

# Relación de hallazgos en citologías cérvico-vaginales y colposcopias con infección por el virus del papiloma humano, en una población de la ciudad de Santa Marta.

## Findings in relation smears cervico vaginales and colposcopies infected with human papiloma, in a population of the Santa Marta, City.

Enio Hernández Aguirre<sup>1</sup>, Cesar Muñoz Zúñiga<sup>2</sup>, Francisca Arrieta De Castro<sup>3</sup>

### Resumen

**Introducción:** la citología cérvico-vaginal es una prueba de tamizaje para detectar las Neoplasias Intra-Cervicales (NIC), que ha disminuido la incidencia y la mortalidad por Cáncer de Cuello Uterino (CCU). El diagnóstico del NIC es más frecuente entre los 20 y 30 años y el de CCU tiene una mayor frecuencia entre los 30 y 40 años. Desde 1983 a 1991 la tasa de mortalidad por CCU en Colombia fue de 6,5/100.000 habitantes y el 50% de estos casos murieron por diagnóstico tardío. Aunque se divulga que la infección por el papilomavirus es la causa necesaria, no es suficiente para el desarrollo del CCU.

**Objetivo:** determinar una relación entre Virus del Papiloma Humano (VPH) y el desarrollo de NIC y CCU.

**Materiales y métodos:** se revisaron 11.992 citologías vaginales en el período de un año, y a las VPH positivas por patología se les realizó biopsia de cérvix. **Resultados:** hay mayor probabilidad de adquirir VPH entre los 30 y 39 años, que se reduce en menores de 19 y mayores de 50 años. Con la sola presencia del virus la probabilidad de desarrollar NIC-I es de 5.8%, la de desarrollar NICII-III es de 0.29% y la de desarrollar CCU es de 0.08%. **Conclusiones:** se encontraron 9 casos de CCU en 735 citologías con VPH diagnosticadas por patología, que corresponde al 1.2%; y una probabilidad del 0.08% para el desarrollo del cáncer, teniendo en cuenta solo la presencia del VPH. Este resultado sugiere que se necesitan otros factores para el desarrollo del cáncer.

**Palabras clave:** Citología, cuello uterino, neoplasia, papiloma virus.

### Abstract

**Introduction:** cervical Pap smear is a test to detect potentially malignant cervical neoplasia (CIN), which has decreased the incidence and mortality from cervical (cervical cancer) cancer. NIC diagnosis is most common between 20 and 30 years and the cervical cancer has a higher frequency between 30 and 40 years. From 1983 to 1991, the mortality rate for cervical cancer in Colombia was 6.5 / 100,000 and 50% of these cases died late diagnosis. Although it is accepted that infection with human papillomavirus (HPV) is the necessary cause, it is not enough for the development of cervical cancer. **Objective:** to determine a relationship between HPV and cervical cancer development and NIC. **Materials and Methods:** 11,992 Pap smears were reviewed in the period of one year and a positive HPV pathology underwent cervical biopsy. **Results:** no more likely to get HPV between 30 and 39, which is reduced by less than 19 and older than 50 years. The mere presence of the virus the probability of developing CIN-I is 5.8%, to develop NICII-III is 0.29% and that of developing cervical cancer is 0.08%. **Conclusions:** 9 cases of cervical cancer were found in 735 HPV diagnosed by cytological pathology, corresponding to 1.2%; and a probability of 0.08% to cancer development, taking into account only the presence of HPV. This result suggests that other factors for cancer development are needed.

**Keywords:** Cytology, cervix, neoplasia, papilloma viruses.

Recibido: 14/03/2018

Aceptado: 21/07/2018

Publicado: 11/11/2018

Correspondencia:  
enarbulaver@gmail.com,  
franciscaarrieta2@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.2.4998>

Cómo citar: Muñoz Zúñiga, C., Hernández Aguirre, E., & Arrieta De Castro, F. (2018). Relación de hallazgos en citologías cérvico vaginales y colposcopias con infección por el virus del papiloma humano, en una población de la ciudad de Santa Marta. *Biociencias*, 13(2), 45-59.



### Open Access

@Copyright: Revista Biociencias 2018

<sup>1</sup> Magister, Docente Corporación Universitaria Rafael Núñez, Cartagena.

<sup>2</sup> Médico. Docente Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta.

<sup>3</sup> Psicóloga. Grupos de investigación GINUMED y CIENCIA y PEDAGOGIA. Universidad Cooperativa de Colombia.

## 1. Introducción

La citología cérvico vaginal (CCV) es un tamizaje para detectar mujeres con lesiones cervicales potencialmente malignas. Según el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y Globocan (Registro del Cáncer de la OMS), cada año se diagnostican aproximadamente 6.800 mujeres con cáncer de cuello uterino y mueren poco más de 3.200 (47%). Además, según Globocan, las tasas de incidencia y mortalidad del CCU en Colombia están por encima del promedio suramericano (1). Se calcula que la CCV reduce las posibilidades de muerte por cáncer de cuello uterino desde un 4/1.000 aproximadamente a un 5/10.000 (2). En los países escandinavos la mortalidad por CCU después de la introducción del CCV se ha reducido en más del 50% (3). Actualmente los reportes de citología dependen del sistema de lectura empleado, pero en general la interpretación es homóloga; la neoplasia intracervical I (NIC I) corresponde a una lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBg) y el NIC II-III a la lesión intraepitelial de alto grado (LEIAg).

El CCU resulta de la progresión de anomalías epiteliales desde el NIC y este diagnóstico es frecuente en mujeres entre los 20 y 30 años de edad, el diagnóstico de carcinoma in situ entre los 30 y 40 años y el de carcinoma invasivo en mujeres mayores de 40 años (4). Aunque los tumores malignos del cérvix se identifican por patología en estadios tempranos, la incidencia de esta enfermedad continúa creciendo y aproximadamente el 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de cérvix invasivo mueren después de los 5 años de diagnosticadas (5). La tasa de incidencia del CCU oscila entre 3,8 x 100.000 mujeres por año en Israel a 48,2 por año en Colombia (6).

Actualmente se considera como principal factor etiológico la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-AR) (7). Sin embargo, estudios epidemiológicos han mostrado que sólo una pequeña fracción de mujeres con VPH-AR progresa al LEIAg y al carcinoma in situ (4, 5, 7, 8), evidenciando la existencia de diversos factores que contribuyen a la transición desde la cervicitis al proceso maligno.

Entre los años de 1983 y 1991, la tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino en Colombia fue de 6,5 por 100.000 habitantes; entre 1986 y 1996 fallecieron 20.000 mujeres y el 50% fue por diagnóstico tardío. En 1994 fue la segunda tasa de mortalidad (9,9 por 100.000 mujeres) más alta de Sudamérica. En 1995 ocasionó el 15% de las muertes por cáncer en mujeres (9). Una investigación en la Universidad del Rosario (Bogotá) afirma que la incidencia anual de CCU se estima entre 32,9 y 36,4 casos por 100 mil mujeres y que se genera a partir de una infección con VPH, pero la presencia de este virus no lleva obligatoriamente a padecer cáncer (10). En Manizales (Colombia), se revisaron 1.500 citologías y el 73,3% fueron positivas para VPH; por colposcopia el 25,5% fueron positivas para VPH, el 36,5% tenían LEIBg, el 8,8% LEIAg y el 2,5% tenían CCU, pero no mencionan cuantas con CCU tenían VPH (11). Un grupo de la Universidad Cooperativa de Colombia investigó subtipos de VPH mediante técnicas de biología molecular en una población de Santa Marta y encontró que 1 (1,69%) de 59 pacientes sanas presentó coinfección con VPH 18, 31 y 33. De 80 pacientes con NIC I-III y CA *in situ*, sólo 25 (31,25%) presentaron VPH, de estos el 78,75% correspondió a los subti-

pos 16, 18, 31, 33, 45 y el 21,25% a otros subtipos (12). Es aceptado que los subtipos varían en las diferentes áreas geográficas, lo que significa que la variación genética del virus depende del medio ambiente y posiblemente de la genética de la población.

Aunque se acepte que el VPH es la causa necesaria del cáncer de cérvix, y de divulgarse que la vacuna (7, 12, 13, 14) previene el CCU, la presencia del virus no es suficiente para el desarrollo de la patología. La persistencia del virus en el epitelio cervical es un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones displásicas (15) y los factores que influyen en su permanencia son cofactores virales, inmuno-genéticos, la conducta sexual de la mujer y factores ambientales (16). Los cofactores virales de progresión incluyen el tipo viral, la carga viral por unidad celular y las variantes filogenéticas. Los cofactores inmuno-genéticos incluyen principalmente los genes que regulan la respuesta inmunitaria al VPH, el sistema HLA, el Rb y el p53 (15). Los factores medioambientales que favorecen la infección persistente del VPH, incluyen las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) como la Clamidia Trachomatis y el herpes 2, edad temprana del primer coito, tabaquismo, número de embarazos por el bloqueo Th1, promiscuidad sexual y mujeres que hayan tenido más de un conyugue (17). El número de conyugues es directamente proporcional a la probabilidad de adquirir diferentes patógenos, inclusive, la vida sexual normal incrementa la probabilidad del NIC sobre todo en mujeres que empiezan antes de los 16 años y que tienen conyugues promiscuos, por la mayor incidencia de cervicitis crónica (18). Las cervicitis causadas por VPH-AR tienen una duración de 6-24 meses; cuando permanecen más de dos años se considera infección persistente, y después de un tiempo promedio de 10 a 12 años el 5% de esta minoría desarrollan los NIC II-III (10). En la adolescencia y durante los primeros embarazos se produce la migración fisiológica de epitelio columnar a plano estratificado hacia el endocervix originando la zona de transición, donde hay riesgo de transformación maligna (19). Estos cambios son más activos en la juventud donde la vida sexual es más activa, pero declinan después de la menopausia. Diversas investigaciones han relacionado las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), incluyendo condilomas acuminados, con el CCU (20, 21). Los condilomas acuminados originados por VPH de bajo riesgo oncogénico en el 90 % de los casos, son un marcador de la presencia de formas subclínicas causadas por VPH-AR (22). Leopoldo Koss en 1956 describió el coilocito que hasta 1975 fue considerado como un marcador viral que se encontraba en diferentes displasias (23). En 1974 el CCU se asoció al virus del Herpes 2 cuando Frenkel encontró su ADN en lesiones cancerosas del cuello uterino (24); en 1975 Purola y Meissels demuestran que la coilocitosis es un marcador de la infección por VPH, y en este mismo año Zur Hausen propone como causa del CCU al VPH, sin realizar los estudios de confirmación y cuya relación no está totalmente demostrada.

En un trabajo realizado (25) en 230 mujeres sanas con edades entre 18 y 36 años en Bogotá, encontraron 15 tipos diferentes de VPH con una prevalencia del 18,2% y los 5 más prevalentes fueron el 16,31, candidato VPH90, 59 y 18. La prevalencia del VPH es homogénea a nivel mundial, pero la prevalencia tipo específica varía con la región geográfica (11), y la respuesta inmune celular y humoral es específica para cada subtipo (26). Teniendo en cuenta la información en pro y en contra de la asociación VPH-CCU, el objetivo de la presente investigación fue determinar qué relación se encontraba entre la presencia del virus del papiloma humano y el desarrollo de neoplasia intracervical y CCU en una población de la ciudad de Santa Marta (Colombia).

## 2. Material y Métodos

Se revisaron 11.992 CCV realizadas entre el primero de julio del 2012 y 30 de junio del 2013, en usuarias de salud que acuden a los puestos de salud de la Empresa Social del Estado (ESE) Alejandro Próspero Reverend de la ciudad de Santa Marta. Según el boletín 5 del DANE del 2013, en Santa Marta había 165.009 mujeres en el 2012 entre las edades de 15 y más de 80 años incluyendo todos los estratos; y en el 2013 había 168.468 con las mismas características. La CCV se realiza a toda usuaria que lo solicite y son leídas por dos citólogas y revisadas por dos médicos Patólogos. Las citologías positivas para VPH fueron reexaminadas por patología, y a las confirmadas se les realizó biopsia en cuello uterino de las pacientes.

Para el análisis de los datos se utilizó una metodología de proyección aplicando métodos demográficos que sólo necesitan del conocimiento básico y empírico de la población estudiada. En nuestro caso se recurrió a la búsqueda de la probabilidad que ocurra un evento en relación con la presencia de otro evento. Se analizaron la probabilidad de tener VPH con base en la edad y la probabilidad de desarrollar las diferentes lesiones intraepiteliales y el cáncer de cuello uterino con la presencia del VPH diagnosticado por citología y patología. La población total se simbolizó con N y se organizó por edades con el código  $A_i$ , el número de muestras por edades con el código  $n_i$ , el VPH positivo por citología como  $V_{c+}$  y el VPH positivo por patología como  $V_{p+}$ . Para obtener la probabilidad de tener VPH por citología se aplicaron las fórmulas  $P(A_i) = (n_i / N) \times 100$ ;  $P(V_{c+} / A_i) = V_{c+} / n_i$ ;  $P(A_i \cap V_{c+}) = (n_i / N) (V_{c+} / n_i) \times 100$ . Las mismas fórmulas se aplican para la probabilidad del VPH por patología cambiando los valores de  $V_{c+}$  por los valores de  $V_{p+}$ . Para hallar la probabilidad de tener NIC y CCU considerando solo el VPH se aplicaron las formulas:  $P(B_i / V_{p+}) = (B_i / N_t) \times 100$ ;  $P(V_{p+} \cap B_i) = P(V_{p+}) \times P(B_i / V_{p+})$ , donde  $B_i$  representa el número de biopsias en los diferentes NIC y el CCU y  $N_t$  el número total de biopsias.

## Resultados

De las 11.992 citologías se encontraron cambios sugestivos de VPH en 1.329 (11%), posteriormente se confirmó la presencia del virus por patología en 735 muestras (6%)

**Tabla 1.** Citologías tomadas y VPH+ por citología y patología.

Citologías tomadas y VPH+ por citología y patología						
Grupos por edad	Citologías tomadas	%	† VPH+ por citología	%	† VPH+ por patología	%
≤19	817	6,81	106	7,98	39	5,31
20-29	3216	26,82	296	22,27	180	24,49
30-39	3169	26,42	346	26,03	257	34,97
40-49	2686	22,4	340	25,58	168	22,86
50-59	1474	12,29	163	12,26	63	8,57
≥60	630	5,25	78	5,87	28	3,81
TOTAL	11.992	99,99	1.329	99,99	735	100

† Virus del papiloma humano positivo. Fuente: Elaboración de los autores

A las 735 pacientes con VPH positivo se les realizó biopsia del cuello uterino, y 691 presentaron LEIBg (NIC I), 35 tenían LEIAG (NIC II-III) y a 9 se les diagnosticó CCU.

**Tabla 2.** Resultado de las biopsias.

Resultado de las biopsias.		
Resultados de biopsias	Biopsias	%
ASC-US/LIEBG / NIC I	691	94,01
ASC-H/LIEAG / NIC II-III	35	4,76
CCU	9	1,22
Total	735	99,99

Fuente: Elaboración de los autores.

Los cálculos de probabilidades mostraron que hay mayor probabilidad de adquirir el VPH entre las edades de 30 a 39 años (2,9% y 2,1% por citología y patología respectivamente) y esta probabilidad se reduce en mujeres menores de 19 años (0,9% y 0,3% por citología y patología) y en mayores de 50 años (de 1,4 a 0,7% por citología y de 0,5 a 0,2% por patología) (Tablas 3 y 4).

**Tabla 3.** Cálculo de probabilidades para el VPH por citología.

Cálculo de probabilidades para el VPH por citología						
Grupos por edad	Ai	$\eta_i$	$\neq$	Vc+	‡	§
≤19	A1	817	6,8	106	13	0,9
20-29	A2	3216	26,8	296	9,2	2,5
30-39	A3	3169	26,4	346	10,9	2,9
40-49	A4	2686	22,4	340	12,7	2,8
50-59	A5	1474	12,3	163	11,1	1,4
≥60	A6	630	5,3	78	12,4	0,7
Total		11.992	100	1.329		

$(\neq) P(A_i) = (\eta_i / N) \times 100$   $(‡) P(Vc+ / A_i) = Vc+ / \eta_i$   $(§) P(A_i \cap Vc+) = (\eta_i / N) (Vc+ / \eta_i) \times 100$   
 (Vc+) VPH positivo por citología. ( $\eta_i$ ) número de muestras.

Fuente: Elaboración de los autores.

**Tabla 4.** Cálculo de probabilidades para el VPH por patología.

Cálculo de probabilidades para el VPH por patología						
Grupos por edad	Ai	$\eta_i$	$\neq$	Vp+	‡	§
≤19	A1	817	6,8%	39	4,8	0,3
20-29	A2	3216	26,8%	180	5,6	1,5
30-39	A3	3169	26,4%	257	8,1	2,1
40-49	A4	2686	22,4%	168	6,3	1,4
50-59	A5	1474	12,3%	63	4,3	0,5
≥60	A6	630	5,3%	28	4,4	0,2
Total.		11.992	100%	735		

$(\neq) P(A_i) = (\eta_i / N) \times 100$   $(‡) P(Vp+ / A_i) = Vp+ / \eta_i$   $(§) P(A_i \cap Vp+) = (\eta_i / N) (Vp+ / \eta_i) \times 100$

(Vp+) VPH positivo por patología. ( $\eta_i$ ) número de muestras.

Fuente: Elaboración de los autores.

El análisis de proyección matemático también demostró que con sólo la presencia del VPH, la probabilidad de desarrollar lesión intraepitelial de bajo grado es de 5.8%, la de desarrollar lesión de alto grado es de 0.29% y la probabilidad de desarrollar cáncer de cuello uterino es de 0.08%.

**Tabla 5.** Cálculo de probabilidades para el VPH por biopsia.

Cálculo de probabilidades para el VPH por biopsia				
Resultado de biopsias	Código	Bi	‡	§
NIC I	B1	691	94%	5,8
NIC II-III	B2	35	4,8%	0,29
CCU	B3	9	1,2%	0,08
Total		735	100%	

$(\neq) P(B_i / Vp+) = (B_i / N_t) \times 100$   $(§) P(Vp+ \cap B_i) = P(Vp+) \times P(B_i / Vp+) = (N_t / N) (B_i / N_t)$ .

Fuente: Elaboración de los autores.

## 4. Discusión

Si se afirma que algo es necesario para que ocurra un evento, significa que ese algo siempre debe estar presente. Sin embargo, los autores de las referencias (2, 4, 12 y 14) expresan que sólo una pequeña fracción de mujeres infectadas con VPH progresan a lesiones intraepiteliales de alto grado y carcinoma "*in situ*". Un grupo de investigación de la Universidad del Rosario (10) afirma que la presencia del VPH en el organismo no lleva obligatoriamente a padecer cáncer. Otro trabajo (12) de tipificación de VPH-AR, encontró que sólo 25 de las 80 pacientes con NICI-III y cáncer de cuello uterino tenían el VPH, y reportan el caso de una señora de 56 años sana con los subtipos de alto riesgo 18,31 y 33. El subtipo 18 es considerado mundialmente el segundo después del 16 como necesario para el desarrollo del CCU, pero en el trabajo del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia el subtipo 18 ocupa el quinto puesto (25). La probabilidad de adquirir el papiloma en relación con la edad es concordante en la mayoría de los reportes de la literatura mundial; es alto en mujeres jóvenes y declinan con el aumento de edad. En los Estados Unidos la mayor prevalencia global se encuentra entre los 20 y 24 años con 37,3%; en Noruega es de 23,1% en las edades entre 20 y 29 años; en Holanda es del 20,8% en las edades de 20 a 24 años; en Jamaica es del 39% entre las edades de 15 a 19 años; en México es de 16,7% en mujeres con 25 y menos años. Pero en otros países como Suecia la prevalencia global es alta en todos los grupos de edades: reportan prevalencias globales de 88% en grupos menores de 24 años y entre las edades de 55 a 64 años y del 100% en mujeres mayores de 65 años (26,27). Aunque en la mayoría de los países la prevalencia mayor se ubica entre los 20 y 24 años, en las variaciones de edad hay que tener en cuenta las condiciones socio económicas y culturales de la población estudiada. En nuestro estudio la prevalencia mayor ocurrió entre los 30 y 39 años en una población de estrato 1 a 3, cuyo medio ambiente es un activador del sistema inmune y con una idiosincrasia socio cultural propia del estrato.

Con respecto a la presencia del VPH en mujeres sanas hay grandes diferencias en los reportes mundiales. En el Perú, la Organización Panamericana de la Salud investigó una muestra de 5.435 mujeres entre 25 y 49 años, y encontró una prevalencia de VPH del 12,6% con una mayor expresión en el grupo de 25 a 29 años (28). Es del 4% en una población de Bélgica (Ramael, 1995), del 8,6% en el Japón (Sasagawa, 2001), del 10,5% en Colombia (Muñoz, 1996), del 17% en México (Torrealla, 1998), del 38,1% en los Estados Unidos (Smith, 1997) y del 43,4% en Suecia (Zehbe, 1996) (26, 27). La prevalencia global del VPH en la neoplasia intracervical (NIC) varía desde 41,4% en Noruega (Gjoon, 1996) hasta un 100% en Dinamarca (Svare, 1998). La prevalencia global del VPH en cáncer cervical (CCU) también tiene una amplia variación entre las diferentes poblaciones, varía desde 61% en Tailandia hasta en 100% en Argentina y en Rusia (26, 28,29).

En nuestro trabajo, de las 735 pacientes biopsiadas, sólo 9 presentaron CCU (1.2%), 691 presentó lesión intraepitelial de bajo grado o cervicitis (94%) y 35 lesión intraepitelial de alto grado (4,8%). Se podría interpretar que sólo un bajo porcentaje de pacientes con LIEBg (5%) progresan a LIEAg y progresan a CCU (1%), con la sola presencia del VPH. Hay que tener en cuenta que la presencia del VPH fue realizado por patología y el diagnóstico definitivo se hace identificando el ADN viral, por

lo tanto es posible que en aquellas pacientes con citología normal (10.663) y en las no confirmadas por patología (594) se encuentre el VPH como se ha comprobado en diferentes estudios. También existe la posibilidad que no se demuestre genéticamente la presencia del papiloma en las pacientes diagnosticadas por patología. Como en nuestro medio se tiene la concepción que el VPH produce el cáncer de cuello uterino, solamente a las pacientes con signos del papiloma por citología y signos sugestivos de NIC se les realiza colposcopia y biopsia. Pero como diversos trabajos han demostrado la presencia de virus de alto riesgo en mujeres sanas y la ausencia del virus en mujeres con NIC II-III y con cáncer de cuello uterino, la presencia del virus debe investigarse a toda mujer si se desea conocer la incidencia y prevalencia real del VPH en cérvix. En el primer semestre del 2018 la Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG) y otras sociedades emitieron un comunicado a la opinión pública donde una parte del mismo dice: "Tener infección por VPH no significa tener cáncer, ni tampoco la progresión automática hacia el cáncer, ya que otros factores como la inmunidad (las defensas) son importantes en la presentación".

## 5. Conclusiones

En nuestra investigación se encontraron 9 casos de CCU en 735 casos con VPH diagnosticados por patología, dando un porcentaje de 1,2%, y una probabilidad del 0,08% para el desarrollo del cáncer de cérvix con la sola presencia del VPH, lo que significa que en la población estudiada la presencia del virus no implica necesariamente el desarrollo del cáncer de cérvix; por lo tanto, se necesita la contribución de otros factores que pueden ser genéticos, ambientales y determinados comportamientos sexuales.

Agradecimientos: A la empresa social del estado Alejandro Próspero Reverend de Santa Marta por permitirnos tomar los datos del puesto de salud Los Almendros.

## 6. Bibliografía

1. Liga Colombiana contra el Cáncer. (2008) Informe.
2. Gómez-Jauregui J M. en Econ S. Costos y calidad de la prueba de detección oportuna del cáncer cervicouterino en una clínica y en una organización no gubernamental. Salud pública Mex, 2001 ago; 43(4): 279-88.
3. Hernández-Avila M, Lazcano-Ponce EC, Alonso de Ruiz P, López-Carrillo L, Rojas R. Evaluación del programa de detección oportuna de cáncer de cuello uterino en la ciudad de México. Un estudio epidemiológico de casos y controles con base poblacional. Gac Med Méx, 1994; 130:201-9.
4. Beutner KR, Tying S. Human papillomavirus and human disease. Am J Med 1997; 102(5A): 9-15.
5. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. Med. microbiol. inmunol. 2004, feb; 193(1): 35-44

6. Castañeda MS. El cáncer cervical como problema de salud pública en mujeres mexicanas y su relación con el virus de papiloma humano. [Internet] [Tesis doctoral]. Barcelona:Universidad Autónoma de Barcelona; 2004. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4610/msci1de1.pdf>
7. Bravo M, Medina O, Melgarejo D, Serrano ML. Infección por VPH en una muestra de mujeres jóvenes con citología normal. *Rev. colomb. cancerol.*, junio 2004; 8(2): 5-10
8. Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P., et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001 Jun; 357(9271):1831-6
9. Serrano R, Uribe C, Díaz LA, Dangond Y. Factores de riesgo para cáncer de cuello uterino. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2004; 55(2): 146-160.
10. Gutiérrez C, Prada J, Bonilla C, Durán V, García A. Concordancia entre citología cervicovaginal anormal, colposcopia y biopsia de cérvix de usuarias de la Clínica Colombia. [Internet] Bogotá:Investigación epidemiológica, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, 2011, may. . Disponible en: <https://mx.123dok.com/document/8ydx24ez-concordancia-entre-citologia-cervico-vaginal-anormal-colposcopia-y-biopsia-de-cervix-de-usuarias-de-la-clinica-colombia.html>
11. Arias A, Botero S, Castaño J, Chicué J, Díaz D, Giraldo G et al. Hallazgos en la citología vaginal y colposcopia y su asociación con infección por VPH y otros factores de riesgo para cáncer de cérvix en mujeres atendidas en entidades de Manizales (Colombia), 2000-2007. *Archivos de Medicina*, 2010 Dic; 10(2). DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.10.2.1294.2010>
12. Hernández E, Rico J, Chicangana C, Silvera C. Tipificación de subtipos del VPH, en pacientes con NIC y citología cervical normal, mediante "PCR" anidado de la región temprana (resultados preliminares) *Rev. Med Univ Antioq* 23(4-S) Disponible en: <https://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/8232>
13. Hernández-Avila, M., Lazcano-Ponce EC, Alonso de Ruiz P, López-Carrillo L, Rojas R. Evaluación del programa de detección oportuna de cáncer de cuello uterino en la ciudad de México. Un estudio epidemiológico de casos y controles con base poblacional. *Gac Md Méx* 1994; 130:201-9.
14. Graterol I, Finol H, Correnti M. Virus del papiloma humano en lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de cuello uterino. Tipificación y ultra estructura. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 2006; 26(2):379-8
15. Sun CA, Liu JF, Wu DM, Nieh S, Yu CP, Chu TY. Viral load of high-risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2002 Jan; 76(1): 41-7.
16. Aubin F, Pretet JL, Mougín C, Riethmuller D. Infection a Papilloma virus humans. *Ann Dermatol Venereol* 2007 Jan; 134(1): 94-9.
17. Aubin F, Pretet JL, Mougín C, Riethmuller D. Infection a Paillomavirus humains. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134(1): 94-9.

18. Liaw KL, Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M, et al. Detection of human papilloma virus DNA in cytologically normal woman and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Jun; 91(11): 954-60.
19. Bigrigg A1, Haffenden DK, Sheehan AL, Codling BW, Read MD.. Efficay and safety of large-loop excision of the transformation zone. *The Lancet.* 1994 Jan; 343(8888): 32-4.
20. Bárbara E, Juan Caprón. Filial de Ciencias Médicas Bayamo (Cuba). Año 2015. [www.monografia.com/trabajos1](http://www.monografia.com/trabajos1)
21. Haverkos H., Roher M., Pickworrrth W. The cause of invasive cervical cancer could be multifactorial. *Biomed Pharmacoter.* 2000 Feb; 54(1) 54-59.
22. Kresge KJ. Cervical cancer vaccines: introduction of vaccines that prevent cervical cancer and genital warts may fore-shadow implementation and acceptability issues for a future AIDS vaccine. *IAVI Rep.* 2005 Nov-Dic; 9(5): 1-5.
23. Almonte M., Ferreccio C., Winkler JL., Cuzick J., Tsu V., Robles S., et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer.* 2007 Ag; 121(4):796-802.
24. Frenkel N, Roizman B, Cassai E., Nahmias AJ. DNA fragment of herpes simplex 2 and its transcription in human cervical tissue. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1974 Dec; 69(12):3784-9.
25. Serrano ML, Correa M, Medina O, Melgarejo D y Bravo MM. Tipificación del virus del papiloma humano mediante secuencia directa. En mujeres con citología normal. *Rev. colomb. cancerol.* Dic. 2003; 7 (4):18-24.
26. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J. et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J. Natl Cancer Inst* 1995 Jun;87(11):796-802
27. León G, Bosques O. Infección por el VPH y factores de riesgo relacionados con la actividad sexual en la génesis de CA de cuello uterino. *Rev. Cubana Obstet Ginecol.* 2005 en-ab; 31(1) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2005000100010](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2005000100010)
28. Santos-Ortiz C. Virus del papiloma humano y cáncer del cuello uterino en el Perú. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2007;53(2):98-100
29. Rivera A, & Rueda A. Diagnóstico y prevención del parto pretermino. Una actualización de la literatura. *Biociencias.*2016 Jul-Dic. 11(2), 53-64. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6118641>