

MEDIDAS FRACTALES Y EUCLIDIANAS DE CÉLULAS DE CUELLO UTERINO: DIAGNÓSTICO GEOMÉTRICO CELULAR

JAVIER RODRÍGUEZ, SIGNED PRIETO, RICARDO CIFUENTES, HÉCTOR POSSO, DIANA M. CARDONA, FREDY LÓPEZ, LAURA MÉNDEZ, ALEJANDRO VELASCO, HEBERT BERNAL, LAURA VALERO

GRUPO INSIGHT. UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA. CENTRO DE INVESTIGACIONES CLÍNICA DEL COUNTRY FUNDACIÓN UNIVERSITARIA DE CIENCIAS DE LA SALUD. CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LA CLÍNICA DEL COUNTRY, FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA. BOGOTÁ COLOMBIA

RESUMEN

OBJETIVO: Medidas fractales y euclidianas de células de cuello uterino han servido como base para el desarrollo de una metodología de caracterización y diagnóstico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas. **MÉTODO:** Se aplicó una nueva medida morfométrica de células de cuello uterino, con base en la geometría fractal y euclidiana para diferenciar cuantitativamente células normales, con lesión intraepitelial de bajo grado (L-SIL) y alto grado (H-SIL), y evaluar atipias de significado indeterminado (ASCUS). Para esto se utilizaron 80 fotografías de citología de cuello uterino diagnosticadas con los parámetros convencionales, 20 normales, 20 ASCUS, 20 L-SIL y 20 H-SIL. Se calculó la dimensión fractal de cada una de ellas mediante el método de *box counting*, así como los espacios de ocupación del borde del núcleo y el citoplasma celular. Seguidamente se aplicaron los parámetros matemáticos diferenciadores de aplicación diagnóstica de la metodología desarrollada previamente. **RESULTADOS:** Al aplicar la metodología se encontró que las medidas permiten diferenciar cuantitativamente normalidad, L-SIL y H-SIL. También permitió establecer la cercanía de una célula ASCUS a normalidad o enfermedad. **CONCLUSIONES:** Se aplicó una nueva medida morfométrica diagnóstica de aplicabilidad clínica con base en geometría fractal y euclidiana, útil para la valoración de citologías de cuello uterino.

PALABRAS CLAVE: Diagnóstico, fractal, cuello del útero, citología, neoplasias.

SUMMARY

OBJECTIVE: The fractals and the euclidean measures of the cervical cells have served as the basis for the development of a methodology for characterization and the diagnosis of the preneoplastic and the neoplastic lesions. **METHOD:** In this work, a new morphometric measurement of the cervical cells was applied, based on fractal and the Euclidean geometry to differentiate quantitatively normal cells, with low grade intraepithelial lesion (L-SIL) and high grade (H-SIL), and evaluate the atypia of indeterminate meaning (ASCUS). For this, 80 photographs of the cervical cytology diagnosed with conventional parameters were used, 20 normal, 20 ASCUS, 20 LSIL and 20 HSIL. The fractal dimension of each of them was calculated using the Box Counting method, as well as the spaces occupied by the edge of the nucleus and the cellular cytoplasm. Then, a mathematical differentiation of the diagnostic parameters of a methodology previously developed, were applied. **RESULTS:** The measures made were able to distinguish quantitatively normality, L-SIL and H-SIL. It also allowed establishing the proximity of an ASCUS to normality or disease. **CONCLUSIONS:** A new diagnostic morphometric measure of the clinical applicability was applied based on the fractal and the Euclidean geometry, useful for the assessment of cervical cytology's.

KEY WORDS: Diagnosis, fractal, cervix uteri, cytology, neoplasms.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Licens

Recibido: 03/04/2019 Revisado: 31/05/2019
Aceptado para publicación: 17/07/2019
Correspondencia: Dr. Javier Rodríguez V. Cra. 79B N° 51-16 Sur. Int. 5. Apto. 102, Barrio Kennedy, Bogotá D.C., Colombia. Tel: 0571 3118852278;
E-mail: grupoinsight2025@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El propósito que tiene la medición de una magnitud física tiene una relación directa con la métrica a utilizar. Las propiedades de las figuras en el espacio o el plano, son estudiadas mediante la geometría euclidiana. Sin embargo, los objetos de la naturaleza en esencia son irregulares, por lo que no pueden ser descritos correctamente mediante esta geometría. Surge la necesidad de crear una nueva geometría que describa los objetos irregulares de la naturaleza. Es así como Mandelbrot desarrolló una medida del grado de irregularidad de los objetos, que denominó dimensión fractal ⁽¹⁾.

Existen tres tipos de fractales: abstracto cuya dimensión fractal se mide mediante la dimensión de Hausdorff ⁽²⁾; estadístico, cuyo grado de complejidad es calculado mediante la ley de Zipf / Mandelbrot ⁽³⁾; y salvaje, cuya dimensión fractal se calcula a partir del método de *box-counting* ⁽⁴⁾. Estructuras como las células y tejidos del cuerpo humano son denominados fractales salvajes, y se miden mediante el método de *box-counting* ^(2,4), que relaciona la ocupación espacial de un objeto en diferentes escalas.

De todos los cánceres ginecológicos, el cáncer de cuello uterino es el más común en las mujeres a nivel mundial, presentando tasas de mortalidad ^(5,6) comparables al cáncer de seno, siendo el cuarto más frecuente en mujeres en el continente americano, y el segundo cáncer más frecuente en mujeres entre 15 y 44 años ⁽⁷⁾. Su diagnóstico oportuno a partir de la citología cérvico vaginal (CCV) en estadios tempranos es muy importante ^(8,9) dado que en estas etapas podría llegar a ser curable ⁽¹⁰⁻¹²⁾, con una tasa de sobrevida a 5 años por encima del 90 %.

La CCV es un examen invasivo de bajo costo, que permite detectar tejido cervical anormal antes de que progrese a cáncer invasivo ⁽¹³⁾, lo

que constituye a la CCV como una herramienta esencial en la reducción de la mortalidad ⁽¹⁴⁾. Nanda y col., realizaron una revisión sistemática para evaluar la precisión diagnóstica de la CCV, encontrando que aunque su especificidad era del 98 %, su sensibilidad era en promedio del 51 % ⁽¹⁵⁾, lo que se ha confirmado en estudios análogos, que reportan promedios de sensibilidad y especificidad similares ⁽¹⁶⁾. En otros estudios realizados se ha demostrado que la CCV tiene una menor especificidad para lesiones intraepiteliales de alto grado que para lesiones de bajo grado ⁽¹⁷⁾. Adicionalmente, se presentan falsos negativos con una prevalencia entre 20 % y el 40 % ^(18,19), con un promedio de 35,5 % ⁽²⁰⁾.

Estos hechos demuestran que no se ha establecido un sistema unificado de evaluación a nivel mundial que sea de alta efectividad en la prevención de la evolución de lesiones preneoplásicas. Actualmente el Sistema de Bethesda ⁽²¹⁾ es el más utilizado para reportar las CCV. Este sistema es descriptivo e incluye todos los aspectos citológicos (hormonal, morfológico y microbiológico); estableciendo clasificaciones como las células ASCUS, células escamosas atípicas de significado indeterminado, la lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL) y de alto grado (H-SIL) incluyendo en esta última clasificación ⁽²²⁾ el término de displasia moderada y los de displasia severa y carcinoma *in situ*.

La clasificación ASCUS corresponde al área gris entre los cambios benignos y la lesión intraepitelial, sin embargo, los cambios asignados a esta catalogación se realiza por exclusión, pues al observar los cambios no pueden clasificarse unívocamente, por lo que al buscar una interpretación son calificados como de significado indeterminado o incierto ⁽²²⁾. Nuevas medidas diagnósticas objetivas y reproducibles se han desarrollado en busca de superar las dificultades originadas por la utilización de parámetros cualitativos, tal como el sistema

Bethesda^(23,24). Recientemente se desarrolló una metodología⁽²⁵⁾ basada en medidas geométricas fractales y euclidianas que permitió una evaluación objetiva de células de cuello uterino, dando una evaluación cuantitativa no solo a estados de normalidad o de lesión sino también a la evolución entre estos estados, mostrando ser de ayuda diagnóstica al cuantificar células ASCUS, con lo que esta área gris quedaría superada.

Siguiendo esta perspectiva de investigación, el propósito del presente trabajo es aplicar de manera simultánea, la geometría euclidiana y fractal en la evaluación de células del epitelio escamoso cervical para el desarrollo de una nueva metodología de ayuda diagnóstica y de aplicación clínica para lesiones preneoplásicas y neoplásicas de cuello uterino, que permita superar las dificultades de los sistemas de evaluación actuales.

MÉTODO

Definiciones

Dimensión fractal: medida numérica que evalúa la irregularidad de un objeto. Para esta investigación se utilizará la definición de dimensión fractal de *box-counting*, empleada para fractales salvajes.

Figura 1. Dimensión fractal de *box-counting*:

$$D = \frac{\log N(2^{-(K+1)}) - \log N(2^{-K})}{\log 2^{K+1} - \log 2^K} = \log_2 \frac{N(2^{-(K+1)})}{N(2^{-K})}$$

Dónde: N: es el número de cuadros que contiene el contorno del objeto, K: el grado de partición de la cuadrícula, y D: la dimensión fractal.

Borde del objeto: es definido con base en la rejilla de 2 px x 2 px del espacio fractal de *box counting*, como el número de espacios ocupados por el borde de los objetos celulares (núcleo y citoplasma).

Superficie del objeto: número de píxeles que ocupan cada uno de los objetos, núcleo y citoplasma.

Procedimiento

Para el estudio se seleccionaron muestras de citología de cuello uterino de 80 mujeres con edades entre 20 y 67 años, provenientes de archivos de datos del grupo Insight, las cuales presentaron reportes de citología normal y con diferentes grados de lesión hasta carcinoma de acuerdo con los parámetros convencionales evaluados por un patólogo experto. Las células correspondientes a carcinoma están incluidas en las células clasificadas como H-SIL⁽²²⁾. Se desarrolló un estudio ciego, para esto los diagnósticos clínicos de las 80 muestras fueron enmascarados.

Se tomaron fotografías digitales de 20 células de cuello uterino normales, 20 ASCUS, 20 L-SIL y 20 H-SIL de los extendidos en lámina de las muestras citológicas, observadas microscópicamente en un microscopio *Nikon Eclipse®* ε200 con un aumento de 100 x.

Para cada imagen se superpusieron dos rejillas con cuadros de lados de 2 px y 4 px, se calculó la dimensión fractal (Figura 1) de cada uno de los objetos fractales definidos. Con la rejilla de 2 píxeles se cuantificó el número de cuadros que ocupa la frontera de cada uno de los objetos medidos y se calculó la resta entre los valores del borde del núcleo y citoplasma, también se midió la superficie del núcleo. Teniendo estas medidas se aplicaron los parámetros diferenciadores de normalidad y enfermedad hallados previamente⁽²⁵⁾:

Valores mayores o iguales a 161 en la resta de los bordes citoplasma-núcleo y superficies

nucleares menores o iguales a 735 son asociados a normalidad; valores mayores a 130 en la resta de los bordes citoplasma-núcleo y superficies nucleares mayores o iguales a 972 son asociados a LEIBG; mientras que las células LEIAG presentaran valores menores a 120 en la resta de los bordes citoplasma-núcleo.

Una vez las células se evaluaron matemáticamente, se desenmascararon las conclusiones diagnósticas convencionales para desarrollar el respectivo análisis estadístico, en el que se hallaron la sensibilidad y especificidad.

Análisis estadístico

Para desarrollar el análisis estadístico se procedió a desenmascarar las conclusiones clínicas de las muestras, estas conclusiones fueron tomadas como el *gold- estándar*.

Se calculó el valor de los verdaderos positivos (VP) correspondientes a las células que tanto por la evaluación con la metodología matemática como por el diagnóstico convencional fueron evaluadas como patológicas, los verdaderos negativos (VN) correspondientes a las células evaluadas matemáticamente como normal y de igual forma con el diagnóstico convencional, los falsos positivos (FP) correspondientes al número de células que clínicamente son diagnosticadas como normales pero matemáticamente como patológicas y los falsos negativos (FN) que es el número de células evaluadas matemáticamente como normales pero con diagnóstico clínico de enfermedad. Con estos valores se halló la sensibilidad y especificidad. Las células clasificadas como ASCUS al no tener un diagnóstico clínico específico de enfermedad o normalidad, fueron excluidas del análisis estadístico.

RESULTADOS

Para las células normales (Cuadro 1), los

valores de frontera de citoplasma estuvieron entre 425 y 490, los valores de frontera y superficie nuclear estuvieron entre 21 y 53, y entre 34 y 723 respectivamente, los valores de las restas de las fronteras variaron entre 378 y 448. Para las células LSIL (Cuadro 2) los valores de frontera de citoplasma estuvieron entre 253 y 538, los valores para las restas estuvieron entre 148 y 453, los valores de la superficie nuclear variaron entre 1 303 y 3 437, y para la frontera nuclear los valores estuvieron entre 43 y 139.

Para las células HSIL (Cuadro 3) los valores de las restas estuvieron entre 11 y 83, los valores de las fronteras del núcleo y citoplasma estuvieron entre 41 y 141 y entre 59 y 189 respectivamente; y los valores de superficie nuclear varió entre 493 y 2 723. Para las células ASCUS (Cuadro 4), los valores de las restas se encontraron entre 227 y 383 y la superficie nuclear varió entre 110 y 2 871; los valores de las fronteras del citoplasma y núcleo oscilaron entre 291 y 503 y entre 29 y 133 respectivamente. El 30 % de las células ASCUS fueron evaluadas matemáticamente como normales y las restantes tuvieron medidas correspondientes a L-SIL. Todos los valores de las células medidas estuvieron dentro de los límites establecidos para la evaluación matemática establecida previamente ⁽²⁵⁾, y los valores de sensibilidad y especificidad fueron de 100 %.

Cuadro 1. Medidas de 7 de las células normales. Fron: Frontera, Sup: Superficie

Núcleo Fron	Sup	Fron Cit	RESTA
49	34	434	385
25	602	429	404
45	150	489	444
21	720	439	418
50	160	490	440
23	711	470	447
25	221	472	447

Cuadro 2. Medidas de 7 de las células L-SIL.

Núcleo Fron	Sup	Fron Cit	RESTA
87	1 308	254	167
101	2 858	433	332
86	2 360	535	449
122	2 336	447	325
139	2 941	294	155
45	3 354	263	218
121	3 433	288	167

Cuadro 3. Medidas de 7 de las células H-SIL.

Núcleo Fron	Sup	Fron Cit	RESTA
42	498	120	78
49	907	61	12
79	829	98	19
90	1 970	168	78
134	2 715	188	54
59	712	142	83
68	1 322	99	31

Cuadro 4. Medidas de 7 de las células ASCUS. EM: Evaluación matemática, AN: ASCUS con patrones de normalidad, AL: ASCUS con patrones de enfermedad L-SIL.

Núcleo Fron	Sup	Fron Cit	RESTA	EM
89	1 308	324	235	AL
108	2 608	415	307	AL
113	2 588	486	373	AL
121	1 815	416	295	AL
45	2 665	303	258	AL
36	116	413	377	AN
30	344	351	321	AN

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se aplica una nueva metodología de ayuda diagnóstica a la evaluación de células de epitelio escamoso de cuello uterino, la metodología aplicada está basada en medidas de las geometrías fractal y euclidiana analizadas de forma simultánea. Este nuevo diagnóstico permitió determinar de manera objetiva y reproducible el grado de lesión de las células que van desde normalidad hasta H-SIL, mediante el cálculo de ocupación celular de los bordes y de la superficie nuclear, en el espacio generalizado del *box-counting*.

Un hecho importante derivado de los resultados hallados, es que la clasificación convencional basada en la observación cualitativa del tamaño del núcleo y del citoplasma ^(19,20,26), está sujeta a problemas de reproducibilidad ^(15,20,22-24,26,27), en cambio la metodología aplicada evidenció que puede superar esta dificultad, al existir un orden matemático propio de la estructura celular en el desarrollo pre-neoplásico y neoplásico que permite la cuantificación y diferenciación entre estados de normalidad y enfermedad. En este estudio se evidenció este orden matemático a partir de las medidas establecidas, las cuales establecen las diferencias cuantitativas entre normalidad y enfermedad, permitiendo superar las dificultades de las clasificaciones cualitativas.

El estado en el que se encuentra la célula y su cercanía a un estado de mayor gravedad, se caracterizó mediante la observación simultánea de las medidas del núcleo celular y de la resta de las fronteras citoplasma-núcleo; esta nueva forma de observar la morfometría celular resulta de gran ayuda en la distinción diagnóstica, en particular para las células ASCUS, porque se permite aclarar que tan cerca está de un estado de normalidad o enfermedad.

Trabajos previos realizados aplicando solo la geometría fractal han encontrado que esta puede ser de utilidad en la evaluación de

diferentes procesos de evolución neoplásica, por ejemplo, ha permitido ayudar a disminuir el número de falsos positivos encontrados en la evaluación de mamografías digitales ^(28,29); un estudio basado en un análisis multi-fractal del tejido conectivo de inter-fase de la mucosa oral con diferentes grados de lesión neoplásica, encontró una gama de valores que permiten establecer los diferentes grados de lesión ⁽³⁰⁾. Para el caso de las células de cuello uterino, las medidas fractales se ven enriquecidas con la medición simultánea de magnitudes euclidianas para establecer evaluaciones de aplicación experimental efectiva.

La metodología desarrollada es de carácter más objetivo y reproducible, porque puede ser aplicable a cada caso particular, al no depender de análisis poblacionales ni de factores de riesgo. Su aplicación a la clínica puede facilitar la creación de nuevas políticas de evaluación para la salud pública, promoviendo soluciones más efectivas y económicas que permitan alertar de manera oportuna algún tipo de anomalía celular del epitelio escamoso.

La metodología del presente trabajo parte de una concepción acausal similar a la que se ha sostenido dentro de líneas de pensamiento de la física como la mecánica estadística ⁽³¹⁾ y la mecánica cuántica ⁽³²⁾, lo que hace dispensable el uso de metodologías que tienen en cuenta múltiples factores de riesgo y variables individuales vinculados con un desenlace particular tal como sucede con la epidemiología y bioestadística.

Un fenómeno como el desarrollo de una lesión intraepitelial de células escamosas de cuello uterino no puede ser visto como una trayectoria única continua de evolución celular, porque este fenómeno tan sólo puede ser estudiado mediante el análisis de sus “ventanas temporales”, tal como lo planteara Prigogine ⁽³³⁾ al referirse al estudio de fenómenos que son indescriptibles a través de medidas continuas y a través de relaciones

causales temporales. Sin embargo, el hecho de que las relaciones causales sean sometidas a un proceso de abstracción, ello no implica que el fenómeno sometido a estudio carezca de órdenes físico-matemáticos subyacentes a la estructura celular. De hecho, la metodología constituye una herramienta que permitiría predecir la evolución de una trayectoria celular hacia la malignidad, facilitando el establecimiento de diagnósticos tempranos e intervenciones oportunas.

La aplicación de teorías físicas y matemáticas desde esta perspectiva ha permitido desarrollar metodologías aplicables a diferentes áreas de la medicina para el estudio de diversos fenómenos. En el área de la cardiología, diferentes metodologías se han aplicado para la diferenciación de estados de normalidad y enfermedad, basadas en la teoría de la probabilidad ⁽³⁴⁾ y la entropía ⁽³⁵⁻³⁸⁾, así como basadas en leyes exponenciales caóticas ⁽³⁹⁾. En el área de la infectología, se desarrolló una metodología basada en la teoría de la probabilidad para predecir el número de células CD4 a partir del número de leucocitos y linfocitos totales de sangre periférica ⁽⁴⁰⁾ y finalmente, en el campo de la inmunología y biología molecular se han desarrollado metodologías que permiten predecir cuáles de los péptidos se unirán a ciertas secuencias proteicas del huésped ⁽⁴¹⁾.

AGRADECIMIENTOS

Este artículo es resultado del proyecto MED-1344, financiado por el fondo de investigaciones de la Universidad Militar Nueva Granada. Agradecemos de manera especial al Dr. Fernando Cantor, Vicerrector de Investigaciones, a la Dra. Martha Bahamón, Vicerrectora Académica, al Dr. Jorge Luque, decano de la Facultad de Medicina y al Teniente Coronel Médico Luis Antonio Castro Gómez, director del Centro de Investigaciones de la Facultad de Medicina por su constante apoyo y colaboración en nuestras investigaciones. Agradecemos también al

Ingeniero Mario Castro. También agradecemos al Centro de investigaciones de la Clínica del Country, especialmente al Dr. Tito Tulio Roa, Director de Educación Médica; al Dr. Alfonso Correa, Director del Centro de Investigaciones, al Dr. Jorge Ospina, Director Médico; a la Dra. Adriana Lizbeth Ortiz, Epidemióloga y a Silvia Ortiz, por su apoyo a nuestro trabajo.

DEDICATION: *To our children*

REFERENCIAS

- Mandelbrot B. Introducción. En: Mandelbrot B, editor. Los Objetos Fractales. Barcelona: Tusquets Ediciones. S.A; 2000.p.13-26.
- Peitgen O, Jürgens H, Saupe D. Classical fractals and self-similarity. En: Chaos and Fractals: New Frontiers of Science. Nueva York: Springer-Verlag; 1992.p.63-134.
- Rodríguez J. Comportamiento fractal del repertorio T específico contra el alérgeno Poa p9. Rev Fac Med Univ Nac Colomb. 2005;53(2):72-78.
- Peitgen O, Jürgens H, Dietmar S. Length area and dimension: Measuring complexity and scalling properties. En: Chaos and Fractals. New Frontiers of Science. Nueva York: Springer-Verlag; 1992.p.183-228.
- Yang BH, Bray FI, Parkin DM, Sellors JW, Zhang ZF. Cervical cancer as a priority for prevention in different world regions: An evaluation using years of life lost. Int J Cancer. 2004;109(3):418-424.
- World Health Organization. International Agency for Research Center. Globocan 2008. Fact Sheets: Cervix uteri, Worldwide [Internet]. C2008 [actualizado 2008; Consultado 2013 Feb5] Disponible en: URL: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
- WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and related cancers in Americas. Summary report 2010. Disponible en: URL: www.who.int/hpvcentre
- Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia: Using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. JAMA. 1999;281(17):1605-1610.
- Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effects of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: Evaluation based on routinely collected statistics. BMJ. 1999;318(7188):904-908.
- Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, et al. American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52(6):342-362.
- Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(1):295-304.
- Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: A systematic review and meta-analysis. Lancet. 2001;358(9284):781-786.
- Robbins S. Aparato genital femenino. En: Patología estructural y funcional. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España S.A; 1996.p.1156-1160.
- Weiderpass E, Labrèche F. Malignant tumors of the female reproductive system. Saf Health Work. 2012;3:166-180.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. Ann Intern Med. 2000;132:810-819.
- Goldie SJ, Gaffikin L, Goldhaber-Fiebert JD, Gordillo-Tobar A, Levin C, Mahe C, et al. Cost-effectiveness of cervical cancer screening in five developing countries. N Engl J Med. 2005;353:2158-2168.
- Scheiden R, Wagener C, Knolle U, Dippel W, Capesius C. Atypical glandular cells in conventional cervical smears: Incidence and follow-up. BMC Cancer. 2004;4:37.
- Subramaniam A, Fauci JM, Schneider KE, Whitworth JM, Erickson BK, Kim K, et al. Invasive cervical cancer and screening: What are the rates of unscreened and under screened women in the modern era? J Low Genit Tract Dis. 2011;15:110-113.
- National Institutes of Health. NIH Consensus Statement Online 1996 April 1-13 [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; [cited 2012 Jun 15]. Disponible en: URL: <http://consensus>.

- nih.gov/1996/1996cervicalcancer102html.htm.
20. Spence AR, Goggin P, Franco EL. Process of care failures in invasive cervical cancer: Systematic review and met analysis. *Prev Med.* 2007;45:93-106.
 21. Dim CC. Towards improving cervical cancer screening in Nigeria: A review of the basics of cervical neoplasm and cytology. *Niger J Clin Pract.* 2012;15:247-252.
 22. Lacruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de Papanicolaou a Bethesda 2001). *Rev Esp Patol.* 2003;36(1):5-10.
 23. Geisinger KR, Vrbic C, Grzybicki DM, Wagner P, Garvin AJ, Raab SS. Inter observer variability in human papillomavirus test results in cervico vaginal cytologic specimens interpreted as atypical squamous cells. *Am J Clin Pathol.* 2007;128(6):1010-1014.
 24. Stoler MH, Schiffman M. Atypical squamous cells of undetermined significance low-grade squamous intraepithelial lesion triage study (ALTS) group. Inter observer reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: Realistic estimates for the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA.* 2001;285:1500-1505.
 25. Prieto Bohórquez S, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y. Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic geometric cellular organization. *BMC Medical Physics.* 2014;14:2.
 26. Schmidt, JL, Henriksen JC, McKeon D, Savik K, Gulbahce HE, Pambuccian SE. Visual estimates of nucleus-to-nucleus ratios: Can we trust our eyes to use the Bethesda ASCUS and LSIL size criteria? *Cancer.* 2008;114(5):287-293.
 27. Lachman MF, Cavallo-Calvanese C. Qualification of atypical squamous cells of undetermined significance in an independent laboratory: Is it useful or significant? *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:421-429.
 28. Pohlman S, Powell K, Obuchowski NA. Quantitative classification of breast tumors in digitized mammograms. *Med Phys.* 1996;23:1337-1345.
 29. Lefebvre F, Benali H. A Fractal Approach to the segmentation of micro-calcifications in digital mammograms. *Med Phys.* 1995;22:381-390.
 30. Landini G, Rippin JW. Fractal dimensions of epithelial connective tissue interfaces in premalignant and malignant epithelial lesions of the floor of mouth. *Anal Quant Cytol Histol.* 1993;15:144-149.
 31. Feynman R. Los principios de la mecánica estadística. En: Feynman R, Leighton RB, Sands M, editores. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana S.A; 1987.p.40-41.
 32. Feynman R, Leighton RB, Sands M. Comportamiento cuántico. En: Feynman R, Leighton RB, Sands M, editores. Wilmington: Addison-Wesley Iberoamericana S.A.; 1987.p.37-41.
 33. Fernández-Rañada A. Introducción. En: Fernández-Rañada A, editor. Orden y Caos. Scientific American. Prensa Científica S.A; 1990.p.4-8.
 34. Rodríguez J, Correa C, Ortiz L, Prieto S, Bernal P, Ayala J. Evaluación matemática de la dinámica cardíaca con la teoría de la probabilidad. *Rev Mex Cardiol.* 2009;20(4):183-189.
 35. Rodríguez J. Entropía proporcional de los sistemas dinámicos cardíacos: Predicciones físicas y matemáticas de la dinámica cardíaca de aplicación clínica. *Rev Colomb Cardiol.* 2010;17:115-129.
 36. Rodríguez J. Proportional entropy of the cardiac dynamics in CCU patients. 7th International Meeting Intensive Cardiac Care. October 30 at November 1. Tel Aviv, Israel. 2011.
 37. Rodríguez J. Proportional entropy applied to the clinic prediction of cardiac dynamics. ICI Meeting 2012. Tel Aviv, Israel, 2012.
 38. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Aguirre G, Méndez L. Proportional entropy applied to the clinical diagnostic of cardiac dynamic: Blind study with 600 holter. The 61st Annual Conference of the Israel Heart Society in association with The Israel Society of Cardiothoracic Surgery. 2014.
 39. Rodríguez J. Mathematical law of chaotic cardiac dynamic: Predictions of clinic application. *J Med Med Sci.* 2011;2(8):1050-1059.
 40. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Pérez C, Mora J, Bravo J, et al. Predictions of CD4 lymphocytes' count in HIV patients from complete blood count. *BMC Medical Physics [Internet].* 2013 [citado el 16 de septiembre de 2013] 13:3. Disponible en: URL: <http://www.biomedcentral.com/1756-6649/13/3>.
 41. Rodríguez J, Bernal P, Prieto S, Correa C. Teoría de péptidos de alta unión de malaria al glóbulo rojo. Predicciones teóricas de nuevos péptidos de unión y mutaciones teóricas predictivas de aminoácidos críticos. *Inmunología.* 2010;29(1):7-19.