

1.- INTRODUCCION

La adolescencia fue considerada por largo tiempo como una etapa de transito entre la niñez y la edad adulta y por lo tanto; se le dedicaba escasa atención. En la medida en que las sociedades han ido desarrollándose, la adolescencia ha ido adquiriendo cada vez mayor importancia.

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer más frecuente en la mujer, con más de 500.000 casos diagnosticados cada año y el HPV ha sido identificado en el 99,7% de todos los canceres cervicales y con tipos de alto riesgo 16,18, 31, 33, 45. (1)

Las anormalidades preneoplásicas detectadas mediante citología (Bethesda 2001) clasifica a las anormalidades de células escamosas cervicales en: células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) con insuficientes hallazgos para su interpretación definitiva como de alto o bajo grado; lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado y lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado. (3,4)

1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION

Cuál es la caracterización de resultados de anormalidades de células escamosas cervicales en adolescentes que acudieron al Hospital Militar Central ?

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar cuál es la caracterización de resultados de anomalías de células escamosas cervicales en adolescentes que acudieron al Hospital Militar Central

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Caracterización del diagnóstico citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) en pacientes adolescentes que acudieron al Departamento de Patología Cervical Hospital Militar Central
- Determinar la prevalencia de asociación de factores considerados de riesgo en pacientes adolescentes con anomalías de células escamosas.

2.3 JUSTIFICACION

Es importante conocer la caracterización de anomalías de células escamosas en las pacientes adolescentes de nuestro hospital para tener datos que puedan ayudar a planificar la implementación de medidas sanitarias.

2.3.1 ANTECEDENTES

En un estudio grande llevado a cabo por Spriggs con un total de 1991 casos con CIN de todos los grados, con un seguimiento de entre 12 a 120 meses que incluye casos con y sin biopsia pero no tratados, se observó en términos generales un 34% de regresión, 41% de persistencia y un 25% de progresión. Las lesiones de cáncer in situ están asociadas con un 36% de progresión e invasión.

Hacia finales de los 70 Meissels y Elbe, observaron que la mayoría de las infecciones ginecológicas por virus del papiloma humano son subclínicas y que se reconocen por citologías anormales con la presencia de koilocitosis, disqueratocitos, anofilia, hipercromasia y binudeación; y que su distinción con los procesos displásicos se superponían. Ya en 1956 Koss había descrito el efecto citopático viral.

3. MARCO TEORICO

El concepto y la terminología de las alteraciones pre malignas del epitelio cervical, han evolucionado paralelamente al avance del conocimiento de su biología e historia natural. Inicialmente se describió el carcinoma in situ, y en la década de los cincuenta se denominó displasia a los cambios epiteliales menos acusados.

Factores de riesgo

Los factores que se han encontrado asociados con la existencia de lesiones pre malignas son:

1. Inicio de relaciones sexuales a edad temprana: Se acepta actualmente como factor de riesgo elevado de padecer lesiones pre malignas y cáncer de cuello uterino el inicio de relaciones sexuales antes de los 20 años.

2. Primer embarazo a edad temprana. Aparentemente debido a inmadurez de las células del cuello, durante el trauma obstétrico

3. Promiscuidad sexual de alguno de los cónyuges: El individuo promiscuo está más expuesto a adquirir infecciones de transmisión sexual las que a su vez parecen jugar papel importante en la transformación neoplásica cervical.

4. Infecciones por virus del Papiloma Humano: Existe una asociación causal entre el desarrollo de lesiones intraepiteliales y el Virus del Papiloma Humano.

5. Cigarrillo: existen elevadas concentraciones de Nicotina en moco cervical y disminución de células de Langerhans en tejido cervical en pacientes fumadoras. El antecedente de tabaquismo incrementa el riesgo de infección por HPV

Trabajo de Especialización

6. Ingesta de anticonceptivos orales. En algunos estudios epidemiológicos se ha encontrado un riesgo mayor en quienes toman anticonceptivos orales, al controlar por la presencia del Virus del Papiloma Humano.

Técnicas diagnósticas

Citología

El 11 de Abril de 1928 en la revista “La Presse Médical”, aparece la primera publicación sobre: Diagnóstico de cáncer de cuello uterino por citología, escrito por el patólogo Rumano de la Facultad de Medicina de Bucarest, Dr. Aurel A. Babés, acuñando el nombre de Atipia Celular.

En 1943 Papanicolaou y Traut publican su primer libro sobre el diagnóstico del cáncer de cuello uterino mediante frotis vaginal.

La detección de lesiones pre malignas de cérvix por medio del PAP se ha convertido en el test citológico más extendido e importante en ginecología. La detección de lesiones cervicales con este método se basa en el estudio de las células de la zona de transición escamocolumnar donde se desarrolla el proceso continuo de metaplasia escamosa.

Para que un sistema de detección (screening) sea eficaz debe cumplir los siguientes requisitos:

Trabajo de Especialización

1. Debe detectar la enfermedad en una etapa temprana con el fin de proporcionar un tratamiento definitivo.
2. Debe ser lo suficiente sensible.
3. Debe ser lo suficiente específico.
4. Debe ser un método simple, accesible e indoloro.
5. Bajo costo para la paciente o para un programa de screening.

PACIENTES DE ALTO RIESGO

En las que es necesario practicar citología, por lo menos una vez al año.

1. Iniciación temprana de relaciones sexuales, (En la adolescencia, la zona de transformación es más susceptible a los estímulos oncogénicos)
2. Relaciones sexuales con múltiples compañeros.
3. Compañero sexual que tiene o ha tenido múltiples compañeras (promiscuidad masculina).
4. Antecedentes de enfermedades venéreas. Tanto en el Hombre como en la Mujer (antecedentes de Verrugas a nivel de pene o vulva).
5. Hábito de fumar
6. Primer embarazo en forma temprana. El parto produce eversión de la mucosa endocervical (Ectropión de los colposcopistas)
7. Antecedentes de infección genital por HPV. (Coilocitosis a la citología - Test de HPV–DNA positivo por (PCR) o sistemas de hibridación.
8. Enfermedades inmunosupresora.

Trabajo de Especialización

Diferentes instrumentos han sido utilizados a través de la historia para lograr una toma adecuada y representativa como: pipetas de vidrio, asa de platino, escobillón, espátulas de madera, plástico, aplicadores de algodón, etc. En general la muestra exocervical por lo accesible del epitelio escamoso no ha presentado mayor dificultad, en cambio la muestra endocervical debe tener un método sencillo y práctico que proporcione células endocervicales **en calidad y cantidad adecuadas**. (18,19)

El 90% de las lesiones precancerosas de cérvix tiene lugar en la Zona de Transformación (ZT). El epitelio columnar, endocervical representa el límite superior de la zona de transformación, por consiguiente es ampliamente aceptado que la presencia de células endocervicales en el extendido es el parámetro más importante que indica que la muestra es representativa de la zona de transformación. (19)

Un porcentaje del 25% de células endocervicales o más con buena conservación representa lo óptimo en el control de calidad de la muestra

Porcentajes menores del 12.5% se consideran inadecuados para el diagnóstico, por consiguiente el frotis debe ser rechazado para su interpretación y el PAP debe repetirse.

Diferentes dispositivos para la toma de la muestra endocervical se han utilizado como espátulas de punta, hisopos de algodón humedecido con solución salina, pipeta de aspiración cervical, etc. Sólo a partir de 1987 el **cepillo endocervical** (cytobrush) se ha considerado ideal para la muestra endocervical

Trabajo de Especialización

disminuyendo de esta manera el porcentaje tan alto de falsos negativos que puede llegar hasta un 55%.(19)

COLPOSCOPIA

El **colposcopio** es un microscopio binocular que permite examinar el Epitelio y la trama vascular su-epitelial con ampliificaciones que varían entre 7.5 X 15 X y 30 X. (20)

Observar bajo aumento las superficies epiteliales de la porción inferior del aparato reproductivo masculino y femenino (**cervix, vagina, vulva, región perianal y pene**). Básicamente se compone de una fuente de luz, lentes de aumento y filtros ópticos vasculares (azul o verde).

Cérvix normal

El epitelio plano estratificado original (natural) es una estructura suave, rosada, uniforme, sin lesiones, originalmente establecida en el cuello y la vagina. Al colposcopio se muestra de color rosado y superficie uniforme, lisa y húmeda. No presenta cambios tras la aplicación de ácido acético, y se tiñe de color caoba tras la realización del test de Schiller (**test de Schiller. Negativo.**)

Trabajo de Especialización

El corte histológico muestra un epitelio plano poliestratificado con 7-10 hileras de células que se dividen en tres estratos: Estrato basal, con células de núcleos grandes y citoplasma fundamentalmente basófilo. Estrato intermedio o espinoso, que muestra varias hileras de células ovaladas con núcleo vesicular y citoplasma grande. La relación núcleo / citoplasma va disminuyendo conforme las capas son más superficiales. Estrato superficial que presenta células grandes de contornos regulares y núcleos picnóticos. Este epitelio se reemplaza cada 4 – 5 días, es muy sensible a los estrógenos y progesterona y contiene glucógeno. En las mujeres posmenopáusicas, es atrófico, con muy poco glucógeno y cambios celulares que se pueden confundir con una neoplasia intraepitelial. (20)

Epitelio cilíndrico

Se trata de un epitelio monoestratificado con células cilíndricas altas que reviste la superficie del conducto endocervical y todas sus formaciones glandulares. En la visión directa o sin preparación, es de color rojo. Tras la aplicación de ácido acético, el color rojo palidece en distinto grado y se aprecian perfectamente las papilas en forma de granos de uva dispuestos sobre un mismo plano. Este efecto del ácido acético es transitorio y se reproduce tras nuevas aplicaciones pero de forma menos clara. (20)

El corte histológico muestra un estrato único de células altas con núcleo basal de forma ovalada. El citoplasma se halla ocupado por finas vacuolas de moco. Este epitelio presenta invaginaciones de dirección variable que constituyen las glándulas endocervicales, en las que puede haber elementos de epitelio plano en su profundidad. (20)

Trabajo de Especialización

Zona de transformación

Es una zona de alta actividad celular en la que asientan la mayoría de las lesiones preinvasoras e invasoras, y es conveniente conocerla bien. En su definición, se trata de la porción del cervix que originariamente tenía epitelio cilíndrico y ahora tiene epitelio escamoso. Los fenómenos de metaplasia escamosa ocurren continuamente, y están influenciados por cambios hormonales locales y cambios en el pH vaginal. Cuando la transición entre epitelios es abrupta, se mostraría al colposcopio como una línea que tras la aplicación de ácido acético es ligeramente blanca y tras el lugol es ligeramente color pajizo (yodo débil) . (20)

En otras ocasiones, el cambio no es lineal sino que representa una zona más o menos ancha de epitelio, que puede prolongarse hasta los fondos vaginales, en la que es posible observar distintos elementos que se consideran normales como: lengüetas de epitelio escamoso sobre el epitelio cilíndrico, huevos o quistes de retención mucosa (Naboth) orificios glandulares contorneados de un ribete blanco, o penetración del epitelio escamoso en las glándulas, condicionando que el orificio sea blanco cuando dicho fenómeno sucede en superficie, y adquiera aspecto de perla córnea cuando penetra en profundidad. (20)

Siguiendo la clasificación de Barcelona, se distinguen:

- Zona de transformación tipo I. Se ve completamente y está situada en ectocervix.
- Zona de transformación tipo II. Situada toda o en parte en endocervix pero visible completamente.
- Zona de transformación tipo III. Está en canal cervical y no se ve en su totalidad.

Trabajo de Especialización

RESULTADOS COLPOSCOPICOS ANORMALES

1. Epitelio Acetoblanco.

Es una lesión colposcópica focal anormal, que se observa después de la aplicación de ácido acético. El epitelio blanco constituye un fenómeno transitorio que se observa en zonas de mayor densidad nuclear, ya sea planas, con un contorno superficial que también es plano y regular, o micropapilares o microconvolutas, con proyecciones papilares o patrón cerebroide. La apariencia acetoblanca es mas intensa entre mas anómalo sea el epitelio cervical. Es una prueba útil, de costo ínfimo en la evaluación de lesiones preneoplasicas como:

Neoplasia intraepitelial cervical (CIN) I - II- III

Neoplasia intraepitelial vaginal (VAIN) I - II- III

Neoplasia intraepitelial anal (AIN) I - II- III

Neoplasia intraepitelia vulvar (VIN) I - II- III

Neoplasia intraepitelial peniana (PIN) I - II- III

2. Puntilleo (punteado – base).

Es una lesión colposcópica anormal focal, en la que los capilares tiene un patrón puntiforme, producido por la “visión de punta” de los capilares intraepiteliales. En el puntilleo más pronunciado hay un aumento del calibre de los vasos y los espacios entre ellos

Trabajo de Especialización

3. Mosaico.

Es una lesión colposcópica anormal focal, en la que los vasos forman líneas o separaciones alrededor de bloques de epitelio blanco en un patrón de mosaico. Los grados más elevados de anomalías muestran patrones más gruesos y vasos con distancias intercapilares aumentadas.

4. Leucoplasia (Hiperqueratosis)

Es un epitelio blanco presente antes de la aplicación de ácido acético, lesión colposcópica focal en la que hay hiperqueratosis y paraqueratosis y aparece como una placa blanca elevada. Pudiera identificarse tanto dentro como fuera de la zona de transformación. El epitelio negativo al yodo es aquel que no se tiñe con la solución de Lugol Schiller. El epitelio plano estratificado normal se tiñe de color café.

5. Los Vasos Atípicos

Constituyen una anomalía colposcópica focal, en la que el patrón de los vasos sanguíneos no aparece como puntiformes, en mosaico o en ramificaciones delgadas, si no más bien como vasos irregulares que muestran variación notoria de calibre y trayectoria, con ramificaciones irregulares, a veces con aspecto de coma, sacacorchos o espagueti.

Trabajo de Especialización

SOSPECHA DE COLPOSCÓPICA DE CARCINOMA INVASOR

El cáncer invasor colposcópicamente obvio es aquel no evidente a la exploración clínica. La lesión suele ser elevada, con un contorno irregular y vasos sanguíneos anormales.

COLPOSCÓPIA INSATISFACTORIA.

Ocurre cuando la unión planocilíndrica no es visible, por inflamación o atrofia intensa y el cuello uterino no es visible.

INDICACIONES PARA COLPOSCOPIA

1. Cuello uterino de aspecto sospechoso.
2. Citologías con resultado Anormal:
 - a) ASC – ASC-US

ASC - H
 - b) L – SIL. (Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado)
 - c) H – SIL. (Lesión intraepitelial de alto grado)

Trabajo de Especialización

d) Carcinoma escamo celular.

e) Anormalidades de las células epiteliales en células glandulares.

3. Inspección visual con ácido acético positiva (IVA).

4. Inspección visual con Lugol positiva (IVL).

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO L-SIL H-SIL

Ya que no existe un tratamiento específico antiviral para el HPV, el papel del médico es tratar todas las lesiones detectables con el objeto de ayudar al sistema inmune del paciente a luchar contra el virus y prevenir su transmisión.

I. Métodos Químicos (En general de utilidad para los condilomas externos exofíticos de ambos

sexos)

- Podofilina (Podofilox 0.5% solución o gel)
- 5 – Fluoracilo (5 – Fu)
- Acido tricloroacético al 85%

II. Métodos Físicos

- Electrocauterio / electrodiatermia

Trabajo de Especialización

- Crioterapia (CO2 - NO2)
- Radiofrecuencia (Radiocirugía), utilizando técnicas LEEP o LLEYZ1.
- Láserterapia (carbón dioxide laser)

III. – Inmunoterapia

- Interferones (Intralesional): **citoquinas**, con su acción antiproliferativa y antiviral.
- Inductores de la citoquina (**imiquimod**) (**Aldara**, producto comercial) activa la función inmune. Imiquimode crema al 5% para aplicar 3 veces por semana durante 16 semanas. Debe removerse una vez aplicado a las 6 horas, utilizando agua y jabón.
- Retinoides
- Levamizol
- Interleuquinas

El manejo general se lleva a acabo a nivel de consulta externa, sin necesidad de hospitalización

IV. – Métodos quirúrgicos

- Conización en frío
- Histerectomía

4. MARCO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transverso.

4.2 Delimitación espacio- temporal

Esta investigación se realizó en el Servicio de Patología Cervical del Hospital Militar de las Fuerzas Armadas, en el periodo comprendido entre el entre el entre 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2017.

4.2 Población, muestra y muestreo

Pacientes adolescentes con diagnostico citológico de anormalidades de células escamosas cervicales que acudieron al Servicio de Patología Cervical del Hospital Militar de las Fuerzas Armadas, en el periodo establecido entre 1 de enero del 2013 al 31 de diciembre del 2017.

Para la obtención de los datos se revisaron las fichas clínicas del Servicio de Patología Cervical.

El muestreo fue no probabilístico de selección consecutiva de casos que reunieron los criterios de inclusión.

El total de la muestra está basada en 418 pacientes de 13 a 19 años que acudieron al servicio de Patología Cervical en el Hospital Militar de las Fuerzas Armadas en el periodo establecido.

Trabajo de Especialización

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron a pacientes adolescentes con edades de 13 a 19 años, a quienes se les realizó Papanicolaou

Se excluyeron a :

- Pacientes que no contaban con estudio de cuello uterino
- Historias clínicas con datos incompletos.
- Pacientes sin resultados citológicos

4.4 Operacionalización de variables

- **Edad:** tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.
- **Inicio de la vida sexual activa :** edad en que la paciente ha tenido su primer contacto sexual
- **Tipo de lesión pre-existente :** refiere a una lesión anterior a la identificada al momento de la consulta
- **Resultados de estudios citológicos :** tipos de lesiones observadas como resultados de los estudios citológicos realizados

4.6 Técnica e instrumento de recolección de datos

Se revisaron los libros y registros informáticos de las pacientes que acudieron al servicio de patología cervical del Hospital Militar de las Fuerzas Armadas. Se identificaron pacientes adolescentes con diagnóstico citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) y de lesiones escamosas intraepiteliales.

Trabajo de Especialización

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes para determinar: resultado de biopsia, tratamiento realizado y seguimiento

Se registraron los datos para el posterior análisis.

4.7 Análisis estadístico

Una vez obtenidos los datos, fueron analizados por métodos estadísticos; para tal efecto se utilizarán una computadora con programa Microsoft Word, Microsoft Excel 2003 y Microsoft Office. Las variables se describieron utilizando distribuciones de frecuencias absolutas y porcentajes.

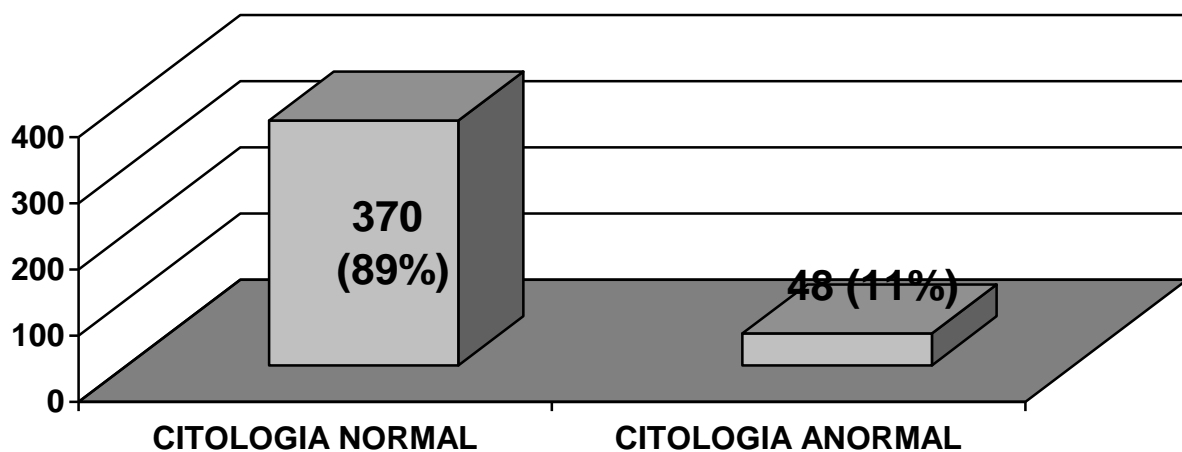
4.8 Consideraciones éticas

Se tomara como basamento legal los Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, a saber: Código de Nüremberg (1947) y la Declaración de Helsinki (Asamblea Médica Mundial 1964. Modificaciones: 1975, 1983, 1989, 1996 y año 2000)

5.- RESULTADOS

En el período de estudio se realizaron un total de 418 citologías en pacientes adolescentes embarazadas y no embarazadas, de las cuales se registraron 48 citologías anormales; es decir una prevalencia del 11%.

GRAFICO Nº 1 : RESULTADOS CITOLOGICOS

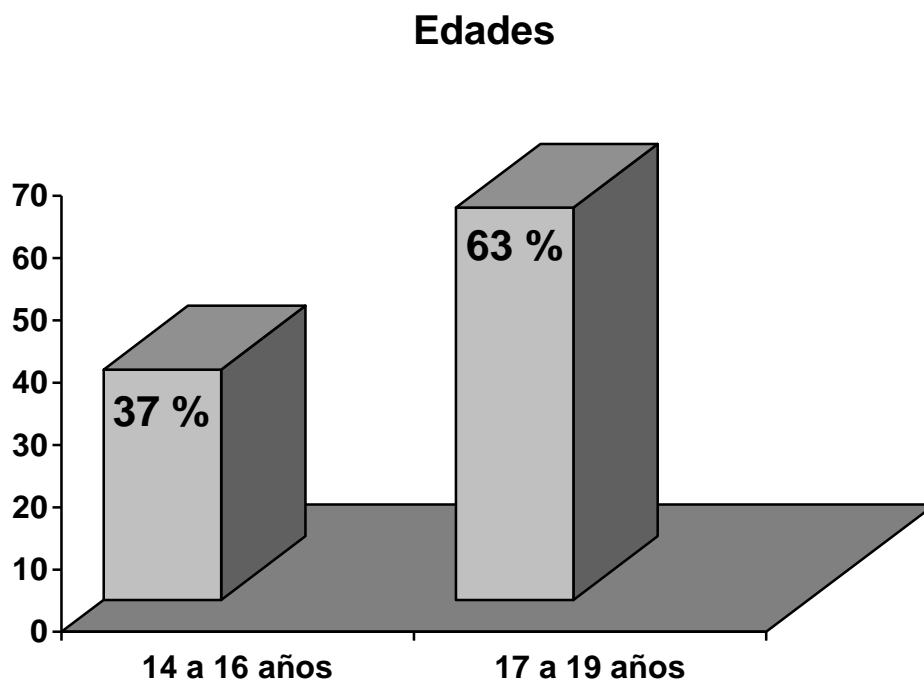


Fuente: Elaboración propia. (n:418)

Trabajo de Especialización

En cuanto a la edad de las que presentaron citologías anormales el promedio fue de 17,3 años, la moda fue de 19 años y la mediana estuvo en 18 años, es de destacar que hubieron dos pacientes de 14 años (adolescencia temprana). La media de la menarca fue de 13 años

GRAFICO Nº 2 : DISTRIBUCION POR EDADES



Fuente: Elaboración propia. (n:48)

Trabajo de Especialización

El inicio de la vida sexual activa fue más frecuente a los 15 años, se destaca que hubo una paciente que tubo su inicio de relación sexual a los 13 años (*adolescencia temprana*). y la edad promedio de inicio de relaciones sexuales fue de 16 años, en cuanto a esta última la moda fue de 15 años.

TABLA Nº 1

Distribución de las pacientes según la edad de las primeras relaciones sexuales

Edad	Frecuencia	Porcentaje
13	1	2%
14	5	11%
15	14	29%
16	9	19%
17	13	27%
18	4	8%
19	2	4%
Total	48	100

Fuente: Elaboración propia.

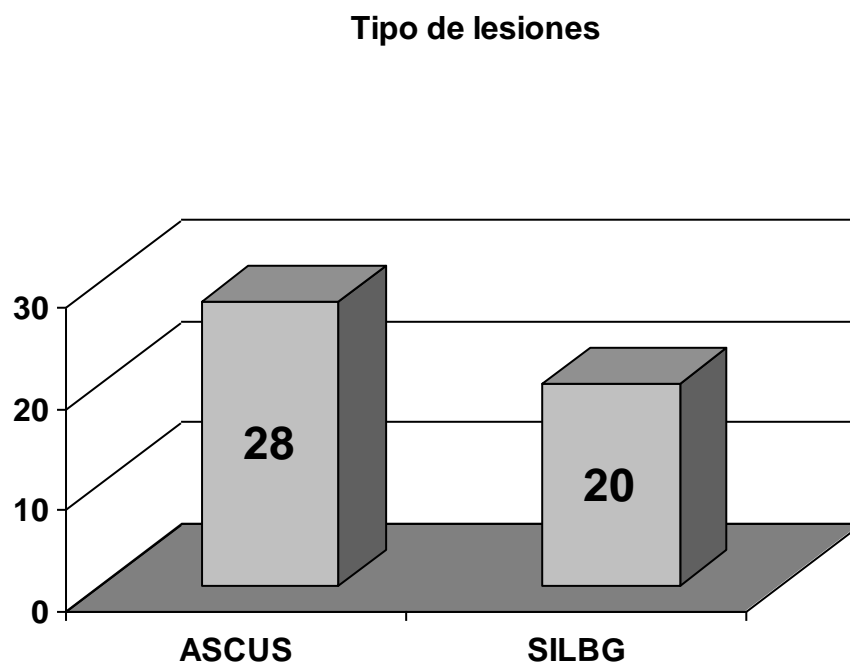
(n:48)

Trabajo de Especialización

En cuanto al estado civil de las adolescentes sometidas al estudio, el 98% de las pacientes eran solteras.

El 58% de las lesiones fueron de bajo grado.

GRAFICO N° 3 : TIPO DE LESIONES



Fuente: Elaboración propia. (n:48)

Trabajo de Especialización

En la siguiente tabla se puede apreciar que las anomalías de células escamosas se presentaron con mayor frecuencia en adolescentes iniciaron sus relaciones sexuales entre los 16 y 17 años (46%).

TABLA Nº 2

Anormalidades de células escamosas según el inicio de relaciones sexuales.

Edades	Frecuencia	Porcentaje
12 - 13	1	2%
14 - 15	19	40%
16 - 17	22	46%
18 - 19	6	13%
Total	48	100%

Fuente: Elaboración propia. (n:48)

6.- DISCUSION Y COMENTARIOS

En cuanto a la edad de las pacientes estudiadas las mismas comprenden entre 14 y 19 años; con una media de 17,3 años, la moda fue de 19 años y la mediana estuvo en 18 años. El grupo más frecuente resultó el de 18 y 19 años lo que representa a la adolescencia tardía, haciendo la salvedad que hubo una paciente de 14 años perteneciente a la adolescencia temprana. Brizuela A., reportó en su estudio que la menor de las adolescentes tenía 12 años; por su parte Ruoti y Col. reporta 17,6 años de edad.

En la tabla 1 se refleja la edad de inicio de relaciones sexuales, siendo las edades mas frecuentes 15 y 17 años, en este trabajo la edad de inicio de relaciones sexuales se situó todavía con mayor frecuencia en la franja de la adolescencia tardía visto que otros trabajos reportan la mayor frecuencia en la adolescencia temprana, no obstante reportamos 6 pacientes de la adolescencia temprana. Ramos T. halló un inicio precoz con respecto a las relaciones sexuales en el grupo etario de 15-17 años y; Allende E. inicio de las relaciones sexuales estuvo comprendido entre los 15 a 19 años.

Trabajo de Especialización

Las anormalidades presentes fueron ASCUS (58 %) y L – SIL (42 %). No se presentaron casos de H – SIL ni de carcinoma in situ.

Las anormalidades de células escamosas se presentaron con mayor frecuencia en pacientes que iniciaron sus relaciones sexuales en la franja de 14 a 17 años.

El porcentaje de colposcopías anormales es mayor (48%) que el de normales (10%), pero también se comprueba el alto porcentaje de colposcopías no realizadas. Las Colposcopias no realizadas fueron se presentaron mayormente en pacientes embarazadas por la falta de retorno para su seguimiento.

7.- CONCLUSION

- La prevalencia de citologías anormales en adolescentes fue del 11%.
- La prevalencia del diagnóstico citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS) en pacientes adolescentes fue del 58%.
- La prevalencia del diagnóstico citológico de lesión escamosa intraepitelial en pacientes adolescentes fue del 42%.
- La realización del estudio de cuello en edades tempranas y posteriores al inicio de las relaciones sexuales juega un papel importante en la detección de estas anormalidades y su seguimiento para llegar a un tratamiento adecuado que en esta etapa de la vida llevaría a una curación definitiva.

7.1.- RECOMENDACIÓN

- Ante la presencia de anormalidades de células escamosas establecer un sistema de seguimiento más cercano para evitar la pérdida de la paciente.
- Confeccionar una historia clínica mas completa del servicio de patología cervical

8.- BIBLIOGRAFIA

- 1) Peláez Mendoza J. Adolescencia y juventud. Desafíos actuales. 2003
- 2) Parkin DM, Bray F, Chapter 2. The burden of HPV-related cancers. 2005
- 3) Bosch FX, Cuzik J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A, Franco EL, Wright TC. Vacunas VPH y cribado en la prevención del cáncer de cuello uterino. Revista Oficial de la Sociedad Internacional de vacunología. Revista Oficial de la Sociedad Japonesa de Vacunología. Vaccine 2006.
- 4) HERBST AL. The Bethesda System for cervical/vaginal cytologie diagnosis. Obstet Gynecol 1.990.
- 5) Documento de Consenso. La Infección por Papilomavirus. S.E.G.O. 2002
- 6) Acosta A y Col. Ginecología y Obstetricia. 2004.
- 7) A. Fernández – López Marín. Citopatología ginecológica y mamaria. 1983
- 8) American cancer society: cancer facts and figures Atlanta, American Cancer-Society 1995.
- 9) Cabezas Cruz E. Conducta a seguir ante la NIC. Rev Cubana Obstet Ginecol 1998
- 10) Cabezas E. Edad al inicio de las relaciones sexuales y carcinoma del cuello uterino. Rev Cubana Obstet Ginecol 1985.
- 11) Cervical Cytology – Council Con Scientific Affairs JAMA, Septiembre 22/22, 1989 – Vol. 262 No. 12
- 12) González – Merlo- Ginecología- 5ª edición – 1988
- 13) Herber A, Turenull LS. Terminology in cervica citology. Curren. Diagnostic. Patolhogi 2006; 12:89-97
- 14) Ibarra Herminio, Ginecología Avances diagnósticos y terapéuticos. Ed. 2005.
- 15) Winer RL, Lee SK, Hughes JP, el al. Genital human papillomavirus infection, incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003.

Trabajo de Especialización

- 16) Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública v.24 n.3 Lima jul./set 2007. Pág. 16. Disponible online en : http://encolombia.com/go_lesiones_e2.htm
- 17) Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCV Acta Científica Estudiantil 2006, 125
- 18) De Palo, G. Colposcopia y patología del tracto genital inferior. Editorial Médica Panamericana. Bs.As. 1992. 435 págs.
- 19) Ruoti, A y cols.. Obstetricia y Perinatología. 2da. Edición ampliada y modificada. Editorial EFACIM-EDUNA. Asunción. 2000. 1407 págs.
- 20) Mendevil M, Mohar A, Sùchel, Ibarra Del Rio M, Ramires J.L, Factores De Riesgos Asociados A Cancèr Cervico Uterino. Un Estudio De Casos Y Controles. Rev. Inst. Nac. Cancerol Mex. 1999 45;209-216
- 21) Britez De Jimenez O, Llamosas F, Gonzales Romero Z, Perfil Epidemiològico, Colposcòpico, Citològico, Histopatològico Del Papiloma Virus Humano (H.P.V.) Cervical En El Servicio De Ginecologia Del Hospital De Clinicas. En: Anales Del Vii Congreso Paraguayo De Ginecologia Y Obstetricia- Iii Congreso Paraguayo De Perinatologia 25 Al 28 De Mayo De 1992. Asunciòn Paraguay P.63-38
- 22) Espinola P., Gonzales Romero Z, Calabrese E, L.I.E. De Alto Grado De Cervix Uterino. En; Resumen De Temas Libres Iii Congreso Latino Americano De Patología Del Tracto Genital Inferior Y Colposcopia. Ii Congreso Paraguayo De Patologia Del Tracto Genital Inferior Y Colposcopia. Setiembre 7 Al 11 De 1998. Asunciòn-Paraguay P.172
- 23) Ibarra H, Echeverría M. Lesiones Premalignas de Alto Grado del Cuello Uterino en el Centro Materno Infantil Hospital de Clínicas (1998 Al 2003) En: Monografías de Ginecología y Obstetricia. Efacim. Asunción Paraguay, 2009
- 24) Ramos T, “Prevalencia de Lesiones Preneoplásicas de cuello Uterino”, Hospital Materno Infantil Reina Sofía, Curso de Post Grado del Tracto Genital Inferior. Asunción, Paraguay, 2009
- 25) Pérez MB, “Prevalencia de ASCUS”, Hospital Materno Infantil Reina Sofía, Curso de Post Grado del Tracto Genital Inferior. Asunción, Paraguay, 2009

Trabajo de Especialización

- 26) Lezcano A. Prevalencia de ASCUS. Hospital Materno Infantil Reina Sofía, Monografía. Asunción, Paraguay, 2009
- 27) Ruoti M, Soilan A, Epidemiología de las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino. Revista Ginecología y Obstetricia, Publicación Oficial de la Sociedad Paraguaya de Ginecología y Obstetricia. Noviembre 2003, Asunción Paraguay
- 28) Brizuela A., Prevalencia y Características de la Condilomatosis Genital durante el embarazo. Monografía, 2007 Asunción Paraguay