



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS Y TECNOLOGICAS
VALENCIA



INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN CUELLO UTERINO.
Y EVOLUCIÓN HACIA LA MALIGNIDAD

TUTOR CLÍNICO:

Tino, Carmelina

TUTOR METODOLÓGICO:

Libreros, Liliana

AUTORES:

Guillen, Estefania

Herrera, Rut

Ladera, Danitzi



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS Y TECNOLOGICAS
DIRECCION DE ESCUELA
COMITÉ DE INVESTIGACION Y PRODUCCION INTELECTUAL



CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Quienes suscribimos, Prof. Lisbeth Loaiza, Directora de Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas; y Prof. Maira Carrizales, Coordinadora del Comité de Investigación y Producción Intelectual de la Escuela, hacemos constar que una vez obtenidas las evaluaciones del tutor, jurado evaluador del trabajo en presentación escrita y jurado de la presentación oral del trabajo final de grado titulado “INFECCIÓN DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN CUELLO UTERINO. Y SU EVOLUCIÓN HACIA LA MALIGNIDAD”, cuyos autores son los bachilleres: **Guillen M. Estefania J. C.I: 20.334.938, Herrera N. Rut del V. C.I: 20.785422, Ladera C. Danitzi Y. C.I: 15.949899**, presentado como requisito para obtener el título de Técnico Superior Universitario en **Citotecnología**, el mismo se considera **APROBADO**.

En Valencia a los a los Treinta y un días del mes de mayo del año dos mil doce.

Prof. Lisbeth Loaiza
**Directora de Escuela de Ciencias
Biomédicas y Tecnológicas.**

Prof. Maira Carrizales
**Coordinadora de Investigación y
Producción Intelectual**



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMEDICAS Y TECNOLOGICAS
VALENCIA



INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN CUELLO UTERINO.
Y EVOLUCIÓN HACIA LA MALIGNIDAD

Tutor Clínico:
Tino, Carmelina
Tutor Metodológico
Libreros, Liliana

Autores:
Guillen, Estefanía.
Herrera, Rut.
Ladera, Danitzi

:

RESUMEN

El virus de Papiloma humano constituye una de las enfermedades de transmisión sexual principales en el mundo, su incidencia esta hasta en un 60% de la población activa. Es una infección en la mayoría de las ocasiones asintomático, puede llegar a ocasionar lesiones de bajo grado (NIC I) o displasia leve en las células superficiales en el epitelio del cuello uterino, en un huésped con inmunosupresión o factores de riesgo, el virus puede ocasionar una mutación en el epitelio ocasionando la evolución de células atípicas en el mismo, pudiendo causar una displasia grave (NIC III) que puede desarrollar Carcinoma in situ en tan solo doce meses. El objetivo de la investigación es la descripción de los cambios histológicos y citológicos en cuello uterino que produce el virus de papiloma humano y el desarrollo de las lesiones debido a una infección prolongada, en un estudio de revisión bibliográfica (monografía). El buen diagnostico de citología es importante para el tratamiento adecuado a la paciente y así evitar la incidencia de cáncer de cuello uterino debido a que es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel nacional e internacional.

Palabras claves: VIRUS, CARCINOMA, LESION, INFECCION, VPH.



UNIVERSITY OF CARABOBO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
SCHOOL BIOMEDICAL SCIENCES AND TECHNOLOGY
VALENCIA



PAPILLOMA VIRUS INFECTION HUMAN CERVIX.
AND EVOLUTION TOWARDS MALIGNANCY

Tutor Clínico:
Tino, Carmelina
Tutor Metodológico
Libreros, Liliana

Autores:
Guillen, Estefanía
Herrera, Rut
Ladera, Danitzi

ABSTRACT

The human papilloma virus is one of the major sexually transmitted diseases in the world, its incidence is up to 60% of the workforce. It is an infection most often asymptomatic, can potentially cause low-grade lesions (CIN I) or mild dysplasia in the surface cells in the epithelium of the cervix, in a host with immunosuppression or risk factors, the virus can cause a mutation in the epithelium causing the evolution of atypical cells in it, can cause severe dysplasia (CIN III) that may develop carcinoma in situ in just twelve months. The objective of this research is the description of histological and cytological changes in the cervix that produces the human papilloma virus and development of lesions due to prolonged infection in a bibliographic review (monograph). The proper diagnosis of cytology is important for proper treatment to the patient and prevent the incidence of cervical cancer because it is the second leading cause of cancer death nationally and internationally.

Keywords: VIRUS, CARCINOMA, INJURY, INFECTION, HPV

Introducción

Con respecto a la prevalencia del virus de papiloma humano en nuestro país, los números oficiales son poco fiables ya que para el presente año no existe un dato estadístico de la diseminación del virus, para el año 1996 se reportaron 3.826 casos entre hombre y mujeres, calculándose en 23.242.435 habitantes en Venezuela según las cifras de la Oficina Central de Información y Estadísticas, indica que un 0,016% de la población padeció del virus, al presente año no existe un numero oficial de los infectados por el virus (1). La citología o prueba de Papanicolaou es un método de estudio, de fácil obtención de las muestras y tiene un 86.7% especificidad y un 55.8% de sensibilidad, para un buen diagnostico, y un mejor tratamiento a la paciente (2).

El virus es considerado la forma de vida más simple y pequeña conocida, que necesita un huésped para sobrevivir. Los virus, infecta a bacterias y otros al reino animal, y algunos de ellos están involucrados con la formación de tumores. A estos virus les damos el nombre de oncógenos, ocasionando verrugas, papilomas, leucemias y tumores (3). Un virus oncógenos es capaz de desarrollar una neoplasia maligna (4).

Hay varias dificultades en la identificación de los virus oncogénicos en humanos, debido a que la formación de tumores, y/o neoplasias lo desarrollan solo un pequeño numero de individuos, la infección por estos virus no es la principal causa, adicional a esto deben existir otros factores para la formación de una neoplasia, como una mutación somática, la inmunosupresión, la exposición de otro agente cancerígeno, o la herencia. (5)

La formación de tumores en los seres humanos por virus tiene un proceso lento de incubación, de años o décadas. A pesar de las dificultades en algunos se han demostrado ser oncógenos, como el virus de papiloma (6). Este virus es el eslabón principal en la formación de lesiones pre malignas y malignas en cuello uterino, asociado con la promiscuidad, por ser una infección de transmisión sexual, aumentando el padecimiento de dicha enfermedad (7).

La relación de virus de papiloma humano respecto a los cáncer epidermoide es muy importante debido a que se ha encontrado su cepa en la mayoría de las lesiones, los datos

estadísticos indicaron un alto número de infectados por el virus, el carcinoma epidermoide en cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, la descripción de los cambios histológicos y citológicos en cuello uterino que produce el virus de papiloma humano y el desarrollo de las lesiones debido a una infección prolongada, el buen diagnóstico de citología es importante para el tratamiento adecuado.

El virus de papiloma humano (VPH) como agente oncogénico:

El VPH es del género Papillomavirus que en conjunto con el género Polyomavirus constituyen la familia Papovaviridae, son virus de ADN su genoma es circular, y consta de 8000 pares de bases incluidos en su capsida. El genoma viral consta de tres regiones: región reguladora, región genética y región tardía. La agencia internacional para la investigación del cáncer concluyó que 14 tipos se vinculan con mayor riesgo de presentar alteraciones epiteliales importantes. Los tipos de alto riesgo son: 16, 18, 45, 31, 52, 33, 58, 35, 59, 51, 56, 39, 73, 82. Y de esto se han encontrado los tipos 16 y 18 en el 50% y 20% de las lesiones malignas en cérvix (8,9).

El virus de papiloma humano constituye unas de las infecciones de transmisión sexual principales en el mundo, su incidencia puede estar hasta en un 60% de la población sexualmente activa. Dentro de los factores de riesgo para desarrollar una lesión de alto grado, o una lesión importante tenemos, el inicio temprano de las relaciones sexuales (antes de los 18), la multiparidad, la promiscuidad, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, anticonceptivos orales (cuando se usan por cinco años o más), anteriores infecciones por otros microorganismos como la Chlamidia trachomatis, deficiencias nutricionales, y bajos niveles de antioxidantes (10,11).

Los virus de papiloma son específicos es decir atacan una especie animal específico y un área anatómica específica, el VPH no se ha logrado cultivar en otros animales debido a esta característica (9). El epitelio más susceptible para el desarrollo o infección del virus es un epitelio que este constantemente en cambio, como lo es la zona de transformación en el cuello

uterino (11), donde ocurre la metaplasia de epitelio cilíndrico simple a epitelio plano estratificado, el cuello uterino tiene un epitelio plano estratificado no queratinizante en el exocervix y epitelio cilíndrico simple en el endocervix. En histología el epitelio del exocervix contiene una capa de células basales que en su desarrollo a un tejido maduro, madura a parabasal, intermedias hasta superficiales. En la base de la capa basal se ubica el estroma, la maduración de las células va a depender del estrógeno (12,13).

La infección es en muchas ocasiones asintomática, puede llegar a ser persistente o no, el proceso de infección ocurre fundamentalmente, a través de receptores de integrinas presentes en las células basales. En el núcleo de la célula hospedera el virus se replica en una relación 25-50 genomas /células, mediado por la actividad de 4 proteínas multifuncionales: E1/E2, E6 y E7 (6).

Las proteínas E1/E2 participan en la replicación viral, mientras que las proteínas E6 y E7 codifican las oncoproteínas virales, muy importante para la transformación celular (asociados con el cáncer). Producirían alteraciones en el gen p53 y en el gen Rb, respectivamente, provocando la inmortalidad celular y/o la progresión tumoral. A medida que el epitelio madura incrementa el gen viral debido a la multiplicación de las células infectadas obteniendo una mutación causando lesiones de bajo grado, si la infección persiste debido a la inmunosupresión de huésped puede llegar a ser una lesión de alto grado, solo una minoría de las mujeres tiene una infección persistente del virus (8,14,15).

Infección persistente de VPH.

El sistema inmunológico es el encargado a tratar las infecciones a lo largo de la vida de un ser vivo, aunque el 85% de las infecciones por virus de papiloma humano serán eliminado en la mayoría de los infectados, en algunos otros no, lo que conocemos como: Infección persistente, estos pacientes tienen un mayor riesgo a desarrollar una lesión maligna debido a que una infección normalmente dura entre 8 a 12 meses, en estos no, la infección persistente esta asociado con una evasión efectiva del virus hacia la inmunidad innata.

Adicionalmente, hay una baja regulación de la expresión de IFN- α e IFN- β y las oncoproteínas E6 y E7 del VPH 16 alteran la expresión de IFN- α de genes reguladores del ciclo celular y de otros genes involucrados en la resistencia del huésped a la infección (16).

Las manifestaciones clínicas son la aparición de tumores visibles y en esta etapa podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Sin embargo no siempre tiene estas manifestaciones, ya que en algunos casos la infección permanece latente, algunos estudios demostraron que en el 85% de las lesiones de alto grado existe ADN de virus (17).

La citología como método de diagnóstico

El método de estudio utilizado para pesquisa de cáncer de cuello uterino ha sido la citología. Debido a que es por ser el segundo índice de cáncer en el país y en el mundo, se recomienda a las mujeres sexualmente activas realizarse el estudio anual. Y la edad media de diagnóstico es de 48 años (18). En el estudio de Papanicolaou para obtener citologías del cérvix, es utilizado el espejo, que sirve para separar las paredes vaginales, y para obtener una vista colposcópica al médico y el colposcopio es una especie de cámara para poder observar el cuello uterino.

Se toma la muestra del exocervix con una espátula de Ayre o una paleta baja lengua y del endocervix con una torunda fina de algodón, y también se toma la muestra de cualquiera lesión aparente (18) La citología de una lesión o de células atípicas se pueden observar a través de un microscopio óptico con la coloración de Pap, observándose células con cambios atípicos, estos cambios atípicos se observan en el núcleo de la célula (19).

Se denominan lesión de bajo grado aquella lesión donde ocurren efectos citopáticos por VPH llamados “koilocitosis” en células superficiales, este tipo de efecto se puede observar como un halo claro perinuclear y una condensación de la membrana citoplasmática dando un efecto de engrosamiento. El ADN del VPH es encontrado en estas lesiones por técnicas moleculares (20).

Estas lesiones son pre cancerosas, se ha considerado la evaluación del ARN y ADN (PCR) en frotis citológicos con estas características, también con características de NIC 1 (neoplasia intraepitelial, displasia leve) y mujeres con factores de riesgo, debido a que algunas veces el virus solo está en estado latente y persistente, y no causa cambios citológicos (21, 20).

En realidad, el VPH se ha identificado en el 99.7% de todos los cánceres escamosos, se conoce que la edad más común por infección de VPH es alrededor de los 20 a 29 años, debido a que es una edad tanto hombre como mujeres con una vida sexual muy activa, aunque también se ha encontrado en mujeres que sobrepasan esta edad, esto demuestra la persistencia de la infección (22). Las mujeres con más compañeros sexuales tienen más posibilidades de contagiarse por VPH (23).

Evolución natural de una lesión premaligna

Las infecciones persistentes pueden ocasionar lesiones de bajo grado y NIC 1, que es una displasia leve en las células superficiales, estas poseen un grado discreto de atipia, pero estas lesiones son precursoras del cáncer invasor, las mujeres con una infección prolongada por VPH más los factores de riesgo pueden desarrollar en poco tiempo una lesión de alto grado. Pudiendo desarrollar un NIC 2 y NIC 3, donde la primera es una displasia moderada y la segunda una displasia grave, estas afectan las células de bajos estratos, muy cerca del estroma pero manteniendo la diferenciación tisular.

Una displasia grave puede convertirse en un carcinoma in situ en tan solo doce meses. Las mujeres que se han evaluado citológicamente a lo largo de su vida tienen menos posibilidades de desarrollar carcinoma in situ (8). En microscopio óptico coloración Pap podemos observar las displasias de esta manera, displasia leve: las células se observan aisladas, agrandamiento nuclear hasta el triple de un tamaño normal, cromatina distribuida uniformemente, variabilidad de tamaño y morfología. En las displasia moderada y graves (NIC2 y NIC3) nucléolos ausentes, algunas veces presente, las formas celulares son variables, variación de tamaño y morfología nuclear (21).

La evolución natural frotis normal, seguido de displasias hasta cáncer, se desarrolla a partir de células sanas en un proceso complejo llamado transformación. Comenzando por la iniciación, donde ocurre un cambio en el material genético de la célula, este cambio ocurre debido en este caso por la infección de VPH. El segundo paso y último es el desarrollo del cáncer, y se denomina promoción. Donde los promotores en este caso el virus dan la iniciación. El cáncer puede crecer en los tejidos circundantes o propagarse (metástasis), carcinoma invasor, atravesando el estroma del tejido (6).

Cuando las células se convierten en poco diferenciados en el tejido, podemos decir que es un carcinoma, cuando no atraviesa el estroma es llamado carcinoma in situ. En esta investigación hablamos del carcinoma epidermoide de cuello uterino, siendo el 90% de las neoplasias en cuello uterino y el segundo cáncer de mortalidad y morbilidad a nivel mundial (23).

Los carcinomas se dividen en dos categorías: los carcinomas queratinizante y los no queratinizante, los cambios celulares que aquí se observan son cambios muy marcados como por ejemplo: variabilidad y forma de los núcleos, se observan macro nucléolos, cromatina mal distribuida en grumos, aunque en los CA queratinizante se han encontrado hiperqueratosis, mientras que en el CA no queratinizante no (9).

Métodos:

Tipo de investigación: revisión documental

Procedimiento Fuente primaria y secundaria

Objetivo de la investigación

Describir los cambios histológicos y citológicos en cuello uterino que produce el virus de papiloma humano y el desarrollo de las lesiones debido a una infección prolongada.

Resultados

El virus de papiloma humano esta presente en la mayoría de los canceres escamosos, gracias a estudios moleculares como VDRL esta demostrado, el virus causa una alteración en el núcleo de la célula, creando cambio oncógenos, prosiguiendo a lesiones en cuello uterino que podrían convertirse en cáncer maligno, en el 15% de las infectadas. Puede tardar hasta décadas en convertirse en un cáncer metastasicos. Gracias a la citología y coloración papmart o coloración Papanicolaou podemos observar los cambios Koilociticos y cambios de la morfología celular.

Discusión

Así se ha verificado que dicha infección por virus de papiloma humano, debemos considerarlo un problema de salud publica debido a que el 60% de la población sexualmente activa esta infectada por VPH, los cambios Koiloiticos y evolución de la lesión hacia un cáncer maligno, va a estar dirigido por la inmunidad del paciente y su estilo de vida. El cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial y nacional. Afectando a la población de bajo nivel socio-económico. En nuestra opinión este mal esta afectado a adolescentes a muy corta edad, tenemos pues, que es un problema también de cultura y educación. Pues se sabe que el virus existe pero no lo consideran importante, puesto que desconocen en atención la problemática expuesta. Por ultimo es conveniente anotar que es un virus oncógeno que afecta la región escamo-columnar en cuello uterino debido a que el epitelio esta en un constante cambio, y afecta a cualquier edad, y se recomienda una citología o prueba de Papanicolaou a cualquier mujer sexualmente activa anualmente.

Conclusión

El virus del Papiloma Humano se ha convertido en uno de los males que más afecta a la población sexualmente activa, teniendo mayor incidencia en las mujeres que mueren por cáncer de cuello uterino en los países en vías de desarrollo principalmente los jóvenes, debido a la poca información relacionada con este problema.

Es importante señalar que la vía de transmisión de esta infección es a través de las relaciones sexuales o por auto inoculación, y el virus de papiloma humano se asocia con el cáncer de cuello uterino pero no quiere decir que siempre genera un cáncer debido a que este virus varía en las cepas y en su grado de agresividad. Esta patología es la segunda causa de tumor en mujeres, por ello es necesario aplicar métodos preventivos que ayuden a obtener mayor conocimiento acerca de las lesiones que esta causa y los posibles tratamientos a seguir.

La citología cervico-vaginal es uno de estos métodos preventivos ya que es de gran utilidad en la prevención, diagnóstico, y control de la neoplasia cervical, proceso que incluye múltiples factores en su desarrollo entre ellos las infecciones de transmisión sexual de origen viral y bacteriano que comprometen la salud de la mujer, este método se caracteriza por ser rápido, inocuo, económico, simple con alta sensibilidad y especificidad siendo su función principal detectar lesiones premalignas para aplicar tratamiento y solución lo antes posible y de esta forma mermar tasa de morbilidad registrada debido al virus de papiloma humano y la estadística de mortalidad causada por el cáncer de cuello uterino.

La evaluación citológica realizada por un citotecnólogo o citopatólogo en un frotis de cuello uterino es de gran importancia debido a la facilidad de realizar la prueba de Papanicolaou y lo económico, anualmente o cada seis meses, en mujeres sexualmente activas. El conocimiento de dicho personal sobre los cambios citológicos, llamados Koilocitosis que causa el VPH, es de gran ayuda para el tratamiento eficaz y adecuado para la paciente, y así evitar los falsos positivos o falsos negativos.

BIBLIOGRAFIA

1. Universidad Centroccidental “Lisandro Alvarado”, Lugo C E. Tipificación de los virus de papiloma humano mediante la técnica de reacción en cadena polimerasa . Trabajo para optar por título de especialista. Barquisimeto-Venezuela (2010). Disponible en: bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win/be_alex.exe
2. Sanabria, J G. Herrera, M A. Abreu, M, Salgueiro, V. Palacios, G. Sensibilidad y especificidad de la citología orgánica cervical. 7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica, Pinar del Río- Cuba, (2005); disponible en: <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/450.pdf>
3. Martín M, A. Virus. En: Ciencias de la naturaleza volumen 1, primera edición: Santa Perpetua de Mogoda- España (1997); 339,340
4. Diccionario de medicina océano mosby. editorial océano, Barcelona- España, edición en español. (2008); 1356
5. García Tamayo J, Molina J, Blasco-Olaetxea E, El virus del papiloma humano y el cáncer cervical. Una revisión de la historia actualizada sobre la investigación del cáncer del cuello uterino en Venezuela, Maracaibo-Venezuela; InvestClin 51(2): (2010) 193 - 208,. Disponible en: <http://www.scielo.org.ve/pdf/ic/v51n2/art04.pdf>
6. Garceo R, DiMaio D, Principles of human tumor virology. In: The papillomavirus. Editorial springer, Edición SpringerScience Business Media New York – Estados Unidos de América, (2007); 1,2 147,148
7. Cruz C, Bosques O Infección por el virus del papiloma humano y factores relacionados con la actividad sexual en la génesis del cáncer de cuello uterino. Revista Cubana

Obstet Ginecol 31 (1). La Habana-Cuba, (2005); disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138600X2005000100010&script=sci_arttext.

8. Granados G. M, Herrera G. A., Neoplasias Ginecológicas, manual de oncología procedimientos medico quirúrgicos, editorial mc Grawhill cuarta Edition, México D.F- México (2010); 742, 743, 744.
9. Pilpar A. M, el virus de papiloma humano. Archivos de Medicina Universidad de Manizales 10. (29,30) Caldas- Colombia (2005); disponible en:
<http://www.redalyc.org/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=273820325008>
10. Oviedo G, Arpaia A, Ratia E, Seco N, Rodríguez I, Ramírez Z., factores de riesgo en mujeres con infección del virus papiloma humano .revista chilena obstetricia y ginecología 69(5) carabobo- Venezuela (2004); disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071775262004000500002&script=sci_arttext.
11. González G de P M., Hernández G. M, Castro B. A .Associated Factorsto Human Papilloma Virus. A studyperformed in HealthArea V, Cienfuegos- Cuba. MediSur, 6;(2). pp. 29-32 Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. (2008) Disponible en:
<http://www.redalyc.org/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=180020309008>
12. Beers M., Fletcher A J, Jones T V, Y Porter R Problemas de salud de la mujer. En: nuevo manual de Merck, editorial océano ,Barcelona- España, edición en español; (2008). 1598,1599
13. Sellors J.W, Introducción a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). En la colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical. Washinton DC- Estados Unidos de America. (2003); 3,4,5,13,14

14. Cibas E. Ducatman B. Cervical y Vaginal Citology Cytology: In Diagnostic Principles And Isbn: Clinicalcorrelates, Editorial Saunders. – China; Tercera Edición (2009); 31, 32,33.
15. Corbalán V, Ruiz M.,Brufauc C., Carapeto D,) ;Carcinoma espinocelular cutáneo y papilomavirus (VPH), Zaragoza-España, Actas Dermo sifili ogr.; 98 (583-93). (2007): Disponible en: <http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/103/103v98n09a13110360pdf001.pdf>
16. Molano M, La guerra entre el sistema inmune y la infección por el VPH. Revista Colombiana CanCeRo 1; 13(2):67-68, Bogotá-Colombia (2009); Disponible en : [http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2009%20Vol%2013\(2\)/rcc2009v13n2a01.pdf](http://www.cancer.gov.co/documentos/RevistaCC2009%20Vol%2013(2)/rcc2009v13n2a01.pdf)
17. Lizano-Soberón M, Carrillo-García A, Contreras-Paredes A. Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis. Instituto Nacional de Cancerología.San Fernando, 205-216 : (4) Mexido D.F-Mexico (2009); disponible en: <http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1272302572.pdf>
18. Diestro Tejeda M. D., Serrano Velasco M., Gómez-Pastrana Nieto F. Cáncer de cuello uterino. Estado actual de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH). Revisión Madrid-España. 30 (2) (2007); Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/onco/v30n2/02.pdf>.

19. Izzeddin R, Ladera M., Hurtado M, Reigosa A,Zavala M, Mora C, Mora E, Gadea C, Hung M, Tino C, Bracho G. Utilidad de la detección inmunocitoquímica de p16, en el diagnóstico diferencial de lesiones reactivas y neoplásicas en muestras de citología cervical. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. 12 (3) (2008); Carabobo-Venezuela
20. Solomon D. Nayar R. células escamosas atípicas. En: el sistema Bethesda para informar la citología cervical. Editorial Solomon, Buenos Aires- Argentina.(2006); 93, 94, 95, 96, 97.
21. Marrero N. VPH y cáncer de cuello uterino. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. Carabobo-Venezuela 14 (3). (2010); Disponible en: <http://servicio.bc.uc.edu.ve/fcs/index.htm>.
22. Zacarías Flores M, virus del papiloma humano de alto riesgo. aspectos epidemiológicos de la infección por virus del papiloma humano. división de ginecología y obstetricia, Hospital General “Dr. Gustavo Baz Prada”, ISEM, 1 (34) Mexico D.F- México. (2009) Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=57613001028>
23. Nicita G, Reigosa A, Torres J, Vázquez C, Fernández Y, Álvarez M, Núñez N, Magris M. Infección por virus del papiloma humano (VPH) en una población indígena del Amazonas venezolano. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo Carabobo- Venezuela. (2010) 14 - (1).