

11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

121

**¿ES MAS FRECUENTE LA DETECCION DE LESIONES PRENEOPLASICAS
Y NEOPLASICAS EN CITOLOGIA CERVICOVAGINAL QUE CONTIENEN
CELULAS ENDOCERVICALES Y DE METAPLASIA EPIDERMIDE?**



276/12

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DRA. MA. DEL ROCIO PLATA COLIN

MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Enrique Garcia Lara

Dr. Enrique García Lara
Subdirector de Ginecología y Obstetricia
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
Tutor y responsable de la especialidad
Director de tesis.

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
SUBDIRECCION DE
INVESTIGACION

Villanueva Egan

Dr. Luis Villanueva Egan.
Subdirector de Investigación,
Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION DE
INVESTIGACION

Maria de los Dolores Saavedra Ontiveros

Dra. María de los Dolores Saavedra Ontiveros
Directora de Investigación.
Hospital General Dr. Manuel Gea González

Ma Teresa Velasco Jimenez



Hospital General
"Dr. Manuel Gea Gonzalez"

Subdirección de Enseñanza

Dra. Ma Teresa Velasco Jimenez
Subdirectora de Enseñanza
Hospital General Dr. Manuel Gea González

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA

Hector J. Villarreal Velarde
Dr. Hector J. Villarreal Velarde.
Director de Enseñanza.
Hospital General Dr. Manuel Gea González

Agradezco principalmente a Dios, por estar siempre conmigo y haberme puesto en este camino.

A MIS PADRES,

Por ser un ejemplo, por su amor, por su sabiduría y por todo su apoyo incondicional.

A MI QUERIDO JUAN,

Por ser mi mejor amigo, por su eficiencia, por su aliento constante en los incontables esfuerzos; por estar siempre.

A MIS HERMANOS,

Lupita, Irma y Mario, por su entusiasmo y apoyo.

A MIS MAESTROS,

Del Hospital General Dr. Manuel Gea González, por todas sus enseñanzas.

A LOS DOCTORES,

Nassira M. de Larios, Penelope Romero y Guillermo de la Mora Levy, por su colaboración en este trabajo de investigación.

Mil gracias.

Rocío.

INDICE.

1. ANTECEDENTES.....	5
2. MARCO DE REFERENCIA.....	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
4. JUSTIFICACION.....	15
5. OBJETIVO.....	17
6. HIPOTESIS.....	18
7. DISEÑO.....	18
8. MATERIAL Y METODOS.....	19
9. VALIDACION DE DATOS (ANALISIS DE DATOS).....	26
10. CONSIDERACIONES ETICAS.....	27
11. RESULTADOS.....	28
12. TABLAS.....	32
13. DISCUSION.....	41
14. CONCLUSIONES.....	48
15. BIBLIOGRAFIA.....	50

ANTECEDENTES

La más importante de las afecciones ginecológicas tanto por su frecuencia, como por su gravedad, es el carcinoma del cuello uterino (CaCU). En nuestro medio es el cáncer más común en las mujeres y comprende hasta el 30% de las neoplasias malignas en pacientes del sexo femenino.¹

La frecuencia y mortalidad del CaCU ha disminuido en las últimas décadas en países desarrollados, gracias a los programas de detección temprana.²⁻⁵ Sin embargo sigue siendo un problema mundial de salud, principalmente en países subdesarrollados.

Los factores de riesgo asociados a este padecimiento son: Inicio de vida sexual activa a edad temprana, múltiples parejas sexuales, parejas sexuales que tengan a su vez múltiples parejas y tabaquismo. Así mismo el virus del papiloma humano (VPH) juega un papel etiológico importante.^{4,6}

Existen lesiones potencialmente precursoras de CaCU, éstas se denominan genéricamente lesiones intraepiteliales y están caracterizadas tanto por cambios displásicos confinados al epitelio del cuello uterino como por la evidencia morfológica de infección por el virus del papiloma humano (IVPH). Las lesiones intraepiteliales se clasifican como lesiones de bajo y alto grado; incluyendo en las lesiones de bajo grado a la presencia de coilocitos y en las de alto grado a la displasia moderada y grave (carcinoma in situ). Es importante considerar que no existe necesariamente evolución de una lesión hacia otra (vgr. evolución de una lesión intraepitelial de bajo grado hacia una de alto grado), de hecho la mayor parte de las mismas se mantienen iguales. Así también, una lesión intraepitelial de bajo grado puede revertir o transformarse hacia una lesión de alto grado. De igual forma es supuesto que una lesión de alto grado surgió de novo de esta manera. Existe evidencia de que el desarrollo de invasión en un carcinoma puede tomar varios años. Por otro lado, el objetivo principal de los métodos de detección temprana es el de detectar el CaCU en etapas tempranas (in situ) o cuando existen lesiones precursoras (lesiones intraepiteliales).^{4,5}

El método usado para la detección temprana de CaCU es la citología del cuello uterino. Este método fue descrito por Papanicolaou en 1943. Por mucho tiempo se usó la clasificación de este autor para reportar los hallazgos citológicos. Sin embargo, en 1991, un comité de expertos elaboró un nuevo sistema de terminología para el informe de los resultados de citología cérvicovaginal llamada sistema Bethesda, la cual es utilizada en la actualidad.

7-10

Los cambios principales del sistema Bethesda fueron: 1) Eliminación de la calificación numérica de Papanicolaou, 2) Valoración de la calidad del frotis, 3) uso de terminología diagnóstica precisa para facilitar la comunicación entre el citólogo y el clínico, 4) Introducción del término "lesión escamosa intraepitelial " para substituir el término NIC y 5) Clasificación de las anomalías citológicas en tres categorías: a) Células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS por sus siglas en Inglés), b) Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado y c) Lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado.⁷⁻¹⁰

A pesar de que la citología es el método de detección temprana ampliamente utilizado, este no es un método infalible para la detección de patología en el cuello uterino. Se ha reportado que la citología puede tener falsos negativos hasta en un 20%. El porcentaje de falsos negativos se puede reducir hasta un 2% si 3 citologías anuales son negativas. Por lo anterior en pacientes con bajo riesgo y con tres citologías negativas, se puede recomendar que la citología se repita cada 3 años.³⁻⁵

La causa de la subestimación de patología o de falsos negativos se debe principalmente a una muestra citológica de mala calidad, casi siempre secundario a una mala técnica en la toma de ésta.

De acuerdo con el Sistema de Bethesda, las características que se evalúan y que permiten establecer lo óptimo de una muestra de citología cérvicovaginal son:

1. Identificación de paciente.
2. Información clínica pertinente: Se refiere a datos clínicos que faciliten o aclaren la interpretación de la laminilla.

3. Interpretabilidad técnica: Se refiere a las características propias de las células que hacen posible su interpretación. Estas características se resumen a continuación:

a) Cantidad: Se considera que para que la citología cervicovaginal sea interpretable debe tener por lo menos 10% de la superficie de la laminilla ocupada por células epidermoides.

b) Capacidad de ser visualizadas: Esta característica puede ser comprometida por inflamación, sangre, contaminación, mala extensión del frotis, etc.

Cuando estos factores afectan más del 75% de las células epiteliales se considera que la muestra es no evaluable y por lo tanto NO SATISFACTORIA. Cuando estos factores afectan entre el 50 y el 75% de las células epiteliales se considera que la muestra es interpretable pero con limitaciones técnicas, por lo que se categoriza como SATISFACTORIA PERO LIMITADA POR...

4. Muestreo de la zona de transición de epitelios (plano estratificado-columnar). El Ca CU surge más frecuentemente en la zona de transición de epitelios, es por ello que se considera que una muestra de citología cervicovaginal ideal debe contener células endocervicales o de

metaplasia. Cuando no existen estas células en el frotis se considera que la muestra es SATISFACTORIA PERO LIMITADA, ya que el sitio de localización del cambio de epitelios puede variar por diferentes causas.

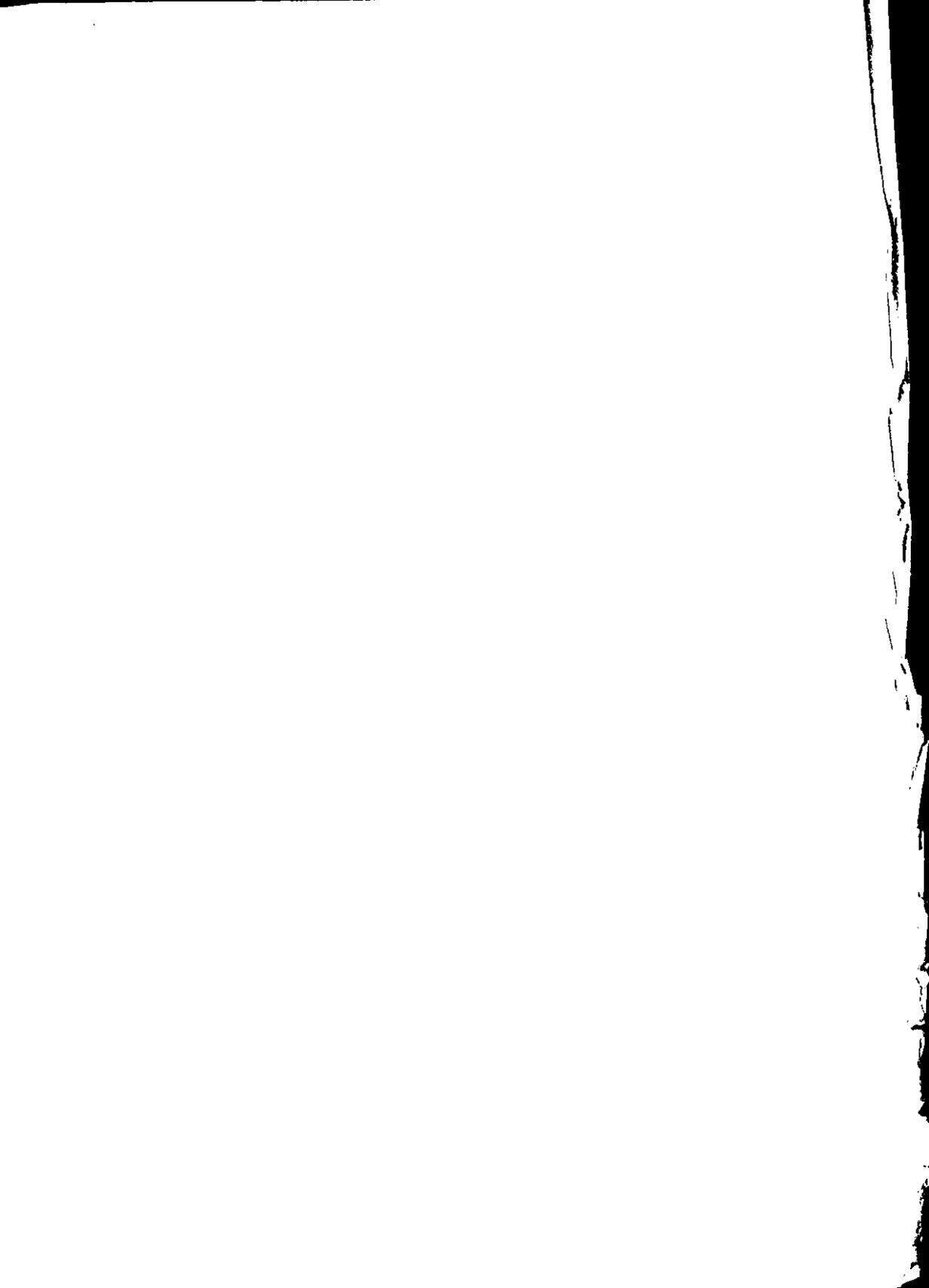
Como se puede observar el adecuado muestreo de la zona de transformación, es parte importante en la calificación de lo adecuado de la muestra y esto se debe a que en esta zona es donde se desarrolla la mayoría de patología maligna del cuello uterino. Parece ser que la única forma de asegurarse que la muestra fue tomada de la zona de transformación es la presencia de células endocervicales en el frotis aunque algunos autores consideran suficiente la presencia de células de metaplasia epidermoide como representativas de la zona.

Existen criterios numéricos para considerar positiva la presencia de células endocervicales o de metaplasia. En ambos casos se requiere contar con dos grupos de al menos 5 células cada uno.

No obstante lo anterior, la utilidad de valorar el muestreo de la zona de transformación es controvertida. Los análisis horizontales demuestran que los

frotis que contienen elementos de la zona de transformación detectan más lesiones que aquellos que carecen de dichas células.^{11,12} Esto es entendible ya que las lesiones intraepiteliales se presentan con mayor frecuencia y más tempranamente en la unión escamocolumnar. Sin embargo en dos estudios prospectivos realizados por los mismos autores no se demuestra que los frotis sin células endocervicales repetidos, después de citologías normales y adecuadas, detecten más lesiones que los frotis con células endocervicales. En otras palabras después de un frotis normal y adecuado, los frotis subsecuentes tanto adecuados como inadecuados detectan de igual forma las lesiones del cuello uterino. Por lo tanto un frotis sin células endocervicales después de un frotis con células endocervicales cuyo resultado fue negativo puede tener suficiente validez.¹⁴

En consecuencia, la decisión de repetir los frotis cuando no hay elementos de la zona de transformación debería individualizarse de acuerdo a las características de cada caso; en pacientes con bajo riesgo para CaCU y con una citología previa adecuada, no es necesario repetir la citología; por el contrario en pacientes con alto riesgo y con una citología previa inadecuada, será necesario repetir la citología.³⁻⁶



MARCO DE REFERENCIA

La utilidad de las células endocervicales y de metaplasia en la citología cérvicouterina es controvertida; los estudios que hablan a favor se basan en lo siguiente:

1. Las células endocervicales son el indicador más confiable para poder decir que la muestra fue tomada de la unión escamocolumnar (sitio donde se origina las lesiones precursoras de cáncer).
2. En citologías de epitelios no atróficos se considera igual de confiable para establecer el muestreo de la zona de transición la presencia de células de metaplasia epidermoide.
3. En estudios transversales se ha demostrado que los frotis que contienen células endocervicales o de metaplasia, detectan más lesiones preneoplásicas que los frotis sin células endocervicales o de metaplasia ^{11,12}

Sin embargo algunos otros estudios han reportado que la presencia de células endocervicales en los frotis no es necesaria, basando sus resultados en

lo siguiente: En sus estudios los frotis sin células endocervicales muestran igual cantidad de atipia y cáncer que los que tiene células endocervicales. ¹³⁻¹⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es más probable detectar lesiones preneoplásicas y neoplásicas en citología cérvicovaginal, si los frotis contienen células endocervicales y/o de metaplasia?

JUSTIFICACION

El CaCU, es el cáncer más frecuente en países subdesarrollados como el nuestro. Representa una causa importante de morbimortalidad.¹ Hasta la fecha no existe un tratamiento totalmente efectivo para este padecimiento. La prevención y detección temprana son medidas que han mostrado que pueden reducir la frecuencia y mortalidad del CaCU.^{2,3}

La citología exfoliativa del cuello uterino es el método de detección temprana recomendado, ya que es un examen fácil y barato; sin embargo éste no es infalible y puede tener falsos negativos hasta en un 20%. La principal causa de falsos negativos parece ser que se debe a una toma inadecuada de la muestra.^{4-6,17,18} Se cree que la falta de células endocervicales y/o de metaplasia en la citología puedan limitar la calidad de la misma. Estudios que se han realizado para probar la utilidad de este marcador han tenido resultados controversiales.¹¹⁻¹⁶

En nuestro medio no existe ningún estudio que haya evaluado la utilidad de la presencia de células endocervicales y/o de metaplasia para el diagnóstico de lesiones preneoplásicas o neoplásicas.

OBJETIVO

Conocer la frecuencia de células endocervicales y de metaplasia en citologías con patologías neoplásicas y potencialmente neoplásicas, así como en citologías negativas para estas patologías.

HIPOTESIS

Si la presencia de células endocervicales y/o de metaplasia establece que se ha muestreado la zona de transición de epitelios que es el sitio donde ocurren más frecuentemente los fenómenos preneoplásicos y neoplásicos, entonces la frecuencia de detección de este tipo de lesiones será mayor en muestras que contengan células endocervicales y/o de metaplasia.

DISEÑO

Estudio comparativo, transversal, abierto, observacional y prospectivo.

HIPOTESIS

Si la presencia de células endocervicales y/o de metaplasia establece que se ha muestreado la zona de transición de epitelios que es el sitio donde ocurren más frecuentemente los fenómenos preneoplásicos y neoplásicos, entonces la frecuencia de detección de este tipo de lesiones será mayor en muestras que contengan células endocervicales y/o de metaplasia.

DISEÑO

Estudio comparativo, transversal, abierto, observacional y prospectivo.

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Citologías exfoliativas de cuello uterino de los archivos de los últimos 3 años del Departamento de Citología del Hospital General Dr. Manuel Gea González y del Departamento de Patología del Instituto Nacional de la Nutrición “Salvador Zubirán” (INNSZ). En ambas Instituciones las muestras estudiadas fueron obtenidas con instrumentos diferentes al cepillo endocervical (espátulas, hisopos y abatelenguas).

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

De acuerdo a la hipótesis, el diagnóstico de lesión intraepitelial o CaCU será más frecuente si se encuentran células endocervicales. En la literatura, el porcentaje de citologías con diagnóstico de lesiones intraepiteliales o CaCU que tienen células endocervicales es de 65%; por lo que pensamos que en el grupo comparativo este porcentaje será de 50% como máximo, con lo que la

diferencia entre ambos grupos es de 15% (Δ). Para un error del 5% y una significancia del 5%, con una confianza del 95%. El tamaño calculado de la muestra total fue de al menos 400 citologías.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Citologías con diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo grado (LIBG), lesión intraepitelial de alto grado (LIAG) y CaCU en el periodo especificado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Citologías que no cumplan con el criterio de inclusión.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- a) Citologías con diagnóstico dudoso de acuerdo a las definiciones operacionales

DEFINICIONES OPERACIONALES:

LESION INTRAEPITELIAL CERVICAL. Se considera como todos los trastornos de maduración en las células epiteliales. Los trastornos de maduración se reflejan principalmente en las características nucleares. Las lesiones intraepiteliales se dividen en dos grupos de acuerdo a la célula de origen y a la gravedad de los cambios:

- a) *LIBG:* comprende a los trastornos de maduración que ocurren en células epidermoides superficiales (anteriormente denominados displasia leve). También se aplica a las manifestaciones morfológicas de infección por virus del papiloma humano (coilocitos).

- b) *LIAG:* Comprende a los trastornos de maduración que ocurren en células intermedias, parabasales y basales. Estos cambios son más acentuados que los que ocurren en células superficiales. Anteriormente a estos cambios se les denominaba displasia moderada, grave y carcinoma in situ.

Para fines de este estudio, se denominó a las lesiones intraepiteliales como *lesiones potencialmente neoplásicas.*

CaCU. Cáncer cervicouterino epidermoide, el cual comprende a todas las lesiones previamente descritas pero acompañadas de necrosis, inflamación acentuada, hemorragia y aparición de nucléolos en las células epiteliales así como la presencia de células alargadas (fibroideas) y células con irregularidades nucleares pronunciadas (convolutas).

Así mismo se denominó al CaCU como *lesión neoplásica*. Para fines de este estudio, tanto las lesiones potencialmente neoplásicas y neoplásicas constituirán nuestro *grupo problema* o en estudio.

CELULAS ENDOCERVICALES. Son células glandulares cuya morfología es cilíndrica, estas células tienen núcleo basal redondeado, citoplasma abundante y vacuolar.

CELULAS DE METAPLASIA. Son células derivadas a partir de células de reserva que se encuentran debajo del epitelio escamo columnar. Estas células se caracterizan por tener forma poligonal, núcleo central, citoplasma denso con

reforzamiento del mismo hacia la membrana citoplásmica. En ocasiones pueden mostrar alargamiento segmentario de las mismas.

COILOCITO. Son células de epitelio epidermoide del estrato superficial que muestran amplio halo claro perinuclear con reforzamiento de la densidad del citoplasma hacia la periferia. Asimismo, estas células muestran cambios nucleares consistentes en hiper cromatismo e irregularidad de la membrana nuclear.

Al inicio del estudio se unificó criterios entre los patólogos participantes para el reconocimiento de células endocervicales y de metaplasia, así como para el diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo y alto grado y de carcinoma invasor. Para esto se tomaron al azar 50 laminillas y utilizando los criterios operacionales antes mencionados, se estudió la concordancia diagnóstica entre los investigadores. El valor de KAPPA para la concordancia interobservador en el reconocimiento de células endocervicales fue de 0.90 y para células de metaplasia fue de 0.85. El valor de KAPPA para la concordancia interobservador para el diagnóstico de LIBG y de LIAG fue de 0.80 y 0.83 respectivamente y para el diagnóstico de carcinoma epidermoide fue de 0.95.

Por otro lado se formó un *grupo control* de 100 citologías negativas (que no tenían diagnósticos de LIBG, LIAG y CaCU), las cuales fueron tomadas aleatoriamente de ambas instituciones. Este grupo control se formó para comparar las variables de nuestro grupo estudiado. En algunas comparaciones el grupo control además estuvo constituido por los mismos casos de LIBG y LIAG del grupo problema.

VARIABLES

VARIABLES interdependientes:

1. Células endocervicales
2. Células de metaplasia
3. Lesión intraepitelial
4. CaCU

VARIABLES universales:

1. Edad. La cual se midió en años.

PARAMETROS DE MEDICION

Para las variables cualitativas y escala nominal:

1. Presentes o ausentes (nominal)
2. Presentes o ausentes (nominal)

Para variables cualitativas y escala ordinal:

3. Tipo: bajo o alto grado del Sistema Bethesda (ordinal)
4. Presente o ausente (nominal)

ANALISIS DE DATOS

Se utilizó estadística descriptiva como: porcentajes, promedios, medias e intervalos. Se analizaron los diferentes porcentajes de células endocervicales y de metaplasia, en los diferentes grupos y se realizaron comparaciones entre ellos. Se utilizó prueba de X^2 y prueba exacta de Fisher. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando la p tenía un valor <0.05 .

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo al artículo XVII, de la Ley General de Salud, en Materia de Investigación, sección I, este estudio se consideró como sin riesgo.

RESULTADOS

Se revisaron 464 citologías positivas para lesiones potencialmente neoplásicas (LIBG y LIAG) y lesiones neoplásicas (CaCU), en las dos instituciones hospitalarias. De acuerdo al diagnóstico, éstas se distribuyeron de la siguiente manera (Tabla 1): 295 pacientes con LIBG, 123 con LIAG y 46 con CaCU. El porcentaje de positividad de células endocervicales en total fue del 63%; 66% en los casos de LIBG, 63% en LIAG y del 45% en el CaCU. Con respecto a las células de metaplasia, estas se encontraron en el 74% del total de las muestras, siendo del 74%, 79% y 41% para las pacientes con LIBG, LIAG y CaCU respectivamente.

En el Hospital General Dr. Manuel Gea González, se detectaron 400 citologías positivas en el periodo señalado. Estas se distribuyeron de la siguiente manera (Tabla 2): 274 con LIBG, 86 con LIAG y 87 con CaCU. El promedio de edad de las pacientes fue de 41 años a intervalo (13 – 91). Las células endocervicales se encontraron en el 70% del total de las muestras; 70% en los casos de LIBG, 79% en LIAG y 47% en CaCU. Las células de

metaplasia se encontraron en el 76% de toda la muestra, siendo del 81% para LIBG y LIAG y 35% para CaCU.

En el INNSZ se detectaron 64 citologías positivas en el periodo señalado. Estas se distribuyeron de la siguiente manera (Tabla 3): 21 con LIBG, 37 LIAG y 6 CaCU. El promedio de edad de las pacientes fue de 54 años a intervalo (25 – 83). La frecuencia de células endocervicales en el total de este subgrupo fue del 25%; 19% en LIBG, 27% en LIAG y 33% en CaCU. Las células de metaplasia se encontraron positivas en el 59% de toda esta muestra. Fue del 52% en LIBG, 59% en LIAG y 33% en CaCU.

En la Tabla 4 se puede observar los porcentajes totales de positividad de células endocervicales y de metaplasia en ambas Instituciones. Las células endocervicales fueron positivas en el 63% de toda la muestra (70% en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y 25% para el INNSZ). Las células de metaplasia se encontraron en el 74% de toda la muestra (76% en el Hospital general Dr. Manuel Gea González y 59% en el INNSZ). Ambos tipos de células se encontraron positivas en 58% de la muestra. Cuando estas diferencias se compararon con el grupo control se encontró una $p=0.01$ (Tabla 5).

El grupo control, como se ha mencionado con anterioridad se formó con 100 citologías negativas para lesiones neoplásicas y potencialmente neoplásicas. El promedio de edad fue de: 47 años a intervalo (16 – 89). La división de este subgrupo por décadas se puede observar en la tabla 6.

Con respecto a la frecuencia de células endocervicales y de metaplasia por grupos de edad, ésta se puede observar en las Tablas 7, 8 y 9. La distribución de pacientes por grupos de edad, con citologías positivas se muestra en la Tabla 10. El 84% de las pacientes en el Hospital General Dr. Manuel Gea González se encuentran entre 20 y 60 años de edad. El 84% de las pacientes en el INNSZ se encuentra entre los 40 y 80 años.

Las diferentes variables como: presencia de células endocervicales y/o de células de metaplasia, fueron analizadas y comparadas entre el grupo problema y el grupo control mediante la prueba de X^2 y prueba exacta de Fisher. Estas comparaciones se realizaron por Institución y en forma global. Así mismo también se compararon los diferentes tipos de lesión entre si y con el grupo control. El análisis de las muestras del Hospital Gea González mostró

que las comparaciones entre el grupo problema y el grupo control, así como las comparaciones entre LIBG y LIAG contra el grupo control tuvieron una $P < 0.001$. Las comparaciones entre las muestras con CaCU y el grupo control en cuanto a la presencia de células endocervicales y la presencia de ambas células (endocervicales y de metaplasia), tuvieron una $P < 0.05$. Ver tabla 11.

En todas las comparaciones de las muestras del INNSZ (Tabla 12), se obtuvo una $p >$ de 0.05.

El análisis de las muestras de ambas Instituciones, mostró que las comparaciones entre el grupo problema y el grupo control, así como las comparaciones entre LIBG y LIAG contra el grupo control tuvieron una $P < 0.010$. Las comparaciones entre las muestras con CaCU y el grupo control en cuanto a la presencia de células endocervicales y la presencia de ambas células (endocervicales y de metaplasia), tuvieron una $P < 0.30$. Ver tabla 13.

TABLA 1

FRECUENCIA DE CELULAS ENDOCERVICALES Y DE METAPLASIA POR DIAGNOSTICO EN AMBAS INSTITUCIONES.

Diagnóstico	Total de Pacientes	Cel. Endocervicales (E)		Cel de metaplasia (M)		Cel. E y M		No E / no M	
		No	%	No	%	No	%	No	%
LIBG	295	197	66	234	79	186	63	50	16
LIAG	123	78	63	92	74	69	56	22	17
CaCU	46	21	45	19	41	16	34	22	47
Total	464	296	63	345	74	271	57	94	20

TABLA 2

FRECUENCIA DE CELULAS ENDOCERVICALES Y DE METAPLASIA POR DIAGNOSTICO EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ (GEA).

Diagnóstico	Total de Pacientes	Cel. Endocervicales (E)		Cel. de Metaplasia (M)		Cel. E y M		No E / no M	
		No	%	No	%	No	%	No	%
LIBG	274	193	70	223	81	182	66	40	14
LIAG	86	68	79	70	81	60	69	8	9
CaCU	40	19	47	14	35	14	35	21	52
Total	400	280	70	307	76	256	64	69	17

TABLA 3

FRECUENCIA DE CELULAS ENDOCERVICALES Y DE METAPLASIA POR DIAGNOSTICO EN EL INNSZ.

Diagnóstico	Total de Pacientes	Cel. Endocervicales (E)		Cel. de Metaplasia (M)		Cel. E y M		No E / no M	
		No	%	No	%	No	%	No	%
LIBG	21	4	19	11	52	4	19	10	47
LIAG	37	10	27	22	59	9	24	14	37
CaCU	6	2	33	5	83	2	33	1	16
Total	64	16	25	38	59	15	23	25	39

TABLA 4

POSITIVIDAD DE CELULAS ENDOCERVICALES Y DE METAPLASIA EN AMBAS INSTITUCIONES ESTUDIADAS.

INSTITUCION		CEL. ENDOCERVICALES		CEL. METAPLASIA		AMBAS CELULAS	
		No	(%)	No	(%)	No	(%)
GEA	(400)	280	(70)	307	(76)	256	(64)
INNSZ	(64)	16	(25)	38	(59)	15	(23)
TOTAL	(464)	296	(63)	345	(74)	271	(58)

TABLA 5

POSITIVIDAD DE CELULAS ENDOCERVICALES Y DE METAPLASIA EN EL GRUPO ESTUDIADO Y EL GRUPO CONTROL.

GRUPO	CEL. ENDOCERVICALES		CEL. METAPLASIA		AMBAS CELULAS	
	No	(%)	No	(%)	No	(%)
GRUPO ESTUDIADO	296	(63)	345	(74)	271	(58)
GRUPO CONTROL	26	(26)	41	(41)	17	(17)
<i>P</i>	0.01		0.01		0.01	

TABLA 6

FRECUENCIA DE CELULAS ENDOCERVICALES Y DE METAPLASIA EN EL GRUPO CONTROL

Edad	ENDOCERVICALES		METAPLASIA	
	No.	%	No.	%
10 - 19	0	0	1	33
20 - 29	2	25	1	12
30 - 39	3	23	6	46
40 - 49	8	20	10	25
50 - 59	6	31	12	63
60 - 69	2	20	5	50
70 - 79	5	71	5	71
80 - 89	0	0	1	100
90 - 99	0	0	0	0
TOTAL	26	26	41	41

Los porcentajes se obtuvieron tomando en cuenta el total de pacientes de cada grupo de edad.

TABLA 7

FRECUENCIA DE CELULAS ENDOCERVICALES POR GRUPOS DE EDAD

Edad	GEA		INNSZ		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
10 - 19	9	64	0	0	9	64
20 - 29	53	65	0	0	53	62
30 - 39	74	79	2	40	76	77
40 - 49	69	63	8	50	77	62
50 - 59	40	74	0	0	40	58
60 - 69	31	83	3	23	34	68
70 - 79	3	27	3	30	6	28
80 - 89	1	100	0	0	1	50
90 - 99	0	0	0	0	0	0
TOTAL	280	70	16	25	296	64

TABLA 8

FRECUENCIA DE CELULAS DE METAPLASIA POR GRUPOS DE EDAD

Edad	GEA		INNSZ		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
10 - 19	10	71	0	0	10	71
20 - 29	59	72	1	25	60	70
30 - 39	76	81	3	60	79	80
40 - 49	81	75	11	68	92	74
50 - 59	44	81	6	40	50	72
60 - 69	30	81	11	84	41	82
70 - 79	6	54	6	60	12	57
80 - 89	1	100	0	0	1	50
90 - 99	0	0	0	0	0	0
TOTAL	307	76	38	59	345	74

Los porcentajes se obtuvieron tomando en cuenta el total de pacientes de cada grupo de edad.

TABLA 9

FRECUENCIA DE CELULAS DE ENDOCERVICALES Y DE METAPLASIA EN AMBAS INSTITUCIONES

Edad	ENDOCERVICALES				METAPLASIA			
	GRUPO PROBLEMA		GRUPO CONTROL		GRUPO PROBLEMA		GRUPO CONTROL	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
10 - 19	9	64	0	0	10	71	1	33
20 - 29	53	62	2	25	60	70	1	12
30 - 39	76	77	3	23	79	80	6	46
40 - 49	77	62	8	20	92	74	10	25
50 - 59	40	58	6	31	50	72	12	63
60 - 69	34	68	2	20	41	82	5	50
70 - 79	6	28	5	71	12	57	5	71
80 - 89	1	50	0	0	1	50	1	100
90 - 99	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	296	63	26	26	345	74	41	41

Los porcentajes se obtuvieron tomando en cuenta el total de pacientes de cada grupo de edad.

TABLA 10

**DISTRIBUCION DE PACIENTES POR GRUPOS DE EDAD
EN AMBAS INSTITUCIONES**

Edad	GEA	INNSZ
10 - 19	3.5%	0.0%
20 - 29	20.3%	6.3%
30 - 39	23.3%	7.8%
40 - 49	27.0%	25.0%
50 - 59	13.5%	23.4%
60 - 69	9.3%	20.3%
70 - 79	2.8%	15.6%
80 - 89	0.3%	1.6%
90 - 99	0.3%	0.0%
TOTAL	100.0%	100.0%

TABLA 11

**COMPARACION DE VARIABLES ENTRE EL GRUPO PROBLEMA Y EL GRUPO CONTROL
GEA**

VARIABLE	GRUPO PROBLEMA		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	280	70	26	26	0.001
Cel. Metaplasia (M)	307	76	41	41	0.001
Cel. E y M	256	64	17	17	0.001
No E y No M	69	17	50	50	0.001

VARIABLE	LIBG		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	193	70	26	26	0.001
Cel. Metaplasia (M)	223	81	41	41	0.001
Cel. E y M	182	66	17	17	0.001
No E y No M	40	14	50	50	0.001

VARIABLE	LIAG		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	68	79	26	26	0.001
Cel. Metaplasia (M)	70	81	41	41	0.001
Cel. E y M	60	69	17	17	0.001
No E y No M	8	9	50	50	0.001

VARIABLE	CaCU		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	19	47	26	26	0.050
Cel. Metaplasia (M)	14	35	41	41	0.640
Cel. E y M	14	35	17	17	0.050
No E y No M	21	52	50	50	0.930

VARIABLE	LIBG		LIAG		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	193	70	68	79	0.150
Cel. Metaplasia (M)	223	81	70	81	0.800
Cel. E y M	182	66	60	69	0.600
No E y No M	40	14	8	9	0.200

VARIABLE	LIBG		CaCU		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	193	70	19	47	0.007
Cel. Metaplasia (M)	223	81	14	35	0.001
Cel. E y M	182	66	14	35	0.001
No E y No M	40	14	21	52	0.001

TABLA 12

**COMPARACION DE VARIABLES ENTRE EL GRUPO PROBLEMA Y EL GRUPO CONTROL
INNSZ**

VARIABLE	GRUPO PROBLEMA		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	16	25	26	26	0.11
Cel. Metaplasia (M)	38	59	41	41	0.11
Cel. E y M	15	23	17	17	0.11
No E y No M	25	39	50	50	0.11

VARIABLE	LIBG		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	4	19	26	26	0.24
Cel. Metaplasia (M)	11	52	41	41	0.67
Cel. E y M	4	19	17	17	0.20
No E y No M	10	47	50	50	0.78

VARIABLE	LIAG		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	10	27	26	26	0.11
Cel. Metaplasia (M)	22	59	41	41	0.16
Cel. E y M	9	24	17	17	0.06
No E y No M	14	37	50	50	0.14

VARIABLE	CaCU		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	2	33	26	26	0.12
Cel. Metaplasia (M)	5	83	41	41	0.09
Cel. E y M	2	33	17	17	0.09
No E y No M	1	16	50	50	0.10

VARIABLE	LIBG		LIAG		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	4	19	10	27	0.60
Cel. Metaplasia (M)	11	52	22	59	0.70
Cel. E y M	4	19	9	24	1.00
No E y No M	10	47	14	37	0.50

VARIABLE	LIBG		CaCU		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	4	19	2	33	0.50
Cel. Metaplasia (M)	11	52	5	83	0.35
Cel. E y M	4	19	2	33	0.18
No E y No M	10	47	1	16	0.35

TABLA 13

**COMPARACION DE VARIABLES ENTRE EL GRUPO PROBLEMA Y EL GRUPO CONTROL
AMBAS INSTITUCIONES**

VARIABLE	GRUPO PROBLEMA		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	296	63	26	26	0.010
Cel. Metaplasia (M)	345	74	41	41	0.010
Cel. E y M	271	57	17	17	0.001
No E y No M	94	20	50	50	0.010

VARIABLE	LIBG		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	197	66	26	26	0.001
Cel. Metaplasia (M)	234	79	41	41	0.010
Cel. E y M	186	63	17	17	0.010
No E y No M	50	16	50	50	0.010

VARIABLE	LIAG		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	78	63	26	26	0.010
Cel. Metaplasia (M)	92	74	41	41	0.010
Cel. E y M	69	56	17	17	0.010
No E y No M	22	17	50	50	0.010

VARIABLE	CaCU		GRUPO CONTROL		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	21	45	26	26	0.030
Cel. Metaplasia (M)	19	41	41	41	0.880
Cel. E y M	16	34	17	17	0.030
No E y No M	22	47	50	50	0.940

VARIABLE	LIBG		LIAG		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	197	66	78	63	0.500
Cel. Metaplasia (M)	234	79	92	74	0.370
Cel. E y M	186	63	69	56	0.220
No E y No M	50	16	22	17	0.920

VARIABLE	LIBG		CaCU		p
	No.	%	No.	%	
Cel. Endocervicales (E)	197	66	21	45	0.009
Cel. Metaplasia (M)	234	79	19	41	0.001
Cel. E y M	186	63	16	34	0.001
No E y No M	50	16	22	47	0.001

DISCUSION

Es importante tener en cuenta que para realizar el diagnóstico de lesión neoplásica en una citología cérvicovaginal no es necesaria la presencia de células endocervicales y/o de metaplasia; basta con reconocer las células neoplásicas en la laminilla. Sin embargo varios estudios han demostrado que las citologías que contienen células endocervicales y de metaplasia, detectan con mayor frecuencia patología que las citologías que no contienen este tipo de células.^{11,12} Por otro lado la presencia de células endocervicales y de metaplasia son el único marcador de que la muestra se tomó de la unión escamo-columnar (sitio frecuente de patología del cuello uterino). De acuerdo a lo anterior el sistema Bethesda, recomienda que las citologías deban contener células endocervicales y de metaplasia para ser consideradas satisfactorias. Cabe mencionar que existen otros estudios que han encontrado la misma frecuencia de lesiones preneoplásicas y neoplásicas en citologías con y sin células endocervicales.¹³⁻¹⁶ En México no existen estudios que evalúen la importancia de las células endocervicales en las citologías; por lo que en este estudio se pretendió demostrar que hay una mayor frecuencia de detección de

lesiones potencialmente neoplásicas y neoplásicas cuando estas células (endocervicales y/o de metaplasia) se encuentran presentes.

De manera global, en los resultados de este estudio (Tabla 4 y 5), hubo un porcentaje mayor de muestras con células endocervicales y/o de metaplasia en el grupo de citologías con lesiones noeplásicas y potencialmente neoplásicas, comparado con el grupo control (63% y 74% Vs 26% y 41%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas prácticamente para todos los análisis realizados entre el grupo control y las lesiones potencialmente neoplásicas (LIBG y LIAG) y lesiones neoplásicas (CaCU) (Tabla 13).

En las citologías con diagnóstico de CaCU, la proporción de muestras con células endocervicales y/o de metaplasia fue menor en comparación con las muestras con LIBG y LIAG aunque la frecuencia de estas células fue mas alta que el grupo control, y todavía alcanzaron significancia estadística en la frecuencia de células endocervicales y de metaplasia. La baja positividad de las células endocervicales y de metaplasia en las muestras con CaCU puede explicarse de varias maneras: el tamaño de un carcinoma invasor es generalmente mayor al de una lesión intraepitelial y por lo tanto puede abarcar

no solo lo que es la unión escamocolumnar y ser más fácilmente muestreado.¹⁹ Por otro lado mientras es menor el grado de diferenciación de una neoplasia, las células adquieren características que facilitan su penetración en el tejido como son la pérdida de la cohesividad celular.²⁰ Este hecho podría facilitar su exfoliación hacia la cavidad vaginal y por tanto ser mas fácil su recolección aún cuando la toma de la muestra no haya sido de lo más adecuada.

En la comparación del grupo de muestras con LIBG y LIAG no hubo significancia estadística, esto seguramente debido a que en ambos grupos de estas lesiones, los porcentajes de positividad fueron similares (ver Tablas 1, 2 y 3).

Por otro lado, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las proporciones de las muestras con células endocervicales y/o de metaplasia entre el grupo de LIBG comparado con el grupo de CaCU (mayor frecuencia de células endocervicales y/o de metaplasia en el primero). Esto enfatiza una vez más la importancia de un correcto muestreo de la zona de transición de epitelios para detectar lesiones tempranas (lesiones en estadios intraepiteliales).

En las muestras del Hospital General Dr. Manuel Gea González, se encontró una alta frecuencia de células endocervicales y de metaplasia en comparación con el INNSZ (70% y 76% Vs 25 y 59% respectivamente) (Tabla 4). Este fenómeno puede explicarse por dos razones: La primera es que la edad de las pacientes en ambas Instituciones es diferente. En el Hospital General Dr. Manuel Gea González las pacientes son mas jóvenes, ya que el 84% de éstas se encuentra entre 20 y 59 años mientras que en el INNSZ las pacientes son mas viejas, el 84% de éstas tiene de 40 a 80 años. Es sabido que el sitio de la unión escamocolumnar se modifica según la edad. Así, la unión escamocolumnar en una mujer menopáusica se haya más hacia el orificio interno del canal endocervical; por lo que si no se utilizan instrumentos especialmente diseñados para muestrear las porciones más altas del mismo puede no alcanzarse las células endocervicales en pacientes en este grupo de edad.²² La segunda es que la toma de las muestras en estos hospitales se realiza por personal diferente. En el Hospital General Dr. Manuel Gea González las citologías son tomadas por médicos residentes de Gineco-obstetricia y por una enfermera capacitada para estos fines; en el INNSZ las muestras son tomadas en su mayoría por médicos residentes de Medicina Interna. Esto es

importante ya que en el primer hospital las citologías son tomadas por personal mas capacitado que en el segundo, lo cual explicaría la mayor positividad de estas células. Esto también está apoyado en que en los últimos 6 meses en el INNSZ se ha implementado un programa de capacitación para los médicos residentes, para la toma de citologías, lo cual se ha reflejado en un aumento en el diagnóstico de patología del cuello uterino hasta de un 400%, con un incremento de positividad de células endocervicales del 70%; aunque es conveniente aclarar que junto con el programa de capacitación se implementó el uso de cepillo endocervical, por lo que los resultados mencionados también pueden deberse al cambio de instrumento. (datos pendientes de publicar, tomados del archivo del Departamento de Patología del INNSZ).

Con respecto a la frecuencia de células de metaplasia, ésta fue mas alta en las dos Instituciones estudiadas por separado y en forma global, lo cual podría deberse a un sobrediagnóstico de estas células en pacientes viejas, debido a lo siguiente: Pacientes con epitelios atróficos, es fácil confundir células basales o parabasales con células de metaplasia.²¹ Por lo tanto, el hecho de encontrar células de metaplasia en epitelios atróficos no necesariamente implica haber muestreado la zona de transición de epitelios.

En el control de calidad de la citología cervicovaginal lo más preocupante son los resultados falsos negativos.²³ Los resultados falsos positivos en teoría no tienen mucha trascendencia ya que al resultado de una citología cervicovaginal positiva le debe seguir idealmente un estudio de colposcopia con toma de biopsia.²⁴

Sin embargo, un resultado falso negativo puede tener resultados catastróficos ya que en el tipo de población que se atiende en los hospitales públicos la frecuencia con la que las mujeres se someten a citologías cervicovaginal seriadas es baja, por lo que la oportunidad de detectar una lesión disminuye.²⁵

Se han reconocido varios factores que producen resultados falsos negativos, entre los más importantes se encuentra la calidad de la muestra (aproximadamente 60% de los casos).²⁶

La diferencia en la frecuencia de células endocervicales y/o de metaplasia entre las muestras neoplásicas y las no neoplásicas invita a reconsiderar si el resultado de estas últimas fue verdaderamente negativo.

Los resultados obtenidos apoyan que el diagnóstico de una citología cérvicovaginal se acompañe de una calificación de la calidad de la misma que ponga sobreaviso al médico clínico sobre como interpretar un resultado negativo.

CONCLUSIONES

1. Existe una mayor frecuencia de células endocervicales y de metaplasia en las citologías con lesiones neoplásicas y potencialmente neoplásicas, que en las citologías negativas para estas patologías.
2. Lo anterior refleja de manera indirecta que las citologías con células endocervicales y de metaplasia, tienen mayor probabilidad de diagnosticar patología, que las citologías que no contienen dichas células.
3. Nuestros resultados apoyan la necesidad de contar con células endocervicales y de metaplasia en las citologías cervicovaginales para considerarlas como adecuadas o satisfactorias, ya que la forma más confiable de determinar que la zona de transición de epitelios ha sido muestreada, es la presencia de células endocervicales.
4. Las citologías negativas o normales, que no contienen células endocervicales ni de metaplasia deben ser tomadas con reserva por la

posibilidad de que no hayan sido tomadas adecuadamente y por lo tanto que no estén diagnosticando patología existente.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

1. Mohar A, Frias-Mendivil M, Suchil-Bernal L, et al, Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Salud Publica Mex 1997;39:253-8.
2. Benedet JL, Anderson GH, Maticic JP. A comprehensive program for cervical cancer detection and management. Am J Obstet Gynecol 1992;166:1254-9.
3. Warner EA, Parsons AK. Screening and early diagnosis of gynecologic cancers. Med Clin North Am 1996;80:4561.
4. Cannistra SA, Niloff JM. Cancer de uterine cervix. N Engl J Med 1996;334:1030-8.
5. McIntyre-Seltman K. The abnormal papanicolaou smear. Med Clin North Am 1995;79:1427-43.

6. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papilloma-virus infection. *N Engl J Med* 1992;327:1272-8.
7. Broder S. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. *JAMA*;267:1892.
8. Editorial: The revised Bethesda system for reporting cervical/vaginal Cytologic diagnoses: Report of the 1991 Bethesda Workshop. *Acta Cytol* 1992;36:273-6.
9. Luff RD, The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: Report of the 1991 Bethesda workshop. *Hum Pathol* 1992;23:719-21.
10. Sherman ME, Schiffman MH, Erozan YS, Wacholder S, Kurman RJ. The Bethesda system *Hum Pathol Lab Med* 1992;116:1155-58.
11. Elias A, Linthorst G, Bekker B, Vooijs PG. The significance of endocervical cells in the diagnosis of cervical epithelial changes, *Acta Cytol* 1983;27:225--9.

12. Vooijs PG, Elias A, Van der Graaf Y, Veling S. Relationship between the diagnosis of epithelial abnormalities and the composition of the cervical smears. *Acta Cytol* 1985;29:323-8.
13. Kivlahan C, Ingram E. Papanicolaou smears without endocervical cells. Are they inadequate?. *Acta Cytol* 1985;30:258-60.
14. Mitchell H, Medley G. Influence of endocervical status on the cytologic prediction of cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Cytol* 1992;36:875-80.
15. Henry MR, Germain MM, Heaton R, Erickson D, O'Connor D. Evaluation of the effect of endocervical component on the adequacy of cervical specimens. *Acta Cytol* 1993;37:770.
16. Mitchell H, Medley G. Longitudinal study of women with negative cervical smears according to endocervical status. *The Lancet* 1991;337:265-7.
17. Boon ME, de Graaff Guilloud JC, Rietveld WJ. Analysis of five sampling methods for the preparation of cervical smears. *Acta Cytol* 1989;33:843-8.
18. Herbert A, Johnson J, Patnick J. Achievable standards, benchmarks for reporting and criteria for evaluating cervical cytopathology. *Cytopathol* 1995;6:301-303.

19. Wright T, Ferencay A, Kurman R. Carcinoma and the other tumor of cervix. En: Blaustein's Pathology of the female genital tract. 4ª edición. Ed. Springer Verlag. Pp 279-299.
20. Cotran R. Kumar V, Collins. Neoplasia En Robbins, Pathologic basis of disease. 6ª edición. Ed. Saunders Company PP 296-305.
21. Kurman R. Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Definitions criteric and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. 1ª Edición. Ed. Springer Verlag pp. 5.
22. Shu Y, Gloor E. Principles of application, technique and disgnosis. En Comprehensive cancer cytopathology of the cervix uteri. 1ª edición. Ed. Mc GrawHill. pp 14-31.
23. De May R. The pap smear. EN Art and science of teh cytopathology. 1ª ed. Ed. ASCP: pp 61-187.
24. Wright T, Kurman R, Ferency A. Precancerous lesions aof the cervix. En Blaunstein's: Pathology of the female genital tract. 4ª Edición. Ed. Springer Verlag. Pp.256-257.

25. Slater DN, Milner PC, Radley H. Audit of deaths from cervical cancer: Proposal for an essential component of the national screening program. *J Clin Pathol* 1994;47:27-28.
26. Gay JD, et al. False negative results in cervical cancer cytologic screening. *Acta Cytol* 1987;31:434.