

# CORRELACIÓN ENTRE LA CITOLOGÍA ANORMAL DE CÉRVIX Y LA PRESENCIA DE VPH-ADN DE ALTO RIESGO. PACIENTES ATENDIDAS EN EL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA DE CUELLO DEL HOSPITAL MATERNIDAD NUESTRA SEÑORA DE LA ALTAGRACIA.

<sup>1</sup>Gustavo A. Meyreles Chalhub, <sup>2</sup>Juan L. Guillen Hernandez, <sup>3</sup>Miguelina Michel Tactuk, <sup>4</sup>Yoxel Serrano Ramos, <sup>5</sup>Dr. Luis B. Rojas Grullón, <sup>6</sup>Virginia M. Jimenez de la Rosa.

## Resumen

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo y transversal, el escenario geográfico del estudio fue el área de patología de cuello perteneciente al departamento de ginecología oncológica, del Hospital Maternidad Nuestra Señora de La Altagracia ubicada en la parte sur de Santo Domingo Distrito Nacional.

Este estudio se realizó con la finalidad de correlacionar la citología anormal cervicouterina y el VPH-ADN de alto riesgo, mediante la prueba de Captura Híbrida II®, en el periodo de diciembre 2009-abril 2010.

El estudio estuvo dirigido a la población de mujeres que demandaron el servicio del departamento, fueron seleccionadas 100 usuarias con reportes de citología anormal diagnosticada por Papanicolaou (ASCUS, HPV, NIC I, NIC II, NIC III y CIS), que cumplían con todos los criterios. Se les solicitó completar un formulario de datos personales, Antecedentes clínico-patológicos y firmar consentimiento informado. Se procedió a la toma de muestra endocervical con fines de realizar la captura híbrida II® de VPH-DNA de alto riesgo. Del total de 100 usuarias, treinta y una de estas resultaron positivas para la presencia de VPH-ADN alto riesgo como causante de la alteración citológica reportada en su Papanicolaou, las sesenta y nueve restantes resultaron negativas para dicha prueba. En cuanto a la edad de las usuarias, la mayor incidencia fue de veinte a 24 años, más de la mitad de las positivas para la prueba estaban en edad reproductiva. Las que tuvieron su primer coito antes de los 20 años de edad resultaron positivas correspondiendo a 25 casos en los que se detectó la presencia de serotipos de alto riesgo. Se reportaron 5 casos de usuarias con Antecedentes de Infección de Transmisión Sexual, de estas sólo las que presentaron sífilis o HIV resultaron positivas para la prueba. La tasa de detección de citologías anormales no concluyentes (ASCUS) mediante el Papanicolaou fue de un 31 por ciento, mientras que lo establecido por criterios estandarizados es de un tres a un cinco por ciento.

**Palabras Claves:** VPH-ADN, Captura Híbrida II, Neoplasia Intraepitelial Cervical, Carcinoma In Situ, Papanicolaou.

## Abstract

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo y transversal, el escenario geográfico del estudio fue el área de patología de cuello perteneciente al departamento de ginecología oncológica, del Hospital Maternidad Nuestra Señora de La Altagracia ubicada en la parte sur de Santo Domingo Distrito Nacional. A prospective, descriptive and transversal study was performed in the area of cervical pathology at the department of gynecological-oncology of the Hospital Maternidad Nuestra Señora de La Altagracia, located in the southern part of Santo Domingo, National District.

Este estudio se realizó con la finalidad de correlacionar la citología anormal cervicouterina y el VPH-ADN de alto riesgo, mediante la prueba de Captura Híbrida II. En el periodo de diciembre 2009-abril 2010. This study was conducted with the intent to correlate abnormal cervical cytology with high risk HPV-DNA, using the Hybrid Capture II® test, between December 2009 and April 2010.

A sample size of 100 female patients, who met all the required criteria, was obtained from a reported abnormal cytology diagnosed by a routine Pap smear (ASCUS, HPV, CIN I, CIN II, CIN III and CIS) after the patients had obtained health services at Hospital Maternidad Nuestra Señora de La Altagracia. The patients were requested to complete a voluntary questionnaire that asked personal data and clinical-pathological data as well as a signed informed consent sheet for the study. El estudio fue dirigido a la población de mujeres que demandaron el servicio del departamento, fueron seleccionadas 100 usuarias con reportes de citología anormal diagnosticada por un Papanicolaou de rutina (ASCUS, HPV, NIC I, NIC II, NIC III y CIS), que cumplían con todos los criterios establecidos, fueron debidamente informadas y les solicito completar un formulario de datos personales, Antecedentes clínico-patológicos y firmar consentimiento informado. Endocervical sampling was taken with the purpose of capturing the hybrids of high risk HPV subtypes. Del total de 100 usuarias, treinta y una de estas resultaron positivas para la presencia de VPH-ADN alto riesgo como causante de la alteración citológica reportada en su Papanicolaou, las sesenta y nueve restantes resultaron negativas para dicha prueba. Out of 100 patients, 31 reported positive for the presence of high risk HPV-DNA as the cause of

1 Médico General, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), República Dominicana.

2 Médico General, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), República Dominicana.

3 Médico General, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), República Dominicana.

4 Médico General, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), República Dominicana.

5 Ginecologo- Obstetra y Oncologo, Jefe de Servicio Oncología Hosp. Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia, Director Clinica Abreu y Centro Médico Diagnóstico, CMD., Profesor Facultad Ciencia de la Salud, Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU), República Dominicana. (UNPHU). Rep. Dom.

6 Ginecologa - Oncologa, Hosp. Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia. Rep. Dom.

the abnormal cytology on their Pap smear, the remaining 69 patients reported negative results for this test. According to the age of these patients, the highest incidence was the group of twenty to 24 years old. More than half of the patients with a positive result were at a reproductive age. Those who had their first intercourse before the age of 20 reported positive high risk HPV-DNA test in 25 of the cases. Se reportaron 5 casos de usuarias con Antecedentes de Infección de Transmisión Sexual, de estas sólo las que presentaron sífilis o HIV resultaron positivas para la prueba. The study reported five cases of patients with history of sexually transmitted disease, of these cases only those who had a positive history for syphilis or HIV, were also positive for the test. La tasa de detección de citologías anormales no concluyentes (ASCUS) mediante el Papanicolaou fue de un 31 por ciento, mientras que lo establecido por

critérios estandarizados es de un tres a un cinco por ciento. The detection rate of Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS) by Pap smear was 31 percent, unlike the international established standardized criteria of three to five percent.

Palabras Claves: VPH-ADN, Captura Híbrida II, Neoplasia Intraepitelial, Carcinoma In Situ, Papanicolaou. Keywords: HPV-DNA, Hybrid Capture II, Cervical Intraepithelial Neoplasia, carcinoma in situ, Pap smear.

### Introducción

El Virus del Papiloma Humano es un grupo de virus, que posee numerosos serotipos, de los que se han identificado más de doscientos; de éstos una gran parte son transmitidos sexualmente e infectan el aparato genital masculino y femenino. La infección por el Virus del Papiloma Humano es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial.<sup>12</sup> Alrededor del uno por ciento de la población sexualmente activa tiene verrugas genitales y aproximadamente en un sesenta por ciento de esta población se detectan anticuerpos contra algún serotipo de VPH,1 indicando que en algún momento de su vida, estuvo en contacto con el virus.<sup>10</sup>

Desde principios del siglo veinte, se dieron a conocer diversas terminologías en torno al cáncer de cérvix, como el carcinoma temprano y el cáncer incipiente. Ya para el año 1928, George Papanicolaou descubrió células tumorales en frotis que provenían del cérvix.

El cáncer de cuello del útero o cáncer de cérvix es consecuencia de la infección persistente por el Virus del Papiloma Humano,1 considerándose una de las patologías oncológicas de mayor incidencia entre la población femenina. Es el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial, a excepción de los países en vía de desarrollo, donde esta patología ocupa el primer lugar de todos los cánceres ginecológicos y donde es la principal causa de muerte de origen oncológico entre mujeres de bajo nivel socioeconómico;<sup>8</sup> la República Dominicana no es la excepción. Para el año 2008, la Organización Panamericana de la Salud reportó que anualmente mueren 33,000 mujeres debido a cáncer de cérvix en Latinoamérica y el Caribe y que de continuar esta tendencia, se podría duplicar la incidencia para el año 2030.

En el año 2008 en Estados Unidos, se diagnosticaron unos 11,170 nuevos casos de cáncer de cérvix.<sup>32</sup> En mujeres hispanas

dicha incidencia es el doble que en mujeres caucásicas. Del mismo modo al referirnos a mujeres afroamericanas, el cáncer de cérvix tiene una incidencia que supera en un treinta por ciento a la incidencia en mujeres caucásicas.<sup>36</sup>

El desarrollo de técnicas moleculares simples, como la PCR2 y HC-III, que permiten su utilización clínica ha planteado la posibilidad de emplearlas para mejorar la detección de la neoplasia cervical intraepitelial grado 2 y grado 3 y de los carcinomas cervicales.<sup>64</sup> La exactitud de ambas técnicas es semejante.

En el estudio ALTS la PCR con primer PGMY09/11 obtuvo una sensibilidad y especificidad clínica menor que las obtenidas con HC-II.<sup>66</sup> Actualmente la República Dominicana no cuenta con estudios científicos sobre la captura de híbrido como método de determinación del Virus del Papiloma Humano en la población femenina.

La prevalencia global del VPH es muy variable y está íntimamente relacionada con el comportamiento sexual tanto de la mujer como del hombre. Las cifras hay que analizarlas con mucha precaución, porque así como hablamos de que es un virus contagioso, también hay que decir que la infección que se produce, en la mayoría de casos es asintomática y autolimitada; 12 lo que quiere decir que la mayor parte de contagios pasarán inadvertidos para médicos y pacientes.

Recientemente, la IARC4 ha concluido que hay suficiente evidencia de que el test del ADN5 de VPH puede reducir la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello y que es al menos tan efectivo como la citología.<sup>65</sup> Una revisión de quince series, publicadas entre el año 2000 y el año 2006, que estudiaron la citología y la determinación de ADN-VPH de alto riesgo, evidenció que la sensibilidad de la citología es sustancialmente menor que la del VPH.<sup>64</sup>

Esta investigación tiene como fin, determinar la correlación existente entre portadoras del Virus del Papiloma Humano (serotipos de alto riesgo) y la citología anormal del cérvix. Fue realizada en el Hospital Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia, durante los meses de diciembre 2009-abril 2010, en el Departamento de Patología de Cuello, en las pacientes que asistieron al mismo durante dicho periodo.

### Material y Método

#### II.1. Tipo de estudio

Se trató de un estudio descriptivo y transversal que comprendió la recolección de información prospectiva mediante la entrevista, toma de muestra de citología de cérvix y análisis de la muestra por parte de un laboratorio de patología externo a la institución, en las pacientes que fueron atendidas en el Departamento de Patología de Cuello.

#### II. 2. Área de estudio

El escenario geográfico del presente estudio fue el Departamento de Patología de Cuello del Hospital Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia. El cual se encuentra limitado al Norte, por la avenida México; al Sur, por la avenida Pedro Henríquez Ureña; al Oeste, por la calle Benito Juárez; y al Este, por la calle Félix María del Monte. (Ver mapa cartográfico de la zona y foto aérea de la maternidad, Anexos XIII.5 y XIII.6,

2 PCR: del inglés Polymerase Chain Reaction.

3 HC: del inglés Hybrid Capture

4 IARC: del inglés *International Agency for Research on Cancer*

5 ADN: ácido desoxirribonucleico.

1 VPH: Virus del Papiloma Humano.

respectivamente).

### II.3. Población y muestra

El estudio estuvo dirigido a la población de mujeres que demandó atención en el Departamento de Patología de Cuello del Hospital Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia; Santo Domingo, República Dominicana.

La bandeja de captura de híbrido II viene equipada con cien kits, por lo tanto la muestra estuvo representada por cien mujeres que en su prueba de Papanicolaou previa se obtuvieron resultados anormales, durante el periodo comprendido entre diciembre 2009 – abril 2010.

### II.4. Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Haber demandado atención al Departamento de Patología de Cuello del Hospital Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia y que desearan participar en el estudio.

Haber cumplido la mayoría de edad o en el caso de menores de edad, su madre o tutor legal debió haber leído, comprendido y firmado el formulario de consentimiento informado. En caso de que la paciente estuviese casada o tuviese familia propia fue considerada como mayor de edad.

Que la última prueba de Papanicolaou haya reportado algún tipo de alteración citológica.

Pacientes que previamente haya sido diagnosticada con algún tipo de anomalía cervical y que hasta ese momento no hayan recibido tratamiento.

Los criterios de exclusión fueron:

Pacientes que no desearon participar en el estudio.

Pacientes menores de edad que no estuviesen acompañadas de su madre o tutor que autorizara el estudio.

Pacientes cuyo último Papanicolaou presentó resultados sin alteración citológica.

Pacientes embarazadas.

Pacientes que tomaron duchas vaginales 48 horas o menos, antes de realizar el estudio.

Pacientes que tuvieron relaciones sexuales (coito) 48 horas antes de la prueba.

Pacientes que usaron tampones, espuma espermicida, gelatinas, u otras cremas o medicamentos vaginales 48 horas previas a la prueba.

Pacientes que fueron diagnosticadas con anomalía cervical y que recibieron algún tipo de tratamiento.

### II.5. Instrumento de recolección de la información

La recolección de los datos se hizo a través de un cuestionario elaborado por los sustentantes con la supervisión de los asesores. Fue elaborado en formato 8½ por 11.

Este cuestionario incluye preguntas abiertas y cerradas que contestan los objetivos de este estudio, además de los datos sociodemográficos (edad, procedencia, escolaridad, ocupación, raza); información referente a los Antecedentes gineco-obstétricos, Antecedentes histopatológicos, Antecedentes personales y al reporte del estudio de captura híbrida.

Sobre los Antecedentes gineco-obstétricos se buscó saber sobre la edad a la cual inició sus relaciones sexuales, frecuencia con la cual las practicaba, número de parejas y método de anticoncepción empleado. Además se cuestionó sobre el

número de gestas, abortos, partos y cesáreas que tuvo, cuando aplicó en cada caso.

En cuanto a los Antecedentes histopatológicos se buscó determinar la frecuencia con la cual la paciente se realizaba la prueba de Papanicolaou y los hallazgos anormales que fueron encontrados hasta el momento.

### II.6. Procedimiento

La selección de los pacientes se realizó en la consulta de patología de cuello en un periodo de seis semanas. Fueron elegidas aquellas pacientes que fueron referidas a este departamento por presentar un resultado de Papanicolaou anormal, que estuvieron dispuestas a someterse al estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

En el área de consulta se le explicó a la paciente los beneficios que conllevan la realización de la prueba de captura híbrida, así como el procedimiento por el cual fue tomada la muestra. A continuación se le realizó la entrevista y se obtuvo la firma del formulario de consentimiento.

Luego se trasladó a la paciente al área de procedimientos donde se le entregó una bata quirúrgica desechable, se le pidió que se desvistiera y que se colocara en la camilla en posición de litotomía. Previa asepsia y antisepsia se procedió a colocar el espéculo y al visualizar el cérvix se introdujo el cytobrush en el canal endocervical. El cytobrush se rotó tres veces en sentido contrario a las manecillas del reloj y luego se introdujo la muestra en el frasco con el preservante debidamente identificado con los datos de la paciente.

Posterior a la toma de la muestra la paciente fue conducida al área de espera donde permaneció en observación por diez minutos y se le informó que los resultados le serían entregados en un periodo no mayor de diez días laborables, fecha para la cual iba a ser citada nuevamente al departamento de patología de cuello.

Las muestras recolectadas fueron enviadas cada diez días al Laboratorio de Patología Contreras Robledo en la ciudad de Santiago, República Dominicana, vía la compañía de transporte Metro Tours, donde fueron procesadas por el método de Captura Híbrida II. (Ver IV.1.7.2). Los resultados nos fueron enviados por la misma vía y se entregaron a las pacientes en la cita acordada previamente en el departamento.

### II.7. Tabulación y análisis

Los datos obtenidos fueron sometidos a revisión y procesamiento, para lo cual se utilizó el programa Microsoft Excel. Para el análisis de algunas variables, cuyas características permitieron comparaciones, se utilizó la prueba del chi-cuadrado (X<sup>2</sup>), fue considerada de significación estadística una  $p < 0.05$ .

### II.8. Aspectos éticos

A todas las pacientes se les suministró un formulario de consentimiento informado, que debió ser debidamente llenado por cada paciente, o por un tutor legal, en caso que fuese requerido.

### Discusión

El diagnóstico de infección cervical por VPH se realiza generalmente por estudios clínicos, citológicos e histopatológicos 67 y en República Dominicana, como en otros países en vía de desarrollo, no se emplean de forma rutinaria

las técnicas modernas de biología molecular que garantizan la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de infección por VPH, además de permitir la instauración de decisiones terapéuticas más precisas.

La mayor frecuencia de alteraciones citológicas estuvo entre las usuarias de treinta a 34 años de edad (24%), coincidiendo con un estudio realizado en el año 1999 en nuestro país,<sup>38</sup> donde se demostró que el grupo etéreo más afectado fue el de 26 a 35 años (47.46%).

La infección persistente con ciertos serotipos de VPH de alto riesgo juega un rol esencial en la carcinogénesis del cáncer cervicouterino. En este estudio encontramos una incidencia de VPH-ADN de alto riesgo de un 31 por ciento, con lo que ponemos en evidencia la alta tasa de infección por VPH serotipos de alto riesgo que existe en nuestro país; aproximándose dichos resultados a los obtenidos en estudios internacionales 68, 69, 70 de similar población de estudio. Partiendo del hecho, de que en este estudio sólo se detectaron las muestras con VPH-ADN de alto riesgo, podemos afirmar que la tasa de infección por VPH en República Dominicana es sumamente alta; ya que existe la posibilidad de reacción cruzada con serotipos de bajo riesgo en las muestras que son estudiadas por captura híbrida de segunda generación (CH-II) lo que puede llevar a un mayor número de VPH-ADN alto riesgo falsos negativos.

La mayor incidencia de VPH-ADN de alto riesgo estuvo entre las usuarias que tuvieron su primera relación sexual antes de los 20 años de edad (25%) y las que tuvieron tres o más parejas sexuales (30%), lo que coincide con lo descrito en la literatura médica de que las infecciones por VPH son más frecuentes entre mujeres promiscuas y que inician su actividad sexual a temprana edad.<sup>27, 28</sup>

La CH-II es un método sensible y específico en la detección de infección por VPH en pacientes infectadas por el VIH. La combinación de citología cervical y captura híbrida en el cribado de la neoplasia cervical puede ayudar a reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino en las pacientes con infección por VIH;<sup>71</sup> por lo que es preciso prestar especial atención a los casos de las usuarias VIH seropositivas, pues el total de los casos resultó ser positivo para VPH-ADN de alto riesgo y la mitad tenía CIS diagnosticado mediante estudios citológicos; lo que concuerda con lo establecido de que en las pacientes inmunodeprimidas, coinfectadas con VPH, la progresión hacia otros estadios avanzados de la enfermedad se hace de una forma más rápida.<sup>12,27,30</sup> De igual forma concordamos con que, una mujer con Antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual, tienen predisposición a adquirir infección por VPH, pues se presentó un caso con Antecedentes de sífilis y resultó ser positiva para VPH-ADN de alto riesgo.<sup>30</sup>

El tabaquismo es un factor de riesgo que asociado a VPH juega un papel importante en el desarrollo de la neoplasia cervical.<sup>23</sup> En nuestro estudio sólo seis de las usuarias positivas para VPH-ADN de alto riesgo tenían Antecedentes de tabaquismo, lo que fue superado por las pacientes que consumían de manera habitual café, alcohol y las que negaron todo tipo de hábitos tóxicos; resultados similares a éstos reportó en el año 2007 un estudio realizado en República Dominicana;<sup>54</sup> esta discrepancia con lo descrito en la literatura médica podría explicarse con el hecho de que en nuestro medio el consumo de alcohol es mucho más frecuente que el tabaquismo en la población femenina, a diferencia de los países desarrollados, donde este hábito es mucho más frecuente.

Se ha descrito que las mujeres de raza negra tienen mayor incidencia de cáncer cervical al ser comparadas con la raza blanca.<sup>36</sup> Debido a que en nuestro país no existe una raza pura clasificamos las usuarias según el color de piel, resultando que el total de usuarias VPH-ADN alto riesgo positivas eran negras; de forma tal que es imposible que nuestros resultados sean comparables con estudios similares al nuestro.


Entre los métodos anticonceptivos utilizados por las usuarias el uso de ACO resultó ser el que se correlacionara con mayor frecuencia de VPH-ADN alto riesgo (13%) concordando con lo descrito en estudios con una casuística similar a la nuestra.<sup>69, 70</sup>

De todos los casos que resultaron ser positivos para VPH-ADN de alto riesgo, el 10 por ciento tiene NIC1 y un 8 por ciento tiene VPH como diagnóstico por Papanicolaou; éstos resultados son preocupantes pues si partimos del hecho de que la mayoría de las pacientes que asisten al Departamento de Patología de Cuello del Hospital Maternidad Nuestra Señora de La Altigracia llegan con un diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado (87 casos) y de éstos el 25% resulta ser positivo para VPH-ADN de alto riesgo, habrá un gran número de pacientes que terminará desarrollando una neoplasia cervical pues las infecciones por los serotipos de alto riesgo del VPH son las que persisten y evolucionan hacia un estadio más avanzado de la enfermedad.<sup>3</sup>

Los resultados de este estudio demuestran nuevamente que el VPH es un factor necesario pero no suficiente en la carcinogénesis del cáncer de cérvix, por lo que se puede afirmar que el coito a temprana edad, las múltiples parejas sexuales, el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales, la inmunosupresión y el nivel socio-económico bajo, tienen una importancia vital en la infección por VPH.

#### Bibliografía

1. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. «Prevalencia de la infección a VPH entre mujeres de EE. UU.». Revista de la Asociación Médica Estadounidense (JAMA) 2007; 297 (8): 813-9.
2. Berek JS, Neville HF. Ginecología oncológica practica, 4ª ed, México D.F. (México): Mc- Graw Hill Interamericana editores, S.A; 2006: 27 – 30, 58, 59, 81, 82, 185, 186, 270-304.
3. Kim J, Goldie S. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. N Eng J Med 2008; 359(8):821-832.
4. Manon S, Marc B, Fiebo K et al; Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topic imiquimod. NEJM 2008; 358 (14): 145-6.
5. Roa JC, Martínez R, Montenegro S, Roa I, Capurro I, et al. Inestabilidad microsatelital en lesiones preneoplásicas y neoplásicas del cuello uterino. Correlación con el genotipo del virus papiloma humano. Rev Méd Chile 2007; 135: 37-44.
6. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, et al. Human papillomavirus and papanicolaou tests to screen for cervical cancer. N Engl J Med 2007; 357:1589-1597.
7. Mayrand MH, Duarte E, Rodrigues I, Walter SD, Hanley J, et al. Human Papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. N Engl J Med 2007; 357:1579-1588.
8. Jiménez-Valencio Y, Reyes-Pérez M. Correlación entre



---

lesión intraepitelial cérvico uterina y presencia del HPV-ADN de alto riesgo en la clínica de patología de cuello del Hospital Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia. [Tesis de postgrado Ginecología-obstetricia]. Santo Domingo (Rep Dom): Universidad Autónoma de Santo Domingo; 2007.

9. Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG. Pautas de la Sociedad Americana del Cáncer para el virus del papiloma humano (VPH) el uso de vacunas para prevenir el cáncer cervical y sus precursores. CA Cancer J Clin; 2007; 57 (1) :7-28.