

Ventajas del uso de policresuleno en mujeres sometidas a conización leep por lesión intraepitelial cervical de alto grado, en la unidad de Colposcopia del servicio de Ginecología del Hospital Carlos Andrade Marín, enero 2011 – diciembre 2012.

Dr. Diego Calderón Masón (1), Dr. Fernando Moreno Montes (2), Dra. Gabriela Calderón Suasnavas (3)

1. Hospital Carlos Andrade Marín – Médico Tratante del Servicio de Ginecología
2. Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito – Médico Posgradista B4 de Ginecología
3. Ministerio de Salud Pública – Médica

Correspondencia:

Diego Calderón Masón – dfcalderonm@yahoo.es

Fernando Moreno Montes – drfmoreno@hotmail.com

RESUMEN

El estudio evaluó las ventajas del uso de Policresuleno, en cuanto al tiempo de cicatrización y secreción vaginal anormal producida, en mujeres sometidas a conización - procedimiento escisional electrónico con asa por lesión intraepitelial de bajo o alto grado en la Unidad de Colposcopia del Servicio de Ginecología del HCAM en un periodo de seis meses.

Se realizó un estudio randomizado, prospectivo, transversal y analítico durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 al 30 de diciembre de 2012; en el cual fueron incluidas un total de 220 pacientes con diagnóstico de LIE de bajo grado con criterios para conización y LIE de alto grado (citología, colposcopia sugestiva y comprobado con biopsia) sometidas a conización LEEP, a quienes se les dividió en dos grupos, siendo así 110 mujeres a quienes se indicó óvulos de policresuleno 90 mg/día durante seis noches a días alternos y otro grupo de 110 mujeres quienes no recibieron la medicación; se realizó el seguimiento respectivo de ambos grupos con controles a las 3 y 6 semanas y posteriormente a los 3, 6 y 12 meses.

Los datos obtenidos fueron tabulados y se determinó la utilidad de la intervención mediante análisis estadístico con Chi cuadrado con una $p < 0,05$ e intervalo de confianza del 95%.

No hubo diferencias significativas en cuanto a edad, con un promedio de 36 años, la paridad más frecuente fue 2 partos. Las

SUMMARY

The study evaluated the benefits of using Polycresulene, in terms of healing time and vaginal discharge in women undergoing Loop Escisión Electrical Procedure Conization with high or low degree intraepithelial lesions in the Colposcopy Unit of Gynecology Service at Carlos Andrade Marín Hospital over a period of six months.

A randomized, prospective, cross-sectional analytical study was conducted during the period from January 1st 2011 to December 30th 2012. The study included 220 patients diagnosed with low grade intraepithelial lesion with conization criteria and with high grade intraepithelial lesion (cytology suggestive colposcopy and proven by biopsy) who were under Loop Electrosurgical Excision Procedure Conization treatment. The patients were divided in two groups. The first group of 110 women were prescribed 90 mg/day Polycresulene vaginal suppositories during six nights on alternate days. The second group of 110 women did not receive medication. Following controls three and six weeks later and three, six and twelve months later were made on both groups.

The data was tabulated and the usefulness of the intervention was determined by Chi square statistical analysis with $p < 0.05$ and confidence interval of 95%.

There were no significant differences in age, with an average of 36 years old. The most frequent parity was women with

complicaciones del procedimiento quirúrgico casi inexistentes. La secreción anormal fue menos frecuente en el grupo con policresuleno y la cicatrización completa se presentó más en el mismo grupo. La recurrencia de las lesiones también fue más frecuente en el grupo sin policresuleno.

Se concluye que el uso de policresuleno disminuye la secreción anormal después de la conización cervical, acelera la cicatrización y, al parecer, contribuye a una menor recidiva de las lesiones intraepiteliales.

Palabras clave: LIE de alto grado, policresuleno, cicatrización, leucorrea.

two births. Complications of surgical procedure were almost nonexistent. Abnormal secretion was less frequent in the group with polycresulene treatment and complete healing (no scarring) was more present in the same group.

The recurrence of the lesions was also more frequent in the group without polycresulene treatment.

As conclusion, the use of polycresulene decreases abnormal secretion after cervical conization, accelerates healing and apparently contributes to lower recurrence of intraepithelial lesions.

Keywords: high degree intraepithelial lesion, polycresulene, scarring, leukorrhea.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma cervical es una enfermedad prevenible; sin embargo, globalmente, esta entidad se diagnostica a alrededor de 490.000 mujeres y causa aproximadamente 273.000 muertes anuales. Es el segundo cáncer más común en mujeres, luego del cáncer de mama y se estima que más del 80% de los casos y muertes atribuibles a esta patología ocurre en las regiones en desarrollo. (1, 2, 3, 4).

La edad media de las mujeres que desarrollan cáncer cervical es 52 años, con una distribución bimodal de los casos, con niveles máximos entre los 35 y 39 años y los 60 y 64 años. (5, 6).

En nuestro país la neoplasia maligna uterina en el 2010 fue una de las principales causas de mortalidad femenina, ocupando el séptimo lugar, con una tasa de 10,2 por 100.000 habitantes. (4).

En Quito, (con una población de 1.839.853 habitantes según el censo de 2001, lo que representa un 15,13% de la población nacional), 133 mujeres se diagnostican de cáncer cervicouterino invasor y 55 mueren por esta causa, en promedio, cada año (razón 2,4:1). Esto significa que en el Ecuador se diagnosticarían unas 826 mujeres al año y se esperarían unas 344 defunciones por esta causa. (3).

El curso natural de esta patología implica la progresión gradual por etapas intraepiteliales preinvasoras (neoplasias intraepiteliales-NIC-I, II y III o carcinoma in situ (CIS). La prevalencia global de estas lesiones preinvasoras es de 10 a 15%.

Las edades de máxima prevalencia son entre los 15 y 30 años para la NIC I, 30 a 34 años para NIC II, y 35 a 49 para NIC III. La tasa de progresión de la neoplasia intraepitelial cervical se encuentra entre el 6% y el 34%. (7).

Las mujeres con lesiones preinvasivas tienen una tasa de supervivencia a cinco años, cercana al 100%; cuando el cáncer es detectado en etapas tempranas, la supervivencia a cinco años es aproximadamente del 92%. (8).

Los estudios del cambio de las displasias con el tiempo han mostrado que las probabilidades de regresión a citología normal y de progresión a carcinoma in situ e invasivo son dependientes del grado de lesión obtenido en el examen de base. (1).

De acuerdo a varios estudios, la NIC I regresa en cerca del 70% de los casos y solo el 10% progresan a displasia moderada o grave en 2 a 4 años, mientras que la NIC II muestra tasas de progresión a CIS o neoplasia más severa de 25%, siendo su riesgo relativo de progresión a CIS de 4,2 y a neoplasia más severa de 2,5, finalmente la NIC III presenta una tasa de progresión a carcinoma invasor de hasta 70% y una tasa de regresión de 32%.

Debido a estos diferentes comportamientos evolutivos, se considera

al NIC I como NIC de bajo grado y a las NIC II y III como de alto grado. (7, 8).

Las lesiones de tipo CIN 1 tienden a resolverse de forma espontánea; mientras que es imprescindible tratar las lesiones precancerosas clasificadas como CIN 2 o CIN 3.

Actualmente, se puede afirmar que la instauración de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino se debe a la expresión de una infección viral persistente y mal controlada de un genotipo oncogénico del virus del papiloma humano (HPV). (9, 10).

Se identifican alrededor de 100 tipos de HPV. La International Agency for Research on Cancer (IARC) de la OMS los clasifica como "carcinogénicos" (tipos 16 y 18), "probablemente carcinogénicos" (tipos 31 y 33) y "posiblemente carcinogénicos" (otros excepto 6 y 11). (7, 11).

Alrededor de dos tercios de todos los cánceres de cuello uterino son causados por VPH 16 y 18. La presencia de anticuerpos contra HPV16 confiere un riesgo 12 veces mayor que el resto de la población de desarrollar cáncer cervicouterino o carcinoma in situ, encontrándose además que el riesgo es más alto para las neoplasias desarrolladas 5 años o más después de la toma de muestra sanguínea para el estudio de anticuerpos, lo que apoya fuertemente al concepto de que la infección persistente por HPV16 (y probablemente por cualquier HPV oncogénico) está implicada casualmente en la etiología del cáncer cervicouterino. (7, 11, 22).

El curso natural de la progresión, habitualmente de unos 10 a 20 años entre la displasia leve y el carcinoma, hace que el cáncer cervicouterino sea una enfermedad relativamente fácil de prevenir y es la razón fundamental del cribado y por ende de la notable reducción de la incidencia del cáncer de cérvix. (8, 12, 13).

Se considera que los programas de tamizaje deberían alcanzar más del 80% de cobertura de la población expuesta a la enfermedad para tener éxito. (3,8).

El cribado del cáncer cervicouterino aspira a que la mayor proporción posible de mujeres en riesgo se sometan a una prueba de detección (citología vaginal) y a garantizar que quienes tengan un resultado analítico positivo o anómalo se sometan a una prueba diagnóstica (colposcopia y la biopsia) y al seguimiento y tratamiento adecuado. (8, 14, 23).

De acuerdo a los conceptos oncológicos, se considera como tratamiento ideal a la modalidad terapéutica que permite la extirpación selectiva del área de tejido neoplásico con el mayor respeto del tejido sano circundante, teniendo en consideración el modo de difusión y extensión microscópica de la enfermedad. (15).

En este aspecto la introducción de la colposcopia y los métodos

escisionales han tenido un papel primordial al permitir realizar tratamientos conservadores, en régimen ambulatorio y dirigido únicamente a la eliminación de la lesión.

La cirugía de radiofrecuencia (Loop Electrosurgical Escisión Procedure) o conización LEEP, constituye el método escisional diagnóstico y terapéutico, empleado en aquellos casos de neoplasia intraepitelial de alto grado, con resultados comparables a la cirugía cruenta, pero con la ventaja de que permite la conservación anatómica y funcional uterina y al mismo tiempo permite determinar la extensión real de la enfermedad, establecer la necesidad tratamiento adicional o realizar un seguimiento estricto. (8, 16, 17, 18).

Esta técnica permite erradicar el precáncer en más del 90% de los casos y se ha ubicado como procedimiento de elección para dicha intervención, por su simplicidad de ejecución, su bajo costo, los buenos resultados a corto y largo plazo para el control de estas lesiones y las escasas complicaciones, siendo la más frecuente la hemorragia durante el procedimiento o después del procedimiento (menos del 2% de los casos) y con menor frecuencia la infección. (8, 12, 16, 17, 19).

Este método radioquirúrgico consiste en el empleo de corriente eléctrica de radiofrecuencia para cortar tejidos o lograr la hemostasia, a través del calor generado por el arco eléctrico de alto voltaje formado entre el electrodo y el tejido, el cual permite cortar tejido por vaporización (a 100°C) o coagularlo por deshidratación (por encima de 100°C).

La evolución posterior al procedimiento, del tejido residual se presenta de la siguiente manera:

A las 24 – 48 horas el área se cubre de fibrina y puede sangrar fácilmente, provocando una descarga vaginal que puede persistir por tres días.

A los 7 días se evidencia la presencia de epitelio inmaduro en la periferia, cesa la descarga vaginal y puede presentarse un sangrado activo espontáneo.

Al décimo día la depresión es cubierta por células de la reserva y el sangrado disminuye.

A los 15 días ya existen múltiples capas de epitelio escamoso, pero frágil.

Cabe mencionar que en las dos semanas siguientes del postoperatorio puede presentarse un sangrado mayor coincidente con la caída de la escara quirúrgica.

A los 24 días, el epitelio cubre el cráter completamente y el cérvix se torna rosado.

Finalmente al mes el epitelio está maduro y rosado. (20)

Recientemente se ha considerado el uso de fármacos para modificar el curso evolutivo de la cicatrización de la lesión residual posterior a la conización, uno de ellos es el Policresuleno, un producto de condensación del Polimerizado del Ácido Metacresolsulfónico con formaldehído que actúa selectivamente sobre el tejido desvitalizado o alterado patológicamente, produciendo su coagulación y eliminación sucesiva sin afectar al epitelio escamoso sano.

Posee un pH ácido y una carga electronegativa (polianión).

Por el hecho de estar polimerizado su molécula es de gran tamaño (poliácido-macromolécula), lo que evita que sea absorbido hacia la circulación sistémica, teniendo solo un efecto local en el tejido sobre el que se aplique.

Además posee las siguientes acciones farmacológicas:

- Queratolítico (debridante).
- Queratoplástico (cicatrizante). Favorece la reepitelización en la zona tratada, al provocar una hiperemia reactiva, estimulando la granulación del tejido cicatricial.

- Hemostático.
- Microbicida. Restituye la barrera fisiológica de defensa y evita la proliferación de monilias, trichomonas o bacterias; conjuntamente restablece y mantiene el pH ácido de la cavidad vaginal; por sus propiedades químicas, estimula el crecimiento del bacilo de Döderlein.
- Astringente (seca las secreciones). (21).

Entre dos y seis semanas después del tratamiento es necesario que la mujer vuelva para la consulta de revisión.

El seguimiento de la lesión es muy importante y se realiza para detectar la persistencia o recurrencia del NIC de alto grado. Si se ha eliminado toda la lesión, es necesario que la paciente vuelva para consultas de revisión adicionales a los seis y doce meses. Si los márgenes han dado resultados positivos (de precáncer) tras la escisión electroquirúrgica con asa o conización con bisturí, se debe comunicar a la paciente que necesita un seguimiento atento y probablemente también un tratamiento adicional.

Los controles cito colposcópicos son cada 3 meses durante el primer año y luego cada 4 meses durante el segundo año y posteriormente cada 6 meses en tercer año y anual a partir del 4 año hasta los 5 años. El tratamiento fracasa (es decir, se observan lesiones persistentes al sexto o duodécimo mes de seguimiento) en menos del 10% de las mujeres. (5, 8, 17, 24).

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado. Se formaron dos cohortes, la una con tratamiento de policresuleno y la otra sin policresuleno. Se incluyeron pacientes con indicación de conización por lesión intraepitelial de alto grado, pacientes en las que no se visualizó la totalidad de la lesión y pacientes en las que hubo discordancia entre citología, colposcopia y estudio histopatológico. Se firmó además el consentimiento informado. Hecho esto, se procedió a dar policresuleno en el orden en que venían las pacientes, a una sí y a otra no. El médico residente B4 era quien definía la aleatorización sin el conocimiento del médico tratante que realizaba el procedimiento. Para la validez estadística se estimó una p de 0.05 y un IC de 95%. Se realizaron controles con colposcopia a las 3 y 6 semanas, 3 – 6 y 12 meses. A las 6 semanas se valoró la cicatrización si era completa o no. A las 3 y 6 semanas se valoró secreción vaginal acompañada de signos de infección (secreción que provoque molestias). Como medida de asociación se aplicó la prueba de chi cuadrado de Pearson.

Se realizó el seguimiento de dos grupos de pacientes, quienes fueron asignados al azar según las fichas correspondientes, obteniendo dos grupos homogéneos en edad, paridad, uso de anticoncepción, es así que el grupo que se administró policresuleno tenía un promedio edad de 37 años y el grupo control un promedio de 36 años.

La administración de policresuleno se la realizó en forma de óvulos de 90 mg a días alternos, la dosis total fue de 6 óvulos y se iniciaba después de 48 horas del procedimiento quirúrgico (LEEP).

RESULTADOS

Se tomaron en cuenta las pacientes que acudieron a los controles programados hasta el año. En total se estudiaron 110 pacientes por grupo. El diagnóstico para el procedimiento quirúrgico fue de LIEAG, si había discrepancia cito colposcópica o la lesión no era totalmente visible.

No se detectaron diferencias en cuanto a edad y paridad en ambos grupos. La media fue de 36 años.

Tabla 1. Edad de las pacientes

<i>Edad</i>	
Media	36.6681818
Error típico	0.73687178
Mediana	36
Moda	28
Desviación estándar	10.9295747
Varianza de la muestra	119.455604
Curtosis	-0.37475922
Coficiente de asimetría	0.43322723
Rango	54
Mínimo	18
Máximo	72
Suma	8067
Cuenta	220

Entre 20 y 50 años encontramos 188 pacientes, es decir el 85% de casos se dieron en mujeres en edad fértil.

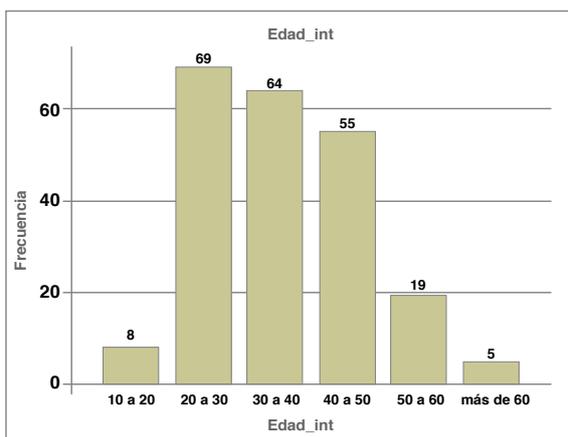


Gráfico 1. Intervalo de edad.

En cuanto a la paridad tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos. La media fue de 2 partos, el mínimo cero y el máximo 13.

Tabla 2. Paridad de las pacientes

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	26	11.8	11.8	11.8
1	47	21.4	21.4	33.2
2	88	40.0	40.0	73.2
3	40	18.2	18.2	91.4
4	12	5.5	5.5	96.8
5	4	1.8	1.8	98.6
6	1	0.5	0.5	99.1
7	1	0.5	0.5	99.5
13	1	0.5	0.5	100.0
Total	220	100.0	100.0	

El mayor porcentaje en cuanto a anticoncepción fue la no utilización, seguido de la ligadura y la anticoncepción oral.

Tabla 3. Método anticonceptivo

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	NO	158	71.8
	ORAL	22	10.0
	INYECTABLE	3	1.4
	LIGADURA	21	9.5
	DIU	1	0.5
	PRESERVATIVO	15	6.8
Total		220	100.0

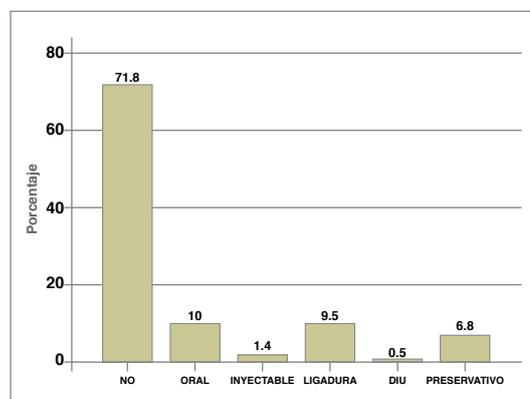


Gráfico 2. Anticoncepción.

Las complicaciones del procedimiento fueron bajas (Gráfico 2).



Gráfico 3. Complicaciones del procedimiento.

La citología en relación con las pacientes con y sin policresuleno se vio que no tenía diferencias.

Hubo una alta correlación entre citología y colposcopia así como entre colposcopia y estudio histopatológico (p valor de 0.000).

Tabla 4. Tabla de contingencia pap-citología * Colposcopia

Recuento		Colposcopia		Total
		LIEBG	LIEAG	
pap-citología	LIEBG	19	23	42
	LIEAG	20	158	178
Total		39	181	220

Tabla 5. Prueba de Chi cuadrado entre colposcopia e histopatológico

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	26.938	1	.000
N de casos válidos	220		

Tabla 6. Tabla de contingencia Colposcopia * patología resultado

Recuento		Patología resultado		Total
		LIEBG	LIEAG	
Colposcopia	LIEBG	33	6	39
	LIEAG	13	168	181
Total		46	174	220

Tabla 7. Chi cuadrado resultado patología

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	116.335	1	.000
N de casos válidos	220		

En el control a las 3 semanas se encontró un mayor porcentaje de secreción vaginal anormal en las pacientes sin policresuleno.

Tabla 8. Tabla de contingencia policresuleno* control 3s

			Control 3s		Total
			NORMAL	LEUCORREA	
Policresuleno	Sí	Recuento	106	4	110
		% dentro de control 3s	53.0%	20.0%	50.0%
	No	Recuento	94	16	110
		% dentro de control 3s	47.0%	80.0%	50.0%
Total		Recuento	200	20	220
		% dentro de control 3s	100.0%	100.0%	100.0%

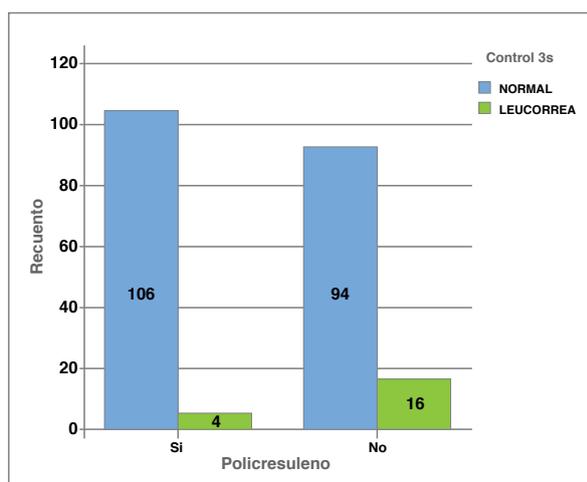


Gráfico 4. Control 3 semanas.

El valor de chi cuadrado calculado es de 7.92 con un p valor de 0.005 mucho menor a 0.05 que es el error que podemos aceptar (nivel de significancia).

Tabla 9. Chi cuadrado leucorrea 3sem.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.920 ^a	1	.005
N de casos válidos	220		

Tabla 10. Tabla de contingencia policresuleno * control 6s

Recuento		Control 6s		Total
		NORMAL	LEUCORREA	
policresuleno	Sí	103	7	110
	No	87	23	110
Total		190	30	220

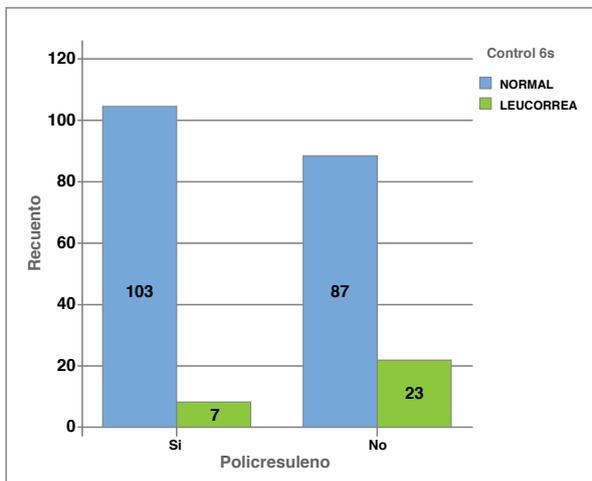


Gráfico 5. Control 6 semanas.

Tabla 11. Chi cuadrado leucorrea 6 sem.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.881	1	.002
N de casos válidos	220		

A los 3 meses se encontró una colposcopia anormal en el grupo con

policresuleno, misma que fue normal a los 6 meses sin tratamiento alguno. A los 6 meses 4 colposcopías anormales en el grupo sin policresuleno.

Tabla 12. Tabla de contingencia policresuleno * control 6m

Recuento		Control 6m		Total
		NEGATIVO	LIEBG	
policresuleno	Sí	110	0	110
	No	106	4	110
Total		216	4	220

El control a los 12 meses encontró 2 recidivas en el grupo son policresuleno y 11 en el grupo sin policresuleno.

Tabla 13. Tabla de contingencia policresuleno * control 12m

Recuento		Control 12m			Total
		NEGATIVO	11	LIEBG	
policresuleno	Sí	108	0	2	110
	No	98	1	11	110
Total		206	1	13	220

Tabla 14. Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.716	2	.021
N de casos válidos	220		

La cicatrización a las 6 semanas se considera debe estar completa con o sin policresuleno, sin embargo en el estudio se encontró que el mayor número de pacientes con cicatrización completa correspondió al grupo con policresuleno.

Tabla 15. Tabla de contingencia policresuleno cicatrización 6 s

		Cicatrización 6s		Total	
		COMPLETA	INCOMPLETA		
Policresuleno	Sí	Recuento	105	5	110
	Sí	% dentro de control 6s	53.8%	20.0%	50.0%
Policresuleno	No	Recuento	90	20	110
	No	% dentro de control 6s	46.2%	80.0%	50.0%
Total		Recuento	195	25	220
Total		% dentro de control 6s	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 16. Chi cuadrado cicatrización 6 sem.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	10.154	1	.001
N de casos válidos	220		

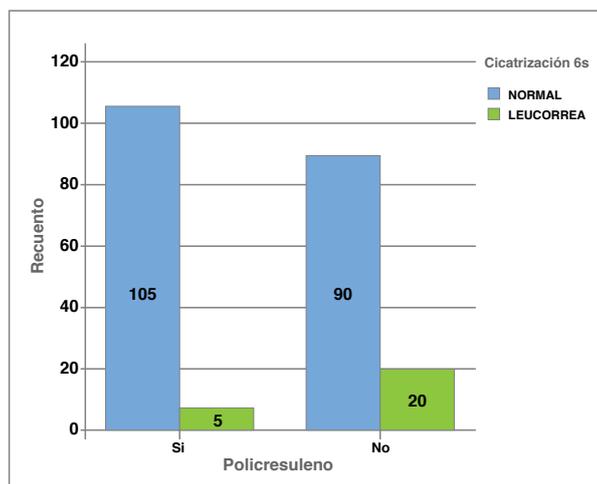


Gráfico 6: Cicatrización.

La recidiva a los 12 meses fue menor en los casos con policresuleno.

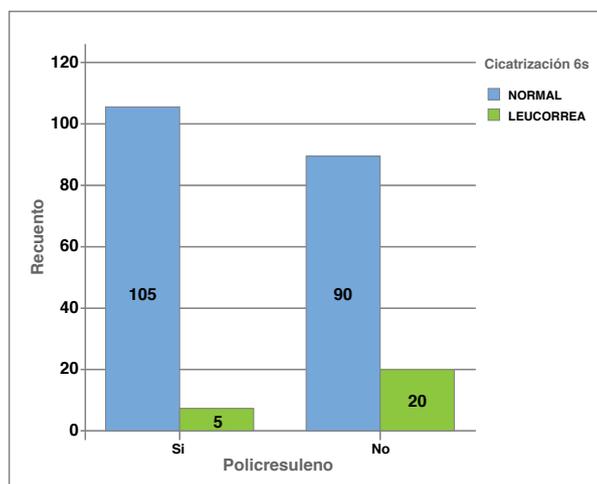


Gráfico 7. Recidiva a los 12 meses.

DISCUSIÓN

Las pacientes en su gran mayoría tenían diagnósticos de LIEAG, se encontró un promedio de edad de 36 años lo que concuerda con la bibliografía internacional sobre prevalencia de LIE (30 a 34 años). La mayoría de pacientes no utilizaba método anticonceptivo alguno (71.8%) y apenas el 6.8% de parejas usaban preservativo, el cual en cierta medida, protege de infecciones.

El método quirúrgico resultó ser muy seguro, apenas se presentaron 3 sangrados importantes por el procedimiento que no ameritó intervención mayor y 1 paciente con estenosis cervical. Las

complicaciones son menores que la reportada en la bibliografía. En esto influye mucho la experticia del ginecólogo.

Los controles a las 3 y 6 semanas en los que se reportó secreción vaginal anormal en un porcentaje mayor para las pacientes que no se aplicaron policresuleno, los datos de chi 2 mostraron una buena asociación. Se demostró el efecto protector para las infecciones del policresuleno.

El otro efecto que debimos evaluar en el ensayo clínico fue la cicatrización, se demostró una cicatrización completa a las 6 semanas en un porcentaje mayor de pacientes y la asociación fue significativa. En el grupo de policresuleno se encontró 5 pacientes (20%) sin cicatrización completa y en el grupo sin policresuleno fueron 20 pacientes (80%). Varios estudios han reportado una mejor y más rápida cicatrización con el uso de policresuleno. Carlos Vera Peralta concluye que el policresuleno acorta la cicatrización a 4 semanas en procedimientos con radiofrecuencia (25).

Además realizamos análisis de recidiva a los 3, 6 y 12 meses. Las recidivas en nuestro estudio fueron del 5.9% lo que concuerda con la literatura internacional de entre 2 y 10% (26,27) pero cabe destacar que en el grupo con policresuleno fueron 2 pacientes y en el sin policresuleno 11. Parecería relacionarse la administración del fármaco con una menor recidiva lo que se prueba con un chi 2 de 7.7 y un p valor de 0.021, menor al 0.05 máximo esperado.

CONCLUSIÓN

El uso de policresuleno demostró, en este ensayo, que disminuye la secreción anormal después de la conización cervical, acelera la cicatrización y al parecer, contribuye a una menor recidiva de las lesiones intraepiteliales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro M.; Vera L.; Posso H. Epidemiología del cáncer de cuello uterino: Estado del Arte Recibido: mayo 10/06 - Revisado: julio 17/06 - Aceptado: julio 25/06
2. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. Salud Publica Mex 2003; 45 suppl 3:S306-S314. <http://www.insp.mx/salud/index.html>
3. Dexeus S.; Cararach M.; Dexeus D. Tratamiento y seguimiento de las lesiones preinvasoras. XVIII Congreso de la AEPC - GRANADA, 22-24 de noviembre 2006. SESIÓN V: Avances en el tratamiento de la lesión intraepitelial Departamento de Obstetricia y Ginecología. Institut Universitari Dexeus. Universidad Autónoma de Barcelona
4. INEC, Anuario de Estadísticas Vitales: Nacimientos y Defunciones. Año 2010. principales causas de mortalidad femenina año 2010. lista corta de agrupamiento de causas de muerte (L.C. CIE-10)
5. Urdaneta J.; Uhia A.; Cepeda M.; Guerra M.; Zambrano N. et al. Conización con asas diatermias en lesiones premalignas de cuello uterino. Prog Obstet Ginecol. 2011.
6. Martínez B.; Fernández R.; Barrios M.; Carbajales A. Asa diatérmica en neoplasia intracervical. Rev Mex Patol Clin, Vol. 56, Núm. 3, pp 177-182. Julio - Septiembre, 2009
7. Elizalde R.; Menzaghi V.; Angilello R. Conización cervical con LEEP. Nueva técnica con el uso de un asa de diseño propio.
8. Control integral del cáncer cervicouterino Guía de prácticas esenciales. Organización Mundial de la Salud, 2007
9. Fernández J. Patología benigna y lesiones premalignas de cérvix. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. 2007
10. Bosch F., Lorincz A., Muñoz N., Meijer C., Shah K, The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol 2002;55:244-265
11. Grillo C.; Martínez M.; Morales B. Virus del papiloma humano: Aspectos moleculares y cáncer de cérvix. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Vol. 59 No. 4. 2008 310-315)

12. Roa E.; Osorio E.; Lizana S.; Herrera R. Conización LEEP en NIC de alto grado en una Institución Privada de Salud. Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior, Clínica Dávila. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología 2009; 74(4)
13. Pino M.; Albán M. Análisis de la situación del cáncer de cérvix uterino en el Ecuador, 2006. REV ESP PATOL 2008; Vol 41, n.º 1: 41-47
14. Basic E.; Kozaric H.; Kozaric M.; Suko A. Conization as Treatment of Choice for Precancerous Changes and University Cervical Cancer at the Department of Obstetrics and Gynecology of Clinical Center of Sarajevo University in 2009. MED ARH 2010; 64(3)
15. Elizalde R.; Newman M.; Menzaghi V.; Angilello R. Cono LEEP. Análisis de 50 casos
16. Serman F. Cáncer cervicouterino: epidemiología, historia natural y rol del Virus Papiloma Humano. Perspectivas en prevención y tratamiento. Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Carabineros
17. Bermejo W.; Valladares R.; Arnaiz L. Comportamiento de la conización por radiocirugía en el tratamiento de lesiones preneoplásicas cervicouterinas. Hospital Materno Provincial "Ana Betancourt de Mora". Camagüey 2007; 11 (3) ISSN 1025-0255
18. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Cirugía para la neoplasia intraepitelial cervical. En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2
19. Cepeda F.; Calderón D.; Bucheli R. Complicaciones de la Conización con Radiofrecuencia en las Lesiones Intraepiteliales de Alto Grado de Cérvix en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito – Ecuador, 2008. Revista Cambios 49 – 55
20. Escobar S.; Gómez J.; Londoño M. Evaluación de la eficacia de la Conización Cervical con radiofrecuencia en pacientes con NIC III. PROFAMILIA 1996 – 1997
21. Riera C. Policresuleno en el Post-Operatorio de los tratamientos con Radiofrecuencia. Guayaquil – Ecuador
22. Waggoner S. Cervical cancer. Section of Gynecologic Oncology, University Hospitals of Cleveland. USA. Volume 361, Issue 9376, 28 June 2003, Pages 2217–2225
23. Amaya J., Restrepo S. Tamizaje para cáncer de cuello uterino: Cómo, Desde y Hasta Cuándo. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 56 No.1 • 2005 • (59-67)
24. Hernández P. Manejo de NIC Alto Grado con Cono Leep – Iren Norte, 2009
25. Riera Peralta C (2010). Policresuleno en el postoperatorio de los tratamientos con radiofrecuencia. En: Revista Científica Colposcopia. Vol 2 N°2. P. 17-18.
26. Leoyfred A, Rojas I, García I, Bautista M (2010). Recidivas de lesiones pre malignas de cérvix en pacientes tratadas con cono leep. En: Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia V56 N1, pag. 39-43
27. Urdaneta J, Uhia A, Cepeda M, et al (2011). Conización con asas diatérmicas en lesiones premalignas del cuello uterino. En: Progresos de Ginecología y Obstetricia, V53 N10