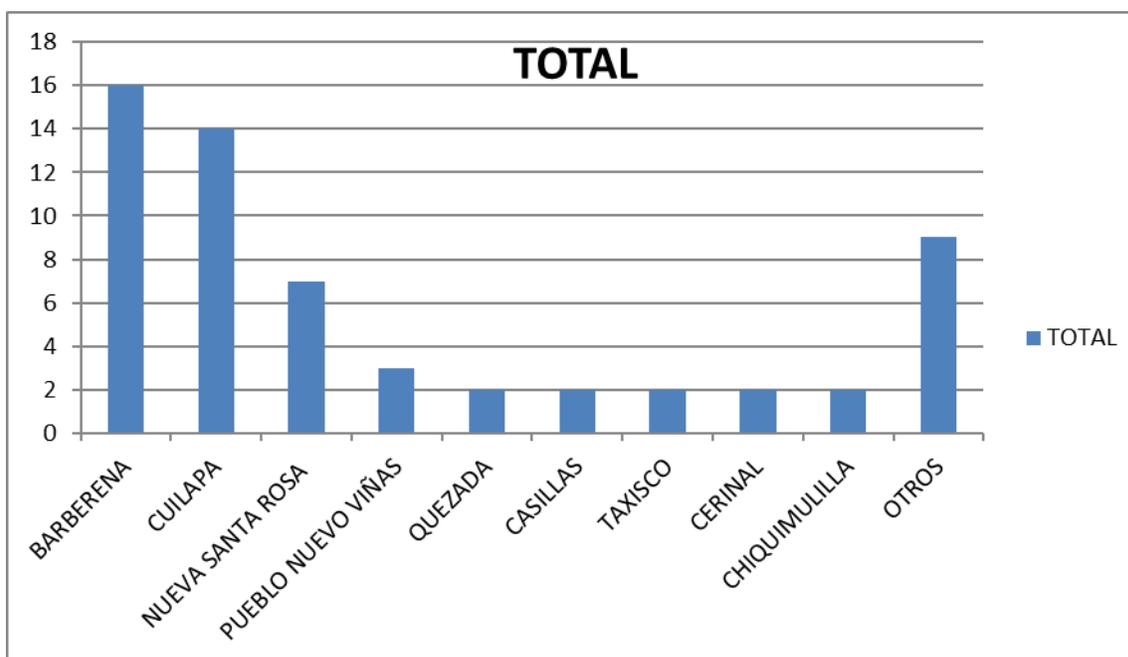


CUADRO NO. 3

PROCEDENCIA DE LAS PACIENTES CON ALTERACIONES CITOPATOLOGICAS ATENDIDAS EN LA CLINICA DE LA MUJER DEL HOSPITAL REGIONAL DE CUILAPA.

LUGAR	TOTAL	%
BARBERENA	16	27.1%
CUILAPA	14	23.7%
NUEVA SANTA ROSA	7	11.8%
PUEBLO NUEVO VIÑAS	3	5.0%
QUEZADA	2	3.3%
CASILLAS	2	3.3%
TAXISCO	2	3.3%
CERINAL	2	3.3%
CHIQUIMULILLA	2	3.3%
OTROS	9	15.2%
TOTAL	59	100%

GRAFICA NO. 3

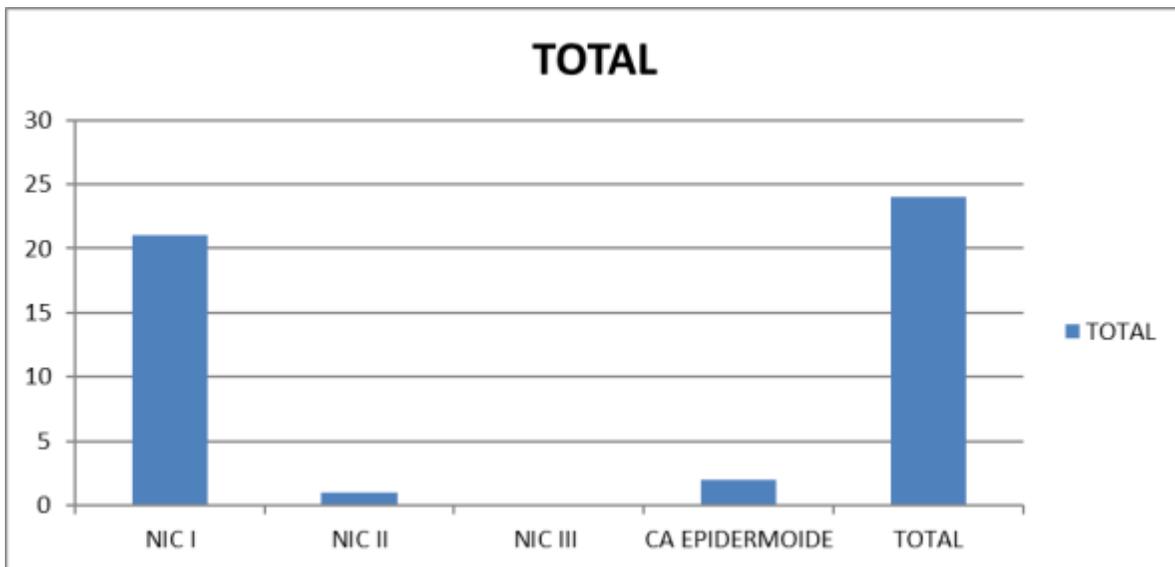


CUADRO NO. 4

RELACION DEL HPV CON LESIONES EPITELIALES CERVICALES EN PACIENTES ATENDIDAS EN LA CLINICA DE LA MUJER DEL HOSPITAL REGIONAL DE CUILAPA.

DIAGNOSTICO	TOTAL	%
NIC I	21	35.5
NIC II	1	1.6
NIC III	0	0
CA EPIDERMOIDE	2	3.3
TOTAL	24	40%

GRAFICA NO. 4



VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La infección por HPV es una de las causas más importantes de cáncer cervico uterino en obstetricia ⁽²²⁾ y a pesar del progreso en los métodos diagnósticos y terapéuticos, esta patología sigue representando a nivel mundial un problema de morbilidad y mortalidad elevada, en este estudio se observan que las características epidemiológicas según la sensibilidad y especificidad del papanicolau el 71.1% presento citología negativa y la patología positiva y solo el 10,1% presento citología positiva y patología positiva lo cual contradice la sensibilidad y especificidad de la prueba según los estudios reportados, en el trabajo de Pérez y cols, en Cuba (2005)⁽²³⁾ la correlación cito-colpo-histológico fue de un 63,6 % para la citología sobre el 10,1% obtenido en nuestro estudio. Por lo que se infiere que la técnica de recolección de datos y otros factores pueden alterar el resultado e interferir en la especificidad de dicha prueba.

En el presente análisis se puede observar que la citología tiene un bajo grado de relación con los resultados de la histología. En el estudio de Cuitiño y cols., en Chile (2005) ⁽²⁴⁾ se encontró una fuerte coincidencia entre la cito-histología de aproximadamente 67,15 %; un porcentaje similar al encontrado en Argentina en el año 2002 por Martínez y cols., (63,3 %) ⁽²⁵⁾.

Y en la relación de la infección con el virus del HPV se logró determinar que el 40% se asociaba a lesiones intraepitelial cervicales los que representan una alta incidencia como lo reportado en la literatura asociado principalmente a NIC I con un 35.5%.

En cuanto a la edad, los rangos de 20 a 39 años y 40 a 49 años se encuentran con el mayor porcentaje siendo este 55.9% y 25.4% para cada rango, estos resultados no coinciden con los rangos descritos en el estudio de Cuitiño y cols en Chile (2005) ⁽²⁴⁾ en el refieren que se presentan en edades más avanzadas entre los 40 a 60 años, por lo que se puede dar a notar que en la región se puede observar la enfermedad en edades más tempranas de la vida. Según el lugar de procedencia se obtuvo que en su mayoría era del área cercana en un 27.1% para Barberena y Cuilapa con un 23.7%, en áreas alejadas un 3.3%, esto indica que la mayoría de la población con esta patología se puede considerar la falta de información sobre los factores desencadenantes y otros factores como el aumentando de bares en la zona y las prácticas sexuales sin protección.

6.1 Conclusiones:

Con relación a los resultados que se presentan se concluye lo siguiente:

6.1.1. La relación citológica-patológica en la detección del virus del papiloma humano fue muy baja con una concordancia del 10.1% equivalente a 6 pacientes que presentaron citología positiva con biopsia positiva.

6.1.2. En el estudio histopatológico, las lesiones fueron clasificadas con mayor frecuencia como lesión intraepitelial de bajo grado (40%) principalmente asociadas con NIC I con un 35.5%.

6.1.3. Las pacientes incluidas en el estudio estuvieron entre 20 a 39 años (55.9%), donde se presentó la mayor incidencia de lesiones asociadas al virus del papiloma humano.

6.1.4. Barberena, Santa Rosa es el lugar de procedencia con un (27.1%) con más incidencia de lesiones asociadas al virus del papiloma humano seguida de Cuilapa Santa Rosa.

6.2 Recomendaciones:

6.2.1 Realizar estudios para estimar la sensibilidad y especificidad de la colposcopia en el diagnóstico de patología de cérvix uterino.

6.2.2. Diseñar estudios de evaluación para establecer las causas de fallas en la toma del frotis de cérvix mediante la técnica de Papanicolaou.

6.2.3. Determinar los factores de riesgo de falla en el diagnóstico de patología de cérvix en la colposcopia.

6.2.4 Socializar los resultados y promover talleres para la educación sexual de las pacientes con altos riesgos de contraer el virus en áreas altamente afectadas.

6.2.5 Realización de talleres de toma de muestra de cérvix al equipo de salud que labora en la clínica de la mujer del Hospital Regional de Cuilapa para garantizar la idoneidad de esta ayuda diagnóstica, lo que podría aumentar la sensibilidad y especificidad de la prueba.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Broutet, N. Huntington, D. Cutts, F. T. Hall, P. Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano: orientaciones normativas y programáticas para los países. *Obstet Ginecol OMS Rev Ginebra*; Organización Mundial de la Salud; [Internet] 2006. [Citado 2015 Abr 10] iv, 24 p.
2. Evander M. Edlund K. Gustafsson A. Jonsson M. Karlsson R. Rylander E. (et al) Human papillomavirus infection is transient in young women: a population-based cohort study. [Internet] 2005; 1995 Apr; 171 [citado 2015 Abr 10] (4):1026-30.
3. Ovalle Cabrera, L.W. Guías nacionales de planificación familiar, programa de salud reproductiva. Ministerio de salud pública y Asistencia Social. *Rev. Salud publica Guatemala* [Internet] 2009 [citado 2015 Abr 10] edición; 40-84(1)
4. Reichman, R.C. In Longo D.L., Jameson L, Fauci A.S., Hauser S.L., Loscalzo J. Editores, *Infecciones por virus del papiloma humano*. Harrison Medicina Interna [Internet] 2012 Retrieved abril 15, 2015.
5. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCRbased method. *JAMA* 1991; 265:472-477.
6. Ortunio Calabrés M. Solmar, Guevara Rivas H., Herrera Leonett E., Jiménez Rojas K., Cardozo Castellano Rosa, Sánchez Pilimur K. Conocimiento sobre el virus del papiloma humano en estudiantes de enfermería. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2009 Sep [citado 2015 Abr 14]; 69(3): 179-185.
7. Weidner N, Cote R, Suster S, Weiss L. *Modern Surgical Pathology*. 2nd ed. China:Elsevier; 2009.
8. Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al. Genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCRbased method. *JAMA* 1991; 265:472-477.
9. Beckmann AM, Myerson D, Daling JR, et al. Detection and localization of human papillomavirus DNA in human genital condylomas by in situ hybridization with biotinylated probes. *J Med Virol* 1985; 16:265-273.
10. Serman F. Cáncer cérvicouterino: epidemiología, historia natural y rol del virus papiloma humano perspectivas en prevención y tratamiento. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología* 2002; 67 (4): 318-323.
11. Ricci P, Perucca E, Koljanin J, Baeriswyl E. Citología de base líquida: revisión de la historia y los estudios al respecto. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2004; 69(3): 256-262.
12. Pund ER, Nieburgs H, Nettles JB, et al. Preinvasive carcinoma of the cervix uteri: seven cases in which it was detected by examination of routine endocervical smears. *Arch Pathol Lab Med* 1947; 44: 571-577.

13. Koss LG, Stewart FW, Foote FW, et al. Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix: a long-term prospective study. *Cancer* 1963; 16:1160-1211.
14. 6. Koss LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia. *Ann N Y Acad Sci* 1956; 63:1245-1261.
15. Meisels A, Fortin R, Roy M. Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol* 1977; 21:379-390.
16. Beckmann AM, Myerson D, Daling JR, et al. Detection and localization of human papillomavirus DNA in human genital condylomas by in situ hybridization with biotinylated probes. *J Med Virol* 1985; 16:265-273.
17. Schneider A, Oltersdorf T, Schneider V, et al. Distribution pattern of human papilloma virus 16 genome in cervical neoplasia by molecular in situ hybridization of tissue sections. *Int J Cancer* 1987; 39:717-721.
18. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *JPathol* 1999; 189:12-19.
19. Crum CP, Mitao M, Levine RU, et al. Cervical papillomaviruses segregate within morphologically distinct precancerous lesions. *JVirol* 1985; 54:675-681.
20. Durst M, Kleinheinz A, Hotz M, et al. The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumours. *J Gen Virol* 1985; 66:1515-1522.
21. Muñoz N., Reina J. C., Sánchez G. I. La vacuna contra el virus del papiloma humano: una gran arma para la prevención primaria del cáncer de cuello uterino. *Colomb. Med.* [Internet]. 2008 June [cited 2015 Apr 24] ; 39(2): 196-204.
22. Louise A, Brinton, Robert NH. Epidemiology of gynecologic cáncer. En: Hoskins WJ, Perez CA. *Principles and practice of Ginecologic Oncology*. 3ed. Lippincott; Williams and Wilkins; 2000. p 3-27.
23. Pérez R et al. Correlación cito-colpo-histológica de los casos operados radiocirugía en el Hospital América Arias en el año 2005. Cuba, *Revista de Ciencias*. [Internet] 2007. [Cited 2017 oct 10]
24. Cuitiño L y cols. Correlación citohistológica de lesiones escamosas intraepiteliales de cuello uterino, en la Unidad de Patología Cervical del Hospital Naval de Talcahuano, Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol*; 70(3): 152-155, 2005.
25. Martínez N y cols. Correlación citológica, colposcopia e histopatología en Scoca Ambato. Instituto de anatomía patológica de Rosario, *Revista Médico* 75:55:59, Argentina, 2002.

VIII. ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

CITOPATOLOGIA EN LA DETECCION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, EN
CLINICA DE LA MUJER, HOSPITAL REGIONAL DE CUILAPA

Nombre: _____

Registro: _____ Edad: _____

Dirección: _____

1) ¿se realizó papanicolau?

Sí__ No__

Resultado: _____

2) ¿se realizó histología?

Sí__ No__

Resultado: _____

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El Autor concede permiso para producir total o parcialmente y por cumplir medio la tesis titulada "CITOPATOLOGÍA EN LA DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CLÍNICA DE LA MUJER", para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.