



Universidad Nacional Autónoma de México

---

---

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE**

**“ALTERACIONES CITOLÓGICAS CERVICOVAGINALES Y  
CORRELACIÓN COLPOSCÓPICA EN MUJERES PERI Y  
POSMENOPÁUSICAS”**

**Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Presenta**

***DRA. GABRIELA ARREDONDO VÁZQUEZ***

**Titular**

**DR. FRANCISCO JAVIER ALVARADO GAY**

**México, D. F. JULIO 2005**

---

---





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

11217

Universidad Nacional Autónoma de México



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE**

**“ALTERACIONES CITOLÓGICAS CERVICOVAGINALES Y  
CORRELACIÓN COLPOSCÓPICA EN MUJERES PERI Y  
POSTMENOPÁUSICAS”**

**Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Presenta**

***DRA. GABRIELA ARREDONDO VÁZQUEZ***

**Titular**

**DR. FRANCISCO JAVIER ALVARADO GAY**



**México, D. F. JULIO 2005**

0348487



Universidad Nacional Autónoma de México

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

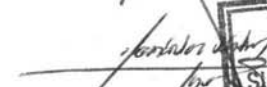
  
DR. Gerardo De Jesús Ojeda Valdés

Coordinador de Capacitación Enseñanza e Investigación


  
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.


DR. Francisco Javier Alvarado Gay

Profesor Titular del curso de Ginecología y Obstetricia

  
DR. José B. Hernández Sánchez  
Asesor

**I.S.S.S.T.E**  
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
\* SET. 8 2005 \*  
SUBDIRECCION DE REGULACION  
Y ATENCION HOSPITALARIA  
**ENTRADA**

  
M. en C. José Vicente Rosas Barrientos  
Jefe de Investigación

  
DRA. Gabriela Arredondo Vázquez  
I.S.S.S.T.E.  
SUBDIRECCION MEDICA

22 AGO 2005

000109

002005

COORDINACION DE CAPACITACION  
DESARROLLO E INVESTIGACION

## INDICE

I. Resumen.....	i
II. Abstrac.....	ii
III. Marco Teórico.....	1
IV. Planteamiento del Problema.....	24
V. Pregunta de Investigación.....	25
VI. Objetivos.....	26
VII. Hipótesis.....	27
VIII. Metodología.....	28
IX. Criterios de Selección.....	30
X. Variables.....	31
XI. Definición Operacional de Variables.....	32
XII. Resultados.....	35
XIII. Discusión.....	40
XIV. Conclusiones.....	42
XV. Bibliografía.....	44

**A Dios**

*Que es el ser más grande que ha permanecido en cada uno de mis pasos sobre este gran camino, y con su inmensa luz me ha iluminado hacia este gran triunfo...*

**A mis padres**

*Poseedores absolutos de todo mi cariño y quienes además de darme la vida me han legado un gran ejemplo de sencillez, honestidad y humanismo, siempre amorosos, sonrientes e incondicionales han apoyado mis esfuerzos en el derrotero de mi carrera, demostrando una fortaleza que es pilar fundamental de nuestra familia, levantándome siempre que me sintieron abatida; acompañándome en los momentos más arduos de trabajo y también, animosos disfrutando los momentos gratos de nuestros triunfos.*

**A mi Abuela**

*Quien con su amor, apoyo y confianza, ha sido mi mejor motivo para continuar luchando por ser mejor, sin duda Esperanza es el mejor regalo que la vida me ha dado.*

*Finalmente, mi especial reconocimiento para cada uno de mis compañeros y maestros de la especialidad, por su amistad, ejemplar profesionalismo, capacidad y compromiso por un México mejor.*

## Resumen

**Introducción.** El cáncer cervicouterino es un problema mayor de salud, de origen multifactorial y su detección tiene como piedra fundamental las citologías cervicovaginales. Actualmente se ha posicionado a la colposcopia como uno de los elementos importantes para evaluar mujeres seleccionadas con citologías sugestivas de NIC para obtener biopsias dirigidas de las lesiones más significativas

**Objetivo.** Reportar las alteraciones citológicas cervicovaginales y correlación colposcópica versus papanicolau (PAP) en mujeres peri y posmenopáusicas posterior a la administración local de estrógenos en el servicio de displasias del Hospital Regional 1° de Octubre del 2001 al 2004.

**Material y métodos.** Diseño transversal analítico, observacional y retrospectivo. Todas las pacientes debieron de tener PAP y colposcopia con diagnóstico emitidos. Análisis estadístico medidas de frecuencia, tendencia central, ji cuadrada e intervalos de confianza al 95%.

**Resultados.** Se incluyeron 202 mujeres peri y posmenopáusicas y solo 118 cumplieron los criterios de inclusión. Al comparar PAP y colposcopia la sensibilidad de 0.21, especificidad de 0.64, valor predictivo positivo 0.18, valor predictivo negativo 0.32, sin diferencia estadística significativa.

**Conclusión.** En pacientes con atrofia vaginal y cervical se sugiere colposcopia posterior a la administración de estrógenos. Requerimos incrementar muestra para valorar diferencias estadísticas.

**Palabras clave:** Papanicolaou, colposcopia.

## Abstract

**Introduction.** The cancer cervicouterino is a problem bigger than health, of origin multifactorial and its detection has as fundamental stone the cytologies cervicovaginales. At the moment it has been positioned to the colposcopia like one of the important elements to evaluate selected women with suggestive cytologies of NIC to obtain managed biopsies of the lesions more significant

**Objective.** To report the alterations citologics cervicovaginales and correlation colposcopic versus papanicolau (PAP) in women peri and later posmenopausics to the local authority of estrogens in the service of displasias of the Regional Hospital October 1° of the 2001 at the 2004.

**Material and methods.** I design traverse analytic, observational and retrospective. All the patients should have PAP and colposcopia with emitted diagnosis. Analysis statistical measures of frequency, central tendency, square ji and confidence intervals to 95%.

**Results.** 202 women peri and posmenopausica were included and alone 118 completed the inclusion approaches. When comparing PAP and colposcopia the sensibility of 0.21, specificity of 0.64, value positive predictive 0.18, value negative predictive 0.32, without difference significant statistic.

**Conclusion.** In patient with vaginal and cervical atrophy later colposcopia is suggested to the administration of estrogens. We require to increase sample to value statistical differences.

**Password:** Papanicolaou, colposcopia.

## Marco Teórico

Los notables avances en la salud han logrado un incremento de aproximadamente 30 años en la esperanza de vida femenina. Hace un siglo la expectativa de vida era de unos 48 años y una mujer podría considerarse como afortunada si vivía algunos más. Estos años extra, no obstante acarrearán una serie de problemas, los cuales pueden ser de tal magnitud que empobrezcan la calidad de vida. Por lo tanto es una meta de las disciplinas relacionadas con la salud, que pueden prevenirse y lograr así más y mejores años de su vida.

El promedio de supervivencia en la actualidad es de unos 75-80 años y pueden aumentar en la próxima década a 85; debido a que este segmento de la población se incrementa cada década sucesivamente.

Globalmente el cáncer cervicouterino es un problema mayor de salud, con una incidencia por año de 371 000 casos y un índice anual de muertes de de 190 000 de las primeras, y raramente se presenta antes de los 20 años de edad pero posteriormente la incidencia aumenta dramáticamente en los años reproductivos teniendo un pico alrededor de los 50 años de edad, el de las lesiones precancerosas, se presenta en el caso del carcinoma in situ con una media de 38 años y en el de la displasia de 34 años.(1)

En algún tiempo el cáncer de cuello uterino fue el más común del aparato reproductor, recientemente ha descendido hasta ser el tercero más común, la sociedad americana de cáncer estima que 12 900 nuevos casos de cáncer cervical son diagnosticados en Estados Unidos y de estos resultan 4 400 muertes, aproximadamente 16% de los canceres de aparato reproductor en mujeres, contrariamente a lo que ocurre en países en desarrollo donde el cáncer cervical es el segundo en frecuencia. (1) (2)

En México es la primera causa de muerte entre los 25-64 años de edad, no hay reportes recientes, solo se cuenta con el de 1995 de la norma oficial mexicana donde se registraron 15 749 nuevos casos y murieron 4392 mujeres (27.8%), es decir 12 mujeres diariamente mueren en México por cáncer cervicouterino, es decir una cada dos horas.

Diversos estudios epidemiológicos apuntan a que este cáncer es una enfermedad multifactorial, al que se han invocado una serie de factores de riesgo, aunque cada vez hay mas evidencia sobre el papel desempeñado por el virus de papiloma humano (VPH) como principal agente etiológico.(3)

Esta asociación es independiente de otros factores de riesgo. Se ha demostrado mas de 20 serotipos de este virus siendo los mas frecuentes el 16 (predomina en tumores de células escamosas) y el 18 (predomina en los adenocarcinomas). (4)

No esta claro el papel desempeñado por las enfermedades de transmisión sexual, a excepción del virus de la inmunodeficiencia humana que se relaciona con una perisitencia o reactivación alta de VPH y con una mayor agresividad del tumor. (5)



La asociación de tabaco y dieta esta en cuestionamiento, debido a que el tabaquismo es considerado por algunos autores como factor de confusión, puesto que puede asociar a determinadas conductas sociales sexuales; mientras que otros opinan que es un verdadero factor de riesgo dado que su efecto impide la respuesta inmunológica local.(6) (7)

El uso prolongado de anticonceptivos orales puede resultar un factor que favorece la persistencia de infección por VPH y de la progresión de esta a lesión neoplásica. (8)

El hecho de que exista una exacerbación de las infecciones benignas del VPH durante el embarazo, lo cual habla a favor de una modulación de la infección vírica del ambiente hormonal.

Otros factores de riesgo descritos son la multiparidad, el nivel socioeconómico bajo, el inicio precoz de las relaciones sexuales, las parejas sexuales no solo el número sino el riesgo individual de cada uno de ellos, la práctica de la prostitución y los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual.(9)

La principal preocupación del medico debe centrarse en llegar a las mujeres con mayor probabilidad de presentar la enfermedad.Por lo tanto se debe realizar una búsqueda activa de las lesiones premalignas si se considera que el cáncer cervicouterino se puede prevenir porque tiene un estado preinvasivo prolongado, y considerando que ya se cuenta con programas para detectar y tratar estas lesiones.

Ahí estriba la importancia de contar con un diagnóstico adecuado y diferenciar las alteraciones que se producen en el periodo peri y posmenopáusico que es donde se suceden alteraciones de tipo inflamatorio que pueden confundirse con estas lesiones.

Durante la realización de este trabajo nos enfocaremos principalmente en las alteraciones citológicas cervicovaginales por su relación con las lesiones premalignas de las pacientes peri y posmenopáusicas, por lo que a continuación definiremos climaterio, menopausia, perimenopausia, premenopausia y posmenopausia.

**Climaterio** proviene de "climater" que en griego significa cumbre, escalón, peldaños, terminación del ascenso e inicio del descenso, motivo por el cual se confunde con envejecimiento, pero es una etapa fisiológica que, sin embargo, frecuentemente se acompaña de sintomatología y riesgos potenciales que muchas mujeres consideran una verdadera carga.Y el envejecimiento es un proceso progresivo que se hace perceptible en la senectud y concluye con la muerte. (10)

Climaterio se definirá como la fase en la cual se inicia la disminución de la actividad ovárica, y se disminuye y pierde la función reproductora alrededor de los 40 años de edad y se prolonga hasta la senectud.

Comprende tres décadas de los 35 a 45 años es el climaterio temprano, de los 46 a los 55 años abarca la pre y posmenopausia y de los 56 a 65 años es el climaterio tardío.

También se puede definir como una endocrinopatía, en la cual el perfil de cambios hormonales de origen ovárico está asociado con efectos sobre tejidos blancos, dentro y fuera de la pelvis.

**Menopausia** es la fecha de la última menstruación con útero presente y se ratifica cuando después de un año no hay periodos menstruales; señalando el término de la actividad folicular y de la capacidad reproductiva.

En México se presenta en promedio de los 48.5 años de edad pero puede fluctuar entre los 41-58 años, su aparición esta condicionada por aspectos genéticos, nutricionales, patológicos, socioeconómicos y geográficos.

Si se presenta antes de los 40 años se trata de falla ovárica prematura, que tiene una connotación fisiopatológica diferente; la menopausia precoz se maneja desde un punto de vista etiológico y terapéutico específico.

**Perimenopausia** o "periodo de transición menopáusica" es el periodo comprendido desde el inicio de los eventos biológicos, endocrinológicos, clínicos y psicológicos que preceden a la menopausia hasta la terminación del primer año después de la misma.

**Premenopausia** es la totalidad del periodo hasta la última menstruación espontánea.

**Posmenopausia** es la etapa que abarca los años posteriores a la fecha en que definitivamente cesan las menstruaciones. La consideran como una endocrinopatía por deficiencia estrogénica.

En función de la tasa de crecimiento poblacional anual, en el año 2000 había en México cerca de 12 millones de mujeres de 40 o mas años, aproximadamente cinco millones en la premenopausia o climaterio temprano y el resto en la posmenopausia o climaterio tardío; para el año 2010 la cifra de mujeres climatéricas en este país superara los 17 millones; con relación a la población mundial, en el año 1990 había 467 millones de mujeres posmenopáusicas, calculándose que para el año 2030 serán tres veces más; la mayoría candidatas a algún tipo de supervisión o manejo.(11) (12) (13)

Se ha demostrado entonces que el climaterio implica la disminución de la función de los órganos que es reflejo de alteraciones de varios sistemas orgánicos, no solo de pequeñas anomalías de un corto número de células o de tejidos. Se manifiesta con la aparición de múltiples síntomas y cambios en diferentes ámbitos del mismo organismo.

Los cambios endocrinológicos principian en los años anteriores al cese de las menstruaciones, no solo se altera el modelo del ciclo menstrual sino también declina la frecuencia de los ciclos ovulatorios, esto es reflejo a alteraciones del eje-hipotálamo-hipófisis-ovario esto comienza en la premenopausia, posteriormente cuando la deficiencia estrogénica es máxima la densidad ósea disminuye, y es mas acelerada en la posmenopausia, los síntomas vasomotores persisten por un tiempo variable después de la menopausia, la atrofia urogenital se manifiesta principalmente en la vagina a medida que la mucosa se aplanan, aparecen petequias, irritación, prurito y dispareunia, en el cérvix se manifiesta con disminución del tamaño y los fondos de saco se aplanan, disminuye la secreción de moco, hay mayor tendencia a infecciones, el útero se hace mas pequeño y se retrae, los receptores endometriales a los estrógenos se hacen inactivos biológicamente.(14) (15)

El ovario y las salpinges disminuyen su tamaño y se hacen difíciles de palpar en un examen rutinario ginecológico; los tejidos de soporte se relajan mas en algunas mujeres que en otras; en el aparato urinario hay procesos inflamatorios en vejiga, uretra e incontinencia urinaria de esfuerzo hormonodependiente, las mamas también disminuyen de tamaño.

Cada vez hay mas evidencia de que en las mujeres la deprivación estrogénica que acontece en la menopausia puede considerarse como un factor exógeno para el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer además de las alteraciones genéticas. (16)

En este trabajo nos interesa las alteraciones en la mucosa vaginal y cérvix debido a que es una región muy accesible para ser vigilada con todo cuidado desde el punto de vista médico, citológico y colposcópico siendo esto el motivo de este trabajo, y sabiendo que es una zona extraordinariamente sensible a los estrógenos, por lo que es el indicador mas sensible del efecto estrogénico de todos los tejidos corporales que responden a la estimulación hormonal (Zondek, Toaff y Rozin, 1950). La mucosa sola en ocasiones cambia diariamente en su respuesta a los esteroides de la mujer por lo que la atrofia vaginal es una condición frecuente en hipoestrogenismo sostenido.(17)

La atrofia del epitelio afecta la producción intracelular de glucógeno, la población de lactobacilos disminuye al igual que la producción de ácido láctico con la consiguiente alcalinidad del medio. Cuando aumenta el ph con disminución de la acidez natural favorece la colonización por flora fecal, que junto al adelgazamiento del epitelio, eleva la frecuencia de disfunción sexual e incrementa las infecciones vaginales y de las vías urinarias bajas. (18)

La frecuencia de la presentación de los síntomas varia según la población analizada, en México se observó que los síntomas más frecuentes fueron disminución de la libido (77%), dolor óseo (75%), síndrome vasomotor (70%), astenia (65%), irritabilidad (64%), insomnio (60%), cefalea (59%), adinamia (56%), depresión (46%), incontinencia urinaria de esfuerzo (41%). También se vio que una de las principales causas de muerte era la enfermedad cardiovascular.(19)

El problema que representa la menopausia y sus consecuencias ha sido un tema de preocupación muy antiguo, en sus antecedentes históricos se mencionan tratamientos desde 1777, en China se menciona desde hace cientos de años el uso de Ginseng que contiene fitoestrógenos y en el siglo XVI se uso en México el Capacac Quilitl, probablemente con la finalidad de controlar los bochornos. Marañón en su tratado sobre climaterio de 1936, se refiere al tratamiento opoterápico del síndrome climatérico y relata que dicho tratamiento debe de ser como "un traje cortado a la medida".(20)

La terapia hormonal de reemplazo (THR) u hormonoterapia se inicio en 1906, cuando por primera vez se suministraron extractos ováricos. En 1922 se descubrió la estrona; en 1929, Butenandt y Doisy la aislaron, en 1930 se definió su estructura y en 1938 se colocaron implantes de la misma. En 1930 Corner y Allen aislaron la progesterona del cuerpo lúteo, la cual ya había sido sintetizada a partir del frijol de soya, de la batata y de la bilis del buey. En 1935, Mc Corquodale aisló el 17 beta estradiol. En 1940, Marker sintetizó la progesterona a partir de la batata mexicana, lo cual hizo razonable el precio de esta hormona. En ese mismo año se suministro terapia con estrógenos y andrógenos para tratar los síntomas climatéricos, la fatiga y la disminución de la libido.(21)

Robert Wilson en 1950, promovió el uso de estrógenos sin oposición con progestágenos, lo cual incremento el cáncer de endometrio y entonces la TRH disminuyó de un 25 a un 8%, por esta razón en 1976 se concluyó que el progestágeno debía adicionarse a todas las mujeres con útero, a quienes se les suministraban estrógenos con la finalidad de proteger el endometrio.

En 1951, Djerassi sintetizó la noretisterona, que fue el primer anticonceptivo oral. A finales de la década de los sesenta se produce un verdadero "boom" en la administración de estrógenos para paliar la sintomatología climatérica, en que los autores anglosajones llamarían "Femenine forever". Es decir, que contribuirían a envejecer lentamente, mantenerse sexualmente atractivas y ayudarían a la prevención de la osteoporosis y las cardiopatías. (22) (23) (24)

Durante los años 70 la TRH se identificó como un buen método en la prevención de la osteoporosis y en los años 80 con la prevención de la enfermedad cardiovascular. En 1980 se empezó a proporcionar el estradiol por medio de parches con reservorio, en 1990, con parches de matriz. (25) En 1992 se comenzó a utilizar progesterona micronizada por vía oral; en 1994, los parches con estradiol y progestágeno, y en 1996, la progesterona en gel por vía vaginal. (22) (23) (24)

Tanto durante la etapa peri como en la posmenopáusica, los niveles de hormonas circulantes de esteroides sexuales dependen de múltiples factores independientes de la edad y el tiempo transcurrido desde la menopausia. Entre estos figuran fundamentalmente la obesidad, y los hábitos dietéticos, como son la ingesta de alcohol o el tabaco, entonces se debe monitorizar e individualizar la TRH en función de los parámetros de actividad estrogénica, ya sea por las concentraciones plasmáticas de estradiol o simplemente por la citología vaginal, debido a que este epitelio representa un excelente efector estrogénico. (17)

Sobre la prevención de Alzheimer se han publicado 10 estudios pero todos ellos deben considerarse preliminares por el número de pacientes estudiados y las limitaciones del trabajo, sobre los síntomas que mejoran afectan tanto a la memoria, atención, orientación en el tiempo y el espacio e interacción social. (16)

Considerar la menopausia como un hecho fisiológico no es una contraindicación para plantearnos determinadas alternativas terapéuticas, sin embargo este trabajo no es el más adecuado para analizar los esquemas de tratamiento. Pero nos interesa desde el punto de vista que la TRH tiene por objeto restablecer el ambiente o evitar las consecuencias inmediatas, mediatas y tardías propias del climaterio, y por consecuencia el uso de estrógenos aumenta el tropismo en el aparato urogenital, y en el sistema inmunitario, se modifica la inmunidad, aunque no se conocen del todo los efectos de los estrógenos sobre la misma. (19) (26)

Junto a la terapia hormonal de reemplazo se ha relacionado el riesgo de cáncer de endometrio, el cual atemoriza a la paciente y al médico. Se sabe que el riesgo aumenta de forma alarmante con el uso de estrógenos solos, pero el suministro concomitante de un progestágeno protege contra el riesgo de cáncer de endometrio. Además este riesgo es menor en mujeres que utilizan estos esquemas de tratamiento en comparación con quienes no lo usan. (27)

La incidencia de cáncer de endometrio en la mujer posmenopáusica es de 1 por 1000 al año, algunos autores indican que es de 10 por 1000 al año después del uso de estrógenos solos. La hiperplasia endometrial se presenta en 6-12% de las pacientes después de 12 meses de utilización de estrógenos solos, y en 10-56% después de 24 meses. La progesterona antagoniza el estrógeno, lo cual reduce el riesgo de cáncer de endometrio de 1-4 por 1000 al año. (28) (29)

Con respecto al cáncer de mama, la mujer tiene 7.9% de probabilidad de presentar esta enfermedad a los 85 años, dicha probabilidad aumenta de 10-30% con el uso de terapia hormonal de reemplazo, este riesgo parece incrementarse levemente después de los 10 años de uso de estrógenos solos y, al parecer se hace mayor cuando se suministra el progestágeno mediante un esquema de administración secuencial, pero el esquema continuo combinado de estrógenos-progestágenos parece conferir protección. (30)

El cáncer de ovario no es una contraindicación para la terapia hormonal de reemplazo, fuera del tumor endometroide que es receptor estrógeno positivo. (31) (32)

Con respecto al cáncer cervicouterino se realizó un estudio y no se encontró que el uso de estrógenos exógenos aumentaran el riesgo, incluso se planteó que puede disminuirlo. Por eso el antecedente de cáncer cervicouterino no contraindica la THR. (31) (32)

Continuando con la revisión del tema y su importancia desde el punto de vista preventivo debido a que las lesiones o la progresión de un tipo de lesión a otro no ocurre de forma rápida, ni en la misma proporción, la principal preocupación del médico deberá centrarse en llegar a las mujeres con mayor probabilidad de presentar cáncer cervicouterino; y en la práctica, solo se benefician de la detección oportuna las mujeres más motivadas pero quizás menos vulnerables a esta patología y entonces cualquier tipo de intervención no tiene sentido, por lo tanto se debe realizar la búsqueda activa de casos desde las primeras consultas de atención primaria, facilitando que las mujeres que habitualmente menos participan, como las mujeres del grupo que está siendo estudiado en este trabajo debido a que de forma análoga a la menstruación, el climaterio todavía conlleva a un tabú cultural, y por ello, muchas mujeres se sienten incómodas al no poder expresar sus síntomas con sus médicos, familiares o amigos de una manera abierta. (33)

La vivencia del climaterio y menopausia varía de mujer a mujer y de cultura a cultura, así se demostró en numerosas encuestas y estudios; lo que no queda claro aun es si estos podrán ser satisfactorios, motivo por el cual el ginecólogo deberá aprender a reconocer y tratar esta etapa de la vida conociendo a fondo el proceso del climaterio y el manejo del mismo además de las patologías agregadas, tratando de prevenir y detectar adecuadamente a aquellas pacientes con riesgo de determinada patología, ya que el cáncer cervicouterino es asintomático en sus fases iniciales pero es frecuente que la primera manifestación sea un manchado postcoito que pueda incrementarse en forma intermenstrual, puede presentarse dolor, el cual se localiza normalmente en la pelvis o hipogastrio por necrosis del tumor o enfermedad inflamatoria pélvica, también puede presentarse dolor en región lumbosacra por afectación a ganglios linfáticos periaórticos y raíces lumbosacras, dolor en epigastrio por metástasis a ganglios periaórticos altos.

En estudios más avanzados pueden aparecer síntomas rectales y urinarios como consecuencia de la invasión en vejiga o recto y en esta situación puede haber hematuria o rectorragia. Pero se piensa que la evolución de una displasia incipiente a carcinoma *in situ* transcurre en un tiempo promedio de 7 años, la evolución a carcinoma invasivo puede ser de 15 años. (34)

Entonces estas lesiones premalignas deben enjuiciarse teniendo en cuenta que, primero constituyen un todo continuo a cambios morfológicos cuyas fronteras están bastante mal delimitadas; segundo, no siempre evolucionan hacia la formación de un cáncer y pueden retroceder espontáneamente, además del riesgo de que persistan o evolucionen hacia un cáncer conforme aumenta la intensidad de la lesión premaligna y por último se asocian al virus del papiloma humano y todos los tipos de alto riesgo se encuentran cada vez con mas frecuencia en las lesiones precursoras de grado mas elevado.(35)

Debido a la accesibilidad del cérvix, el diagnóstico oportuno a menudo puede ser hecho citológica y colposcópicamente, biopsia dirigida, o biopsia de una lesión palpable. Y en casos de sospecha de microinvasión y para estadificación temprana del carcinoma, la realización del cono esta indicada para evaluar la posibilidad de invasión o definir la profundidad y extensión de la microinvasión. El cono con bisturí frío nos aporta una mejor evaluación de los márgenes. (1) (36)

Haciendo un breve repaso histológico encontraremos que el cérvix esta compuesto predominantemente por tejido colágeno mas tejido elástico y vasos sanguíneos, aunque contiene algunas fibras de músculo liso, la irrigación depende de los vasos cervicovaginales y después de ramificarse profusamente en las vecindades de la mucosa, sale la irrigación de esta y es de ahí que parten los vasos neoformados que se presentan en las displasias y el carcinoma de cérvix. (37) (38)

El tubo vaginal esta cubierto, desde el epitelio cilíndrico monoestratificado endocervical en la zona de la portio vaginalis uteri hasta el epitelio basal queratinizado en la zona dl tercio interior de los labios menores, por un epitelio basal aglandular no queratinizado de varias capas.El espesor de este epitelio viene condicionado por los niveles hormonales.En la mujer sexualmente madura se presenta de modo que podemos distinguir entre una capa basal y una parabasal, así como entre una capa intermedia y otra superficial.En la infancia y en la menopausia se observa solamente hasta la capa parabasal del epitelio, ya que estas dos capas carecen de la acción de las hormonas sexuales.Durante el ciclo menstrual normal también se produce una variación en el espesor del epitelio, dependiendo de las fluctuaciones hormonales de cada momento.Mientras que en el comienzo y el final del ciclo llega hasta la capa intermedia/superficial, en la mitad del ciclo engrosa hasta presentar la capa superficial completa; las capas superficiales de células intermedias y superficiales contiene glucógeno, convertido en ácido láctico por la acción de los bacilos de Döderlein.(39)

Esto afecta mayormente a las células intermedias, mas que a las células superficiales, que son mas resistentes (histolisis).El ácido láctico resultante provoca un pH relativamente bajo, que a su vez sirve de protección contra otras bacterias y las posibles infecciones.Las células parabasales no contienen glucógeno y, por ello, no se ven afectadas por la histolisis.

Los epitelios basales de la capa superficial son basófilos y eosinófilos, presentan un citoplasma en forma de polígono, homogéneo y transparente, muy delimitado hacia el exterior, que en la primera mitad del ciclo se presenta más bien extendido, mientras que en la segunda adopta un aspecto plegado.

Las células están aisladas o ligeramente agrupadas, pudiéndose identificar en todo momento los límites de los núcleos celulares. El núcleo celular suele ser vital en forma de vesícula, es decir, la estructura cromática es perfectamente reconocible y en caso normal esta distribuida regularmente, o bien se presenta degenerada con el núcleo condensado y frecuentemente picnótico.

En la mitad del ciclo dominan las células superficiales eosinófilas con núcleos picnóticos, debido a la acción de los estrógenos, en cambio, hacia el comienzo y final del ciclo dominan las células basófilas con núcleos vitales. Los epitelios basales de la capa intermedia con basófilos, con forma poligonal o redonda y más pequeños que los de la capa superficial. Durante el embarazo frecuentemente se muestran en forma parecida a una canoa (células naviculares), los epitelios basales de la capa parabasal también son basófilos, pero muestran una forma ovalada o redondeada. El núcleo celular suele ser vital y notablemente mayor que en las células superficiales no intermedias, las células basales normalmente no se exfolian.

El epitelio endocervical se designa al epitelio cilíndrico endocervical y no debe confundirse con la parte endocervical del epitelio basal no queratinizado, el límite entre epitelio basal y epitelio cilíndrico puede situarse tanto a nivel ectocervical como cilíndrico de una sola fila, cuya cohesión intercelular es mayor que la de las células de las capas del epitelio basal, en la pared cervical forma glándulas secretoras de moco. Las células del epitelio cilíndrico proceden del endocervix o de la unión escamo-cilíndrica, muy claramente visible sobre todo en jóvenes y en cuellos sanos, esta zona tiene un límite lineal, muy claro y una zona de transición de ancho variable y ofrecen una forma cilíndrica en su vista lateral y cúbica en la superior. El citoplasma basófilo muestra unos límites menos definidos que el del epitelio basal y es muy sensible a las influencias ambientales, de modo que las células endocervicales aparecen frecuentemente como grupos de núcleos desnudos.(39)

Siempre y cuando la técnica de realización del frotis sea la adecuada, las células pueden mantenerse en buenas condiciones, pudiendo presentar su citoplasma numerosas vacuolas o estar completamente ocupadas por una gran vacuola secretora (células vasiformes). Un segundo tipo de células muestra un borde vibrátil en su extremo superior (células vibrátiles). En algunos casos se observan las llamadas células cilíndricas.

Los núcleos de las células glandulares endocervicales son redondos u ovalados, en ocasiones, cilíndricos, presentan una estructura cromática regular y frecuentemente muestran centros cromáticos o micro núcleos. En su vista superior aparecen en forma cúbica con el núcleo en posición central, los que puede llevar a una estructura similar a un "panal de abejas" cuando las células se agrupan.



Debido a que las células endocervicales presentan casi siempre una actividad secretora, se encuentran frecuentemente con signos de secreción, en forma de agrupaciones poco densas o tiras en forma de empalizada.

En ocasiones se observa una disposición de las células en forma de estrella, ya que suelen revestir las glándulas.

Los procesos inflamatorios endocervicales aumentan la secreción endocervical que puede macerar el epitelio escamoso y la cicatrización se hace a expensas de la mucosa endocervical. Por razones biológicas la mucosa endocervical debe estar dentro del canal endocervical; cuando hay ectopia o ectropión la unión escamocolumnar se encuentra lejos del orificio cervical y se inicia un proceso reparador, este tejido endocervical debe ser reemplazado por tejido exocervical, ese proceso reparador es la metaplasma escamosa.

En la citología cervicovaginal la prueba de elección para la detección precoz del cáncer es la citología de Papanicolaou (PAP), que se basa en el estudio morfológico de las células obtenidas por la exfoliación espontánea e inducida del epitelio cervical.

Su especificidad se sitúa cerca del 50 al 91% y sensibilidad que oscila entre el 74% y el 97.6%, esta variabilidad repercute negativamente en la eficiencia de esta intervención al tratarse de una enfermedad de baja prevalencia, puesto que esto hace que disminuya notablemente el valor predictivo positivo de la prueba, lo cual supone a su vez que sea necesario un elevado número de reexploraciones para confirmar el diagnóstico.

Estos resultados están en función de la calidad de la toma de la muestra citológica, de su lectura e interpretación y de los posibles errores en el procesamiento de dicha muestra. Como es de suponer, los errores cometidos en la interpretación de esta prueba pueden ser muy importantes sobre todo en el caso de falsos negativos, puesto que ello conlleva la no detección de casos de lesión que pueden evolucionar hacia estadios más avanzados.

No se trata de una técnica diagnóstica y por ello el hallazgo de una citología positiva o sospechosa solo debe ser el punto de partida para una investigación más profunda.

Dentro de sus antecedentes tenemos que en 1910, Rubin (Nueva York) habla de cáncer incipiente para nominar el concepto de transformación neoplásica confinada al espesor del epitelio. En 1912, Schottländer y Kermauner (Berlín) utilizan al término de carcinoma temprano para designar los cambios que observaban en el epitelio adyacente al carcinoma cervical invasor.

Veinte años más tarde, Broders (Nueva York), basándose en su experiencia en dermatopatología, emplea el de carcinoma in situ (CIS) al describir este cuadro histológico.

Otros términos utilizados fueron el de enfermedad de Bowen cervical por Lecéne (Paris), también en 1932, y el de carcinoma intraepitelial no invasor por Galván y Te Linde (Nueva York) en 1933. Pese a la proliferación de estos y otros muchos sinónimos, el término acuñado por Broders es el que ha permanecido para designar estas lesiones caracterizadas por la completa sustitución del epitelio por células anómalas semejantes a las células del carcinoma invasivo. (40)

Es de resaltar que, de forma paradójica, en el trabajo inicial del afortunado Broders no figuraba la localización cervical dentro de los ejemplos de CIS. Papanicolau comienza su trabajo cuando viaja de Grecia a Estados Unidos, y se desea de evaluar el concepto de que el cromosoma X y el cromosoma Y en la determinación del sexo, empezó su trabajo en cerdos de Guinea, utilizando espéculos nasales para introducirlos en la vagina de los cerdos, encontrando una diversidad impresionante de formas celulares y patrones citológicos, y realiza su primera citología en humanos en su esposa. Los hallazgos en su trabajo en los cerdos fue publicado en American Journal of Anatomy en 1917. Mas tarde estudio la citología vaginal en los recién nacidos, niños y mujeres menopáusicas, sus hallazgos se publicaron en Journal of Anatomy en 1933. Después tuvo una oportunidad de realizar citologías en mujeres con cáncer y sus resultados se publicaron en American Journal of Obstetrics and Gynecology en 1941. (4)

En 1949, Papanicolau introduce los términos de "displasia" en histopatología y "discariosis" en citología para designar anomalías del epitelio cervical, siendo frecuentes otros cambios epiteliales menos severos que el CIS.

Displasia desde el punto de vista etimológico significa "alteración del desarrollo", y si describimos con más exactitud se definirá como todo epitelio escamoso situado sobre la superficie o en las glándulas, que muestra alteraciones en la diferenciación sin alcanzar el grado de perturbación que caracteriza al carcinoma in situ.

Por otra parte al OMS la define como lesión en la que una parte del epitelio escamoso se encuentra reemplazado por células que muestran un grado de atípica variable.

Una disminución en la función y metabolismo celular, como sucede en la atrofia simple, se acompaña de un aumento de heterocromatina. Cuando la heterocromatina es muy irregular, desordenada y variable, se denomina discariosis, lo que se observa en las neoplasias malignas.

La clasificación numérica de Papanicolau en 5 clases o grados progresivos (I, II, III, IV, V), es exclusivamente citológica, posteriormente, en 1953, Reagan (Cleveland) consagra el término en histopatología cervical al denominar a estas lesiones, menos severas que el CIS, hiperplasias atípicas o displasias, señalando que la mayoría de ellas, dejadas a su evolución, regresan o permanecen inalteradas por mucho tiempo.

Así pues, contrariamente a lo que se piensa y como bien se señala Peluffo en su revisión del tema, es Papanicolau y no Reagan el que introduce por primera vez el término "displasia" en patología cervical. En 1961, en el Primer Congreso Internacional de Citología celebrado en Viena, se acuerda que los términos para designar citológicamente las tres lesiones cervicales mayores sean: carcinoma invasor, carcinoma in situ y displasia. Esta última fue graduada como leve, moderada, y severa o grave, a las que habría que añadir el CIS ya definido. (41) (42) (43)

La clasificación, utilizada tanto en material histológico como citológico, tuvo dos problemas fundamentales; por un lado, el gran desacuerdo respecto a cuándo una lesión debía ser considerada displasia grave o CIS, y por otro, el que muchos clínicos asumían que el CIS y la displasia eran dos lesiones biológicamente distintas e independientes, con distinto potencial maligno, no requiriendo tratamiento las lesiones displásicas.

Para solventar estos problemas Richard (Nueva York), en 1967, propuso el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC-CIN), que se entiende como la desorganización de la arquitectura epitelial y la aparición de atípias citonucleares, que afectan a todo o parte del espesor del epitelio sin invadir la estroma subyacente, es lo que agrupa bajo esta denominación, y según la extensión de la lesión dentro del epitelio en tres grados progresivos (I, II, III), incluyéndose en el grado III la displasia grave y el CIS de la clasificación anterior.

La ventaja principal, sobre esta, es el reconocimiento de la unidad del proceso patológico lo cual conlleva una relación con las técnicas terapéuticas. (44) (45)

Esta clasificación ha sido considerada bastante adecuada durante más de 20 años y por lo tanto la más utilizada internacionalmente. No obstante, un número creciente de publicaciones señalaron el hecho de la sorprendentemente baja seguridad diagnóstica, tanto en material citológico como histológico, en la parte menos severa del espectro.

Se sugirió, por lo tanto, que este sistema de gradación debía ser modificado y sustituido por un sistema binario que segregara los procesos con atípias celulares muy discretas de aquellos con atípias francas.

Las razones anteriormente expuestas, junto con los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical y en el diagnóstico citológico, motivaron una reunión de representantes de organismos internacionales, científicos y profesionales, en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en Bethesda (Maryland).

Fruto de dicha reunión fue un nuevo sistema de nomenclatura para informes citológicos ginecológicos (Sistema o Clasificación de Bethesda), en el que se unificó criterios y se adoptaron recomendaciones que la experiencia general acumulada aconsejaba. La parte fundamental de esta nueva clasificación fue la elaboración de un sistema binario para catalogar las anomalías celulares preneoplásicas en el extendido citológico, denominándolas lesiones intraepiteliales escamosas de alto o bajo grado (L.I.P.-S.I.L.).

El termino "alto grado" incluye el NIC II y NIC III de la clasificación de Richard, y el termino "bajo grado" el NIC I y las alteraciones celulares producidas por virus de papiloma (VPH). Esta clasificación fue difundida en 1988, mínimamente modificada en 1991, y actualizada recientemente en 2001. (46) (47) (48) (49) (50).

Es preciso comentar aquí que el sistema Bethesda, aunque universalmente conocido y ampliamente utilizado, no ha sido adoptado en todos los países. Así, en Inglaterra, se sigue utilizando la nomenclatura "B. S. C. C"; en los países de habla alemana, el "sistema Munich"; en Australia, una modificación del propio sistema Bethesda.

Aparte de los datos de identificación y de localización de la toma, la clasificación de Bethesda en su versión de 2001 tiene los siguientes apartados por lo que respecta a las lesiones cervicales (50):

Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad se utiliza esta categoría cuando no hay evidencia de neoplasia, independientemente de si se observan, o no, microorganismos u otros hallazgos no neoplásicos.

#### Anomalías celulares epiteliales

- **EN CELULAS ESCAMOSAS**

- Células escamosas atípicas (ASC)
  - De significado indeterminado (ASC-US)
  - No puede excluirse H-SIL (ASC-H)
- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL), comprendiendo:
  - Displasia leve/NIC I
  - VPH
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL), comprendiendo:
  - Displasia moderada, severa y CIS/NIC II y III
  - Con características sugestivas de invasión (si se sospecha invasión)
- Carcinoma epidermoide

- **EN CELULAS GLANDULARES**

- Células glandulares atípicas (AGC)
  - Endocervicales (NOS o especificar en comentarios)
  - Endometriales (NOS o especificar en comentarios)
  - Glandulares (NOS o especificar en comentarios)

- Células atípicas, sugestivas de neoplasia
  - Endocervicales
  - Glandulares
- Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)
- Adenocarcinoma
  - Endocervical
  - Endometrial
  - Extrauterino
  - No específico (NOS)
- **OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS (especificar)**

Como se observa en la clasificación, el apartado "lesión de alto grado" incluye el término de displasia moderada (NIC II) y los de displasia severa y carcinoma in situ (NIC III), recogándose, de esta forma, la premisa básica sugerida para simplificar el sistema de tres grados propuestos por Richard. Por otra parte, en el apartado "lesión de bajo grado" se incluye la displasia leve (NIC I) y los cambios celulares asociados a infección por VPH, existiendo sólidos argumentos a favor de esta agrupación ya que ambas lesiones presentan la misma tasa de progresión y regresión y, también en ambas, los tipos de VPH aislados son similares. Estos resultados son lógicos ya que la mayoría de las lesiones de bajo grado, especialmente en mujeres jóvenes, representan una infección por VPH autolimitada.

El término "lesión" en lugar de "neoplasia", aunque etimológicamente es poco específico (significa "cualquier daño"), es utilizado para resaltar el potencial biológico incierto del proceso.

Otra de las aportaciones importantes del sistema Bethesda es el concepto de "atipia escamosa" que en la reciente modificación de 2001 incluye los dos apartados siguientes:

Atipia escamosa de significado indeterminado (ASCUS) son las siglas de "Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance" o células escamosas atípicas de significado indeterminado o incierto. El término fue introducido para intentar acotar con más precisión la "zona gris" entre los cambios celulares benignos y la lesión intraepitelial, por lo que la catalogación de un proceso como ASCUS se realiza por exclusión.

Es decir; los cambios observados pueden deberse a un proceso benigno, pero intenso, o a una lesión potencialmente grave; por lo tanto, y debido a que no pueden ser inequívocamente clasificados, son interpretados como de significado indeterminado o incierto.

Desde el punto de vista morfológico, estos cambios deben ser mas acusados que los de un proceso reactivo pero, bien cuantitativamente o cualitativamente, insuficientes para clasificarlos con seguridad como SIL. Como se puede deducir de la definición, esta categoría no es reproducible y algunos autores piensan que es una invención norteamericana como parte de una practica citológica a la defensiva para evitar, en la medida de lo posible, falsos negativos que puedan conllevar acciones legales.

No obstante, se ha comprobado que un 10-20% de casos de ASCUS corresponden realmente a una lesión intraepitelial, incluso de alto grado, que no se ha puesto en evidencia en el extendido citológico, por lo que eliminar el termino no parece prudente. Todos estos datos han sido contemplados en la versión 2001 de Bethesda en la que el termino ASCUS pasa a ser definido como "alteraciones citológicas sugestivas de una LIP pero cuantitativamente y/o cualitativamente insuficientes para una interpretación definitiva". Es decir, se elimina el ASCUS probablemente reactivo, reservándose el termino únicamente para cuando exista sospecha de lesión intraepitelial. Como consecuencia, no debe malograrse el interés practico del mismo siendo exageradamente utilizado. Como guía de frecuencia, se recomienda que no debiera exceder en 2-3 veces la tasa de SIL de un laboratorio determinado. (51)

Atipia escamaosa. No puede excluirse HSIL (ASCH) este termino sustituye al previo "ASCUS-posible SIL". En el se recogen aquellos casos en los que las alteraciones celulares son bastante acusadas pero, bien por las características de la extensión (inflamación, hemorragia, etc) o bien por la escasez de estas células, no pueden considerarse totalmente conclusivas. Como se comprueba también en el apartado de "anomalías celulares epiteliales", el termino "AGUS" (células glandulares atípicas de significado indeterminado) de la versión anterior, ha sido sustituido en la de 2001 por el de "células glandulares atípicas" solamente, con ello desaparece esta sigla de sonido gutural no demasiado eufónico, lo cual es un motivo de satisfacción, evitándose su confusión con ASCUS. Por ultimo, es preciso comentar que aparte de la elaboración de este sistema de nomenclatura, la opinión unánime de los expertos reunidos en Bethesda fue indicar que el informe citológico es un acto medico cuyo responsable final es el especialista citopatólogo.

En esta evolución histórica de las clasificaciones podemos comprobar la tendencia marcadamente reduccionista y simplificada de las mismas, ya que de los cuatro grados de la primera se ha llegado a las dos categorías del Sistema Bethesda pasando por los tres grados de Richard, con una duración media de unos 20 años para cada una de ellas.

También podemos intuir que la tercera modificación de dicho Sistema Bethesda no va a ser probablemente la última, abriéndonos el camino a la especulación sobre su evolución en el futuro.

Como es sabido, las lesiones intraepiteliales son clasificadas como de "alto o bajo grado" atendiendo al potencial relativo de las mismas para desarrollar una lesión infiltrante. En recientes trabajos publicados en los que se utilizó material biopsico de regiones distintas, se comprueba que los tipos de VPH mas frecuentemente implicados en todo tipo de lesiones cervicales, tanto de alto como de bajo grado, son los denominados de alto riesgo oncogénico, por lo que sugirió la conveniencia de incluir la tipificación de VPH a los estudios de rutina. Esto estaría especialmente indicado en lesiones de potencial evolutivo incierto como pueden ser las de bajo grado y las etiquetadas como "ASCUS". (52) (53)

Por lo tanto y volviendo a la evolución histórica de las Clasificaciones, no seria descabellado pensar que en el futuro estas pueden ser de tipo mixto o "morfológico-molecular" especificándose, junto al grado de la lesión, el tipo de VPH implicado en ella, la carga viral e, idealmente, la presencia de ARNm de los genes E6 y E7 y/o de las oncoproteínas virales, inhibidoras de los genes celulares P53 y Rb, expresadas por ellos. La presencia de uno y otras indicarían que la maquinaria oncogénica ya se ha puesto en marcha. De esta forma, aunque existan otros factores no objetivables en el material cito-histológico (sobreinfecciones, estado inmunitarios de la paciente, carcinógenos, etc.) que pueden influir en su evolución, se podría acotar con mas precisión el riesgo potencial de una lesión determinada.

Por ultimo en la Clasificación Internacional de enfermedades en su décima revisión; (OMS-OPS) clasifica a las displasias como:

- N87 Displasias del cuello uterino.  
Excluye; carcinoma in situ de cuello.
- N87.0 Displasia cervical leve.  
Neoplasia intraepitelial cervical grado I (NIC I)
- N87.1 Displasia cervical moderada.  
Neoplasia intraepitelial cervical grado II (NIC II)
- N87.2 Displasia cervical severa SAI  
Excluye: Neoplasia intraepitelial cervical grado III (NIC III) con o sin mención de displasia severa
- N87.9 Displasia de cuello uterino, no especificada.

En base lo publicado por Papanicolau, en la toma de células del fondo de saco posterior y de la unión escamo-columnar, para ello existen varias formas de llevar a cabo la toma de la muestra y son: con hisopo de algodón, espátula de Ayre, citobrush, aspiración con perilla.

Al respecto existen reportes en contra de la toma con hisopo de algodón y la justificación son la desecación de la muestra e imágenes citológicas alteradas, haciendo una recomendación amplían sobre la espátula de Ayre y el citobrush, pues los resultados son los de mejor calidad y mas confiables al utilizar estos dispositivos ya mencionados.(54) (55)

La sensibilidad del uso de citobrush y biopsias del cérvix fue igual o mas alta que al usar el legrado endocervical y biopsia de cervix.La especificidad fue similar.Y el uso de citobrush es menos inconveniente para la paciente debido a que el legrado endocervical es doloroso, es por esto que el uso de citobrush se ha convertido en un método para la detección de displasias y neoplasia cervical. (56) (57) (58)

Existe controversia en cuanto a la frecuencia del estudio citológico, la Sociedad Americana de Cáncer y la American Collage of Obstetricians and Gynecologist recomiendan que todas las mujeres sexualmente activas, o alcanzaron los 18 años deberían tener una citología y examen pélvico anual. (59)

Después de tener tres o mas citologías negativas anuales consecutivas, el Papanicolau puede realizarse menos frecuentemente, dependiendo de la valoración del medico, consistente con esta recomendación recientemente se agrego a los cuidados de la salud la citología periódica en mujeres de mas de 65 años, basados en análisis de que esto podría ampliar la vida para mujeres mayores a un costo aceptable para los programas de salud. (60) (61) (62)

Los servicios de prevención de Estados Unidos recomiendan que la citología se realice de uno a tres años comenzando con el inicio de la vida sexual hasta los 65 años, y es necesario cuando las citologías previas han sido constantemente normales. (63)

El Instituto Nacional de Consenso para la salud en 1980 sugirió que el PAP se discontinuara a los 60 años después de dos citologías negativas.Sin embargo, recientemente se recomendó que las mujeres de 65 años deberían realizarse las citologías, pero no dieron detalles sobre la frecuencia o en que la población de pacientes. (64)(65)

En Canadá se recomendó dos citologías, un año separadamente, y si resultan negativas entonces cada 3 años hasta los 69 años. (66)

La sociedad británica para citología clínica recomienda que las citologías deban discontinuarse a los 70 años, pero si se trata de una primera citología entonces no importara la edad. (67)

Estas recomendaciones son consistentes en proponer que la citología (PAP) no necesita ser realizada anualmente y pueden dejar de realizarse después de cierta edad, todavía la frecuencia optima y la duración de las citologías en mujeres mayores todavía es incierta.



En México el sistema para la vigilancia epidemiológica del cáncer de cuello uterino se deriva del sistema nacional para la vigilancia epidemiológica (SINAVE), y coincide con lo establecido en el proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-107-SSA 2-1944; donde recomiendan realizar la citología cada tres años en aquellas mujeres con dos citologías previas anuales consecutivas, con resultado negativo a infección por VPH, displasias o cáncer; las mujeres con los problemas anteriores serán objeto de un seguimiento en una clínica de displasias y cuando sean dadas de alta reiniciarán su vigilancia anual. Las mujeres con resultados positivos a procesos inflamatorios inespecíficos deberán continuar con exámenes anuales hasta que tengan dos resultados consecutivos negativos.

La citología "Papanicolau" es discutiblemente la herramienta de salud pública más rentable para el cáncer que protege en la vida. No se debe permitir la tendencia actual que está llevando "a la muerte" este método de detección. Las razones para este problema son la existencia de laboratorios no garantizados, estos necesitan erradicarse, o estandarizar la calidad para tener una mayor seguridad diagnóstica y disminuir las altas tasas de falsos negativos. (68)

La colposcopia es un método de ayuda diagnóstica de amplia aceptación mundial para evaluar pacientes con citologías anormales. Repasando sus antecedentes desde 1924 cuando Von Franqué estaba actualizando el tratado de Veit-Stoekel en Altona (Hamburgo), y le encomendó a una joven asistente llamado Hans Hinselmann, quien insatisfecho con los medios de exploración entonces empleados, y tratando de descubrir las formas iniciales de la enfermedad, inventó un aparato consistente en una lente binocular de 10 aumentos. (69)

El colposcopio fue usado por primera vez en forma correcta en el mes de diciembre de 1924 informando Hinselmann sobre ello en un artículo publicado en *Munich Med. Wschr*, Pág. 1733 en 1925 titulado "Verbesserung der Inspektionsmöglichkeiten von vulva, vagina and portio". Para limpiar el cuello usó ácido acético y comprobó su efecto: no solo limpiaba el moco cervical, sino que también mejoraba la visualización de la mucosa. Hasta entonces el diagnóstico de cáncer de cuello se hacía por simple inspección y biopsia, ante lesiones sangrantes o sospechosas, y el diagnóstico histológico se basaba en la invasión del corion. Recién en 1930 aparecen algunas opiniones como la de Schiller y R. Meyer, expresando que, debido a la falta de profundidad en la toma de la biopsia, se debían guiar por la estructura celular. (70)

En 1928 Hinselmann describe como primer método de perfeccionamiento de la colposcopia la prueba de Yodo enunciada por Schiller que permita, según sus propias palabras, destacar el epitelio no normal.

La fórmula usada era de yodo puro, yodato de potasio y agua destilada de 100, con los medios de exploración entonces empleados, y tratando de descubrir las formas iniciales de la enfermedad, inventó un aparato consistente en una lente binocular de 10 aumentos, utilizando un microscopio de disección binocular Leitz, provistos de una fuente de iluminación (usó la lámpara de Von Eicken) al que le puso el nombre de colposcopio.

Su principio era la visualización estereoscópica del cuello mediante magnificación con iluminación directa, con lo que se lograba observar lesiones no visibles al ojo desnudo. (70)

En los cinco años siguientes Hiselmann continuó probando con diferentes ácidos buscando la mejor visualización de la mucosa cervical. A la solución de ácido acético al 3%, agregó una solución de ácido salicílico al 3% procediendo luego a una cauterización con nitrato de plata "Die Essigsäureprobe ein Bestandteil der erweiterten Kolposcopie. Dtsch med Wschr. 1938.1922", luego realizó pruebas con la lámpara espectral de sodio, la lámpara de mercurio para destacar los vasos capilares "Hilfsmittel Zbl Gynäk 1940.1810", la instalación de filtros de colores "Kraatz H. Zbl Gynäk. 1939.2307" y los rayos ultravioleta en la calidad de colposcopia de fluorescencia "Schweiz med Wschr 1943, 186" en especial en conexión con una solución alcohólica de Rodamina.

Es en esta época cuando Hinselmann publica sus primeros trabajos, en los cuales se da importancia a la leucoplásia como lesión previa al cáncer, clasifica a estas lesiones halladas por colposcopia como precancerosas.

En 1953 se inicia en Estados Unidos la colposcopia cuando Bolten llega de Alemania, como miembro de la ventor Foundation. (70)

Para 1960, después de las estadísticas de Mestwerdt, Limburg, Wesoi, Ayre, Foote y Stewaert, Bret y otros, ya nadie duda del valor de la colposcopia que representa un importante escalón en la exploración ginecológica.

Hacia 1970 la difusión del colposcopio como método diagnóstico era ya una realidad. El 3 de Noviembre de 1972 el Dr. James S. Maclean inaugura el Primer Congreso Mundial de la especialidad. Se encontraban presentes especialistas de Alemania, Noruega, Australia, Brasil, Inglaterra, Australia, Estados Unidos, Suiza, Sudáfrica, Nueva Zelandia y Argentina. (70)

Actualmente tenemos diferentes clasificaciones, nuevas nomenclaturas, fotocolposcopios, videocolposcopios, digitalización de imágenes, sin embargo, hoy como ayer, el cáncer de cuello uterino lleva ventajas, y pese a todos los avances tecnológicos se mantiene entre las primeras causas de muerte en la mujer. La dificultad radica en la falta de implementación de los métodos diagnósticos con que contamos, la falta de la concientización de la mujer y la ausencia de campañas masivas de detección.

Como la colposcopia ha tenido su mayor auge en Europa, la terminología y las clasificaciones que se utilizan en este trabajo son las mismas que el autor ha empleado durante todo el tiempo de su práctica que se extiende por 20 años, a partir de las enseñanzas de JM Carrera, S Dexeus y F Ocupes, aunque se incluyen también las modificaciones actuales. La Federación Internacional para patología cervical y colposcopia, aprobó y revisó la clasificación y terminología es perfecta, y esta se irá modificando según aparezcan nuevos datos científicos. (71)

Los hallazgos colposc6picos se clasifican en 3 grupos importantes: (71) (72) (73) (74) (75)

1. Hallazgos colposc6picos normales. Epitelio escamoso original, epitelio columnar o cil6ndrico (ectopia) y zona de transformaci6n t6pica.

Tambi6n existen cambios en la metaplasia y sus caracter6sticas son:

- Superficie lisa con vasos finos y calibre uniforme.
- Acetopositividad moderada.
- Positividad parcial o negativa con lugol.

2. Hallazgos colposc6picos anormales. Zona de reepitelizaci6n at6pica (ZRA); zona de transformaci6n at6pica (ZTA); epitelio blanco: plano y micropapilar; queratosis (leucoplasia): tenue, simple, hipertr6fica; punteado de base: fino y grueso; mosaico: fino y grueso; vasos at6picos que pueden tener forma de comas, "spaghetti", sacacorchos.

- Sospecha de carcinoma francamente invasivo. Superficie irregular, erosi6n, ulceraci6n, acetopositividad densa, vasos at6picos, mosaico o puntilleo irregular y amplio.

3. Hallazgos colposc6picos no directamente relacionados con malignidad: cambios inflamatorios; cambios distr6ficos; atrofas, endometriosis; erosi6n; condilomas; papilomas; 6lceras; decidualosis, queratosis.

4. Colposcopia satisfactoria. Cuando se observan los l6mites de la zona de transformaci6n en toda su extensi6n.

5. Colposcopia no satisfactoria. Cuando no se visualiza totalmente la zona de transformaci6n (uni6n escamo-cil6ndrica) o s6lo se visualiza una parte, puede estar asociado a trauma, inflamaci6n, o atrofia o cuando el c6rvix no es visible.

Esto se basa en el hecho conocido que es precisamente en la uni6n escamo-columnar el sitio donde se localiza con preferencia el c6ncer de cervix. Debido a que el c6rvix sufre grandes modificaciones en el curso de la vida de la mujer, seg6n distintas edades y la ocurrencia de embarazos y partos. En la ni6ez al no tener estimulo hormonal, la mucosa endocervical "se mete" al canal y en la adolescencia la uni6n escamo-columnar esta francamente colocada en el exocervix, dejando ver porciones mas o menos extensas del epitelio columnar.

En la menopausia en cambio, se produce una regresi6n de esa uni6n que a la vez se hace m6s imperceptible o por el adelgazamiento de las capas celulares de ambos epitelios, se introduce por el canal endocervical dificult6ndose su observaci6n siendo la colposcopia insatisfactoria en el 66% de los casos.

La ocurrencia de partos con su consiguiente dosis de trauma en los tejidos del cuello, hace que se formen dos labios, anterior y posterior, más o menos bien definidos según las circunstancias, que permiten un grado distinto de observación del epitelio que los recubre y que por eso mismo facilitan en cierta forma el estudio de las transformaciones patológicas que pueden presentarse allí.

Por las dificultades que hay para localizar las lesiones cervicales según los cambios que presente el cuello es por eso lo que se tiene la tendencia a usar la unión escamocolumnar como el punto de referencia a partir del cual se sitúa; así se dice que están por dentro o por fuera de dicha unión.(75) (76) (77)

Zona de reepitelización atípica (ZRA).Se define como una forma anormal displásica de curación de la ectopia.

Zona de reepitelización típica (ZRT).Su origen es un proceso metaplásico pero en su curso sufre una desviación en la maduración.Tiene una frecuencia entre 8% y 15%.Puede tener una fase inicial y otra avanzada, según el grado en que se altere la maduración en el epitelio, acompañadas de diversos grados de queratosis o hiperqueratosis.

Por lo general la zona de reepitelización atípica acompaña desde los procesos inflamatorios mínimos y displasia leves, hasta las moderadas (78.7%) y puede también incluir displasias severas y carcinoma in situ.

Zona de transformación atípica (ZTA).Es el resultado colposcópico de los cambios histológicos que pueden sufrir los procesos de reepitelización, tanto típico como atípico, por alteraciones en su maduración y diferenciación.Su frecuencia oscila entre 5% y 16% e incluye el mosaico, punteado de base, epitelio blanco, queratosis y vasos atípicos.

Cuadros colposcópicos.Están constituidos por las siguientes imágenes según las distintas enfermedades: (72) (73) (74)

- NIC I (Displasias leves) donde se incluyen los procesos inflamatorios (Cervicopatias), constituidos por las siguientes imágenes colposcópicas: ZRT, el epitelio acetoblanco, la colpitis en puntos rojos o puntos blancos, la leucoplasia tenue y los vasos tipo I, III.
- NIC II (Displasia moderada): las imágenes colposcópicas son: la leucoplasia tenue o simple, el punteado de base y los vasos de tipo III.
- NIC III (Displasia severa y cáncer in situ); las imágenes colposcópicas observadas son: leucoplasia simple, el punteado de base, el mosaico simple o plano, vasos irregulares tipo IV.

- En el carcinoma microinvasivo se observa: leucoplasia hipertrófica, mosaico, punteado de base, vasos irregulares tipo IV.
- En el carcinoma invasivo se aprecia: leucoplasia hipertrófica, punteado de base, vasos atípicos IV, V y proliferación francamente carcinomatosa.

La aparición de la citología exfoliativa pudo haber influido en el retraso del uso de la colposcopia en los países anglosajones, sabemos que la colposcopia ha tenido su mayor auge en Europa. Aprender a tomar una buena citología, es ciertamente más fácil que aprender a usar el colposcopio; por esto, el entrenamiento en colposcopia requiere tiempo, y no se pueden obtener unos resultados óptimos sin una adecuada enseñanza.

Es evidente que la citología es y seguirá siendo la mejor técnica de laboratorio, como filtro, en el estudio de las NIC. Sin embargo, es importante saber que la colposcopia permite hacer una evaluación de los cambios que se suceden en el cérvix, y por tanto es importante en el estudio de mujeres con citologías anormales, o que se presentan sospechosas de neoplasias. (70)

Una de las muchas ventajas de la colposcopia es la de disminuir el uso de las conizaciones de cervix. Sin embargo, es importante tener en cuenta que entre 5% y 20% de las citologías anormales, la sola colposcopia no es suficiente para establecer un diagnóstico y por tanto requiere de la conización. No hay que olvidar que la colposcopia es un método de diagnóstico clínico que valora sobre todo los cambios a nivel de la superficie del cérvix, mientras que la citología es una técnica de laboratorio que estudia los cambios microscópicos a nivel celular. Por esto, la citología y la colposcopia han llegado a ser sistemas complementarios inseparables para el estudio de pacientes con NIC. (72) (73)

Todo esto por conocimiento claro que el cáncer de cérvix constituye una de las mayores causas de muerte en las mujeres jóvenes, ha puesto a la colposcopia como uno de los elementos importantes para evaluar a pacientes con citología anormales. La citología vaginal demuestra la NIC y, a través de la colposcopia, se puede no sólo localizar las lesiones, sino evaluar sus características y delimitar su extensión. (78)

Aparte de la citología y la colposcopia existe otras técnicas diagnósticas, como la biopsia bajo control colposcópico que da un alto índice de precisión y es una prueba complementaria de la colposcopia. El estudio oncológico de cérvix debe incluir siempre legrado endocervical para estudio citológico-histológico.

En cuanto a un tratamiento conservador de las displasias y carcinoma in situ, tenemos que se puede realizar:

1. Criocoagulación.
2. Diatermocoagulación.
3. Termocoagulación.
4. Cauterización.
5. Láser.
6. Conización quirúrgica.

El objetivo común es la preservación del útero y sus funciones a su vez tiene complicaciones como hemorragia, estenosis cervical, incompetencia cervical, esterilidad por pérdida de la secreción del moco cervical. Y entre estos tenemos que pueden basarse en que si tiene o no destrucción tisular.

Con destrucción tisular, entre estos tenemos a la crioterapia o criocoagulación, electrofulguración con asa, vaporización con láser. Y sin destrucción tisular tenemos a la conización fría, cilindro láser, asa diatérmica. (79)

La criocoagulación cristaliza los líquidos intracelulares, hace estallar las células, trombosa los vasos capilares sanguíneos y anestesia las fibras nerviosas terminales. Se logra una destrucción histica con resultados favorables de 90 a 98%.

La diatermocoagulación (LEEP; Loop Electrical Excisión Procedure) (LLETZ; Large Loop Excisión of the transformation Zone). Permite excisión y destrucción con electrodos de asa, bola y aguja, tiene resultados favorables por encima del 97%.

La termocoagulación aunque se utiliza temperaturas mayores al 100° C se le conoce como coagulación fría (cold coagulation), destruye las áreas afectadas, no llega a la base o criptas de las glándulas epiteliales por lo que se requiere mucha vigilancia postratamiento. (80) (81)

La cauterización es muy usada pero requiere mucha vigilancia postratamiento.

El rayo láser (CO2) actúa por vaporización, destrucción y con la ayuda de la colposcopia se pueden "ver y tratar" las lesiones que se encuentren con gran exactitud.

La conización quirúrgica es excisional y permite el estudio histopatológico sin alteraciones titulares. Aunque es un procedimiento ambulatorio, requiere hacerlo. La conización también se puede hacer con asa diatérmica y láser.

## Planteamiento del problema

Con el conocimiento claro de que el cáncer cervicouterino constituye una de las mayores causas de muerte, debemos tener siempre en cuenta que la detección oportuna tiene como piedra fundamental las citologías cervicovaginales. No obstante los debates acerca de la frecuencia y precisión óptimas de la prueba de Papanicolaou periódicas, ha puesto a la colposcopia como uno de los elementos importantes para evaluar mujeres seleccionadas con citologías sugestivas de NIC con el fin de obtener biopsias dirigidas de las lesiones más significativas, localizar las lesiones, evaluar sus características y delimitar su extensión. (78)

En la literatura se menciona una frecuencia de colposcopias no satisfactorias entre 4% y 57%. Se dice que, en general, la colposcopia no es satisfactoria en la mujer menopáusica o posmenopáusica, pues a esa edad, es común que la unión escamocolumnar ascienda hacia el canal endocervical. Por tanto, casi siempre se encuentra que no sea satisfactoria por encima de los 46 años. (74) (75) (76)

Debido a esto estudiaremos a las mujeres en etapa peri y posmenopáusica, y la incidencia de lesiones premalignas en estas mujeres que a la fecha no existe un reporte unificado en el servicio de displasias del Hospital Regional 1º de Octubre que puedan constatarse con lo que se encuentra en otras publicaciones.

También se intentara establecer si la falta de apoyo estrogénico tiene alteraciones citológicas a nivel del cuello uterino y vagina, las cuales pueden llegar a confundirse con lesiones premalignas y estas a su vez correlacionar debidamente con la colposcopia para así poder ofrecer un tratamiento adecuado a estas pacientes, tomando en cuenta que el cáncer de cuello uterino en sus fases iniciales es asintomático.

Es importante anotar que hoy, y en algunos sitios, la seguridad diagnóstica de la citología es cuestionable. Las altas tasas de falsos negativos, no han permitido reducir o erradicar el cáncer invasor. Este hecho, de por sí importante, y puede hacernos pensar en la necesidad de estudios colposcópicos en mujeres con citologías II inflamatorias, con atípicas inflamatorias y acompañadas de cambios colocíticos. (83) (84) (85)

## **Pregunta de Investigación**

¿La insuficiencia de estrógenos produce alteraciones en la citología Cervicovaginal que se confunden con lesiones premalignas?



## Objetivos

### Objetivo principal

- Reportar si hay correlación entre la citología cervical (PAP) versus colposcopia de lesiones premalignas reportadas en PAP inicial en mujeres peri y posmenopáusicas que se les administró estrógenos locales.

### Objetivos secundarios

- Reportar el diagnóstico correcto de lesiones premalignas en mujeres peri y posmenopáusicas posterior a la colposcopia.
- Reportar la frecuencia de lesiones premalignas en las mujeres en las mujeres peri y posmenopáusicas en el servicio de displasias del Hospital Regional 1º de Octubre.
- Establecer los diferentes métodos diagnósticos y de tratamiento de lesiones premalignas.

## **Hipótesis**

La insuficiencia estrogénica en mujeres en la peri y posmenopausia, produce alteraciones inflamatorias en el epitelio del cuello uterino que llegan a confundirse con lesiones premalignas.

## Metodología

La clínica de displasias en el Hospital Regional 1º de Octubre a través del tiempo ha desarrollado sus actividades, en la actualidad, los residentes del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional 1º de Octubre, reciben practicas de entrenamiento en colposcopia, y se ha podido notar que el interés por la misma se ha aumentado en los especialistas a tal punto que se observa con frecuencia el desplazamiento de ellos a varios sitios para recibir entrenamiento.

Se realizo un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo de pacientes preclimáticas y posmenopáusicas que acudieron a consulta de primera vez a la clínica de Displasias del Hospital Regional 1º de Octubre, durante el periodo comprendido de enero de 2001 a enero de 2004.

Los datos fueron tomados de los libros de estadística que se llevan en el servicio de Displasias de este centro hospitalario. Todos estos casos se revisaron detenidamente siendo un total de 202 casos los que contaban con expedientes disponibles.

Se seleccionaron mujeres con citología, colposcopia y/o biopsia extrahospitalarias sugestivas de lesiones premalignas comprendidas en los criterios de peri y posmenopausia.

En todas las pacientes se practico interrogatorio completo, exploración física detallada. A todas las participantes se les practico citología, colposcopia por citologías vaginales anormales, incluyendo además mujeres con citologías inflamatorias y con informes de coilocitosis.

Se analizaron todos los diagnósticos colposcópicos realizados así como los reportes de citología, biopsias de cérvix, y se estudio además el resultado final anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

Las biopsias, se tomaron siempre dirigidas por colposcopia. Los colposcopios que se utilizaron fueron Kart Kaps D-35614 de 3 aumentos. La citología, así como las muestras obtenidas por biopsias o conizaciones se enviaron al Servicio de Citología y Patología respectivamente en este mismo centro.

Se estudio y se analizo la correlación existente entre la citología, la colposcopia, la biopsia dirigida y el resultado final de la pieza quirúrgica. Se analizaron igualmente otras series de variables las cuales se mostraran luego.

La clasificación usada para las citologías fue la de Papanicolau de la clase I a I; la del estudio histológico según la clasificación internacional del NIC y carcinoma de cervix. Las imágenes colposcópicas se definieron según los criterios de Dexeus y los de Carrera, así como los establecidos en congresos internacionales.

El análisis del control de calidad de este estudio se llevo a cabo con los indicadores establecidos según los estudios de práctica colposcópica. Entre estos indicadores de control de calidad están:

- El estudio comparativo entre el diagnóstico colposcópico de la lesión y el diagnóstico de la biopsia dirigida. La correlación entre ambos métodos es de 80%.
- El estudio de las correlaciones existentes entre la citología, la biopsia dirigida, la colposcopia inicial y la evaluación colposcópica final.
- Los procedimientos son llevados a cabo por el mismo personal, constituido por dos médicos adscritos a la clínica, médicos que cursaban el Diplomado y un médico residente de Ginecología de cuarto año.

Las conizaciones diagnósticas o terapéuticas se hicieron de acuerdo con las pautas establecidas. Entre ellas se mencionan la existencia de discordancia en 2 grados entre la biopsia dirigida por colposcopia y la citología cervical; lo mismo en el caso de colposcopia no satisfactorias.

La cifra relativa de conizaciones diagnósticas hechas es un indicador importante de la calidad colposcópica; esta proporción de conizaciones oscila entre 0% y 6% y la seguridad diagnóstica y terapéutica equivale a 100%.

## **Criterios de Selección**

### Criterios de Inclusión

- Sexo femenino
- Edad por encima de 45 años
- Haber sido sometidas a citología exfoliativa intrahospitalarias durante el periodo comprendido entre enero de 2001 y enero de 2004 con reporte de lesione premalignas o malignas.
- Reporte de colposcopia.

### Criterios de Exclusión

- Mujeres post histerectomía.
- Mujeres con diagnostico establecido de CaCu.
- Que solo cuenten con la citología exfoliativa o la colposcopia.
- Seguimiento incompleto.

## **Variables**

### Variables Independientes

- Edad
- Gestas
- Método de planificación familiar
- Tabaquismo
- Menarca
- Inicio de vida sexual activa
- Número de parejas sexuales
- Menopausia

### Variables dependientes

- Lesiones premalignas o malignas.

### Variables confusotas

- Uso de terapia hormonal de reemplazo

## Definición Operacional de Variables

Aunque los órganos y los tejidos susceptibles a estudiarse con este tipo de estudio son muy variados, con mucho el más frecuente es el estudio de citología exfoliativa cervicovaginal (motivo por el cual se le conoce también con el epónimo de Papanicolau), su empleo en forma sistemática y periódica ha permitido disminuir la mortalidad por carcinoma cervicouetrino en muchos países.

Es un procedimiento fácil y rápido, que debe ser realizado por personal capacitado ya que depende de la calidad de la muestra permitir hacer un diagnóstico adecuado y confiable. Para la realización del Papanicolau:

- No debe tener relaciones sexuales en las 24 hrs anteriores a la toma.
- No debe administrarse ningún medicamento por vía vaginal en las últimas 24 hrs.
- No debe realizarse lavados vaginales.
- Preferentemente hacia la mitad del ciclo, cuando las hormonas femeninas están en altos niveles y facilitan la lectura del extendido.
- Se desaconseja la toma durante el periodo menstrual.
- Una mujer que ya no menstrua puede realizarse el estudio en cualquier momento; debe realizarse con urgencia si ha vuelto a presentar un sangrado anormal.
- El embarazo no contraindica la toma del Papanicolau.

En posición ginecológica, antes de cualquier otro procedimiento o exploración, se coloca un espejo vaginal sin lubricante ya que este puede interferir con el estudio de las células, el procedimiento no duele, la toma se hace de 3 sitios diferentes:

- Parte superior y lateral de la vagina.
- Porción externa del cuello.
- Porción interna del cuello.

Por medio de la colocación de un instrumento que permite la visualización del cérvix o cuello uterino llamado espejo vaginal, después se toma una muestra por raspado del epitelio de la parte externa del cérvix y de la transición de esta con la parte interna del cérvix, la muestra adecuada de la zona de transición es muy importante ya que en esta zona se inician la mayor parte de los cánceres de cuello uterino.

Para obtener las células se utilizan instrumentos muy sencillos; desde espátulas de madera, hisopos, cepillos milimétricos o espirales plásticas que suavemente recogen las células, en un trabajo realizado en la población mexicana en más de 9 000 casos, se demostró que los mejores resultados se obtienen con cepillos y espirales, ocasionalmente después de la toma puede presentarse un ligero sangrado, que cede en forma espontánea, las células recogidas deben extenderse cuidadosamente para que se adhieran sobre un delgado vidrio, llamado laminilla o portaobjeto, de inmediato, antes de que el extendido empiece a secarse, el portaobjeto se sumerge en alcohol al 70% o se rocía con algunos líquidos especiales, llamados en conjunto fijadores, ya que evitan la destrucción normal de las células cuando son separadas de nuestro organismo, es importante que la laminilla este identificada con el nombre de la paciente, es esencial que la muestra se acompañe de la mayor cantidad de datos clínicos para una correcta y más completa evaluación, no importa el tiempo que transcurra antes de llegar la muestra al laboratorio, ya que las células fijadas duran indefinidamente.

El informe debe cubrir 3 aspectos: hormonal, microbiológico y morfológico.

En la valoración hormonal, el epitelio vaginal se modifica a lo largo del ciclo según la cantidad de hormonas que la mujer tenga circulando en su sangre. Estas modificaciones pueden observarse en las células del frotis y es factible inferir los valores hormonales en el extendido. Esto se expresa en función de la presencia porcentual de tres tipos de células, a saber: parabasales, intermedias y superficiales. Esta valoración es aproximada y solo indicativa. De ninguna manera sustituye a una a una titulación de hormonas en sangre.

No siempre es factible hacer la valoración hormonal, sobre todo cuando hay inflamación.

En microbiología, la porción microbiológica informada de la presencia de algún microorganismo inespecífico (bacterias, cocos) o específico (virus del papiloma humano, cándida, tricomas, etc)

En el informe morfológico, hay muchas maneras de llenar el reporte, todas encaminadas a describir las observaciones y emitir un diagnóstico de normalidad o anormalidad, tiene mucho arraigo la clasificación original de Papanicolau.

Se han desarrollado otros procedimientos de estudio para el diagnóstico de las enfermedades que afectan al cérvix y la vagina como la colposcopia, en esta se visualizan directamente estas estructuras con un microscopio estereoscópico y permite documentar lesiones que no serían detectadas a simple vista. Comparado con el Papanicolau, la colposcopia es un procedimiento más laborioso, causa algunas molestias y es más costoso, y está indicado como estudio subsecuente en los casos donde se han detectado anomalías en los estudios de Papanicolau.

La técnica colposcópica realizada, importante de mencionar y conocer fue:



- La colposcopia directa donde solo se observa el cérvix sin ninguna preparación, generalmente se hace limpieza del moco cervical con una torunda impregnada de suero fisiológico. En esta parte del examen, se debe visualizar la vascularización del cérvix con filtro verde, porque el empleo posterior del ácido acético por su acción vasoconstrictora dificulta el estudio de la red vascular.
- Se continua con la colposcopia ampliada en la que se impregna el cérvix con ácido acético al 3% o 5% y después de 20 a 30 segundos se observan, bajo su acción, con toda nitidez, las papilas del epitelio cilíndrico y se destacan las zonas atípicas. Por esta razón solo después de aplicar el ácido acético, tienen valor los hallazgos colposcopicos.
- La prueba de Schiller aunque se menciona que se debe realizar, solo se hace en los casos en que no se queda plenamente satisfecho con lo observado bajo la acción del ácido acético. Sin embargo, se debe realizar en la etapa del entrenamiento.
- La biopsia dirigida se debe hacer en los sitios donde se observaron las imágenes colposcopicas más representativas.

## Resultados

En el presente estudio se muestran 202 pacientes estudiadas tanto citológica como colposcópicamente en la clínica de displasias de Hospital Regional 1° de Octubre, todas con citologías o colposcopias anormales extrahospitalarias y otras del servicio de patología del mismo hospital, de estas solo 118 cumplían criterios para incluirse en este estudio (58%).

Se obtuvieron los siguientes resultados: las edades oscilaban entre 45 y 72 años (Cuadro 1); 56 mujeres (47.4%) tenían edades comprendidas de 45 a 50 años; 44 pacientes (37.2%) comprendían edades de 51 a 60 años; 14 pacientes (11.8%) entre 61 a 70 años y 4 mujeres mayores de 72 años.

La distribución de los diagnósticos del PAP (ver cuadro 2) en 68 casos (57.6%) correspondieron a citologías informadas como PAP II; en 32 (27.1%) PAP III (NIC I y II); y solo 6 (5%) un PAP V; en seis (5%) la muestra se reporto como inadecuada para diagnostico, y 6 pacientes (5%); se incluyeron pacientes con citologías PAP II acompañadas con atípicas inflamatorias, cambios metaplásicos y cambios coilocíticos. En las citologías PAP III se incluyeron reportes de células parabasales con discariosis.

El Cuadro 3 muestra los diagnósticos con colposcopia en total 118; de estas 98 (83%) fueron satisfactorias y 20 (16.9%) fueron insatisfactorias y se indico estrógenos locales por periodos de 1, 3 y 6 meses al termino del tratamiento 10 de estas fueron satisfactorias asistidas con atrofia e inflamación y 4 continuaron insatisfactorias por atrofia, en las otras 6 restantes ya no se realizo nueva colposcopia debido a que se realiza biopsia, cono y en la última se realizo histerectomía por miomatosis uterina.

En el Cuadro 4 se muestra la distribución del resultado colposcópico, en este grupo 79.6% (94) correspondieron a colposcopias sin lesión; 10.1% (12) correspondieron a diagnósticos compatibles con NIC I y NIC II; 10.1% (12) a NIC III.

En el Cuadro 5 se puede ver la primera correlación existente entre la citología y la colposcopia realizada. Se encontró 60 (50.8%) pacientes con una correlación entre el resultado de la citología y colposcopia sin lesión; 12 pacientes (10.1%) con una colposcopia con NIC I, II, III y una citología correspondiente a clase II, encontraron 16 pacientes (13.5%) con una colposcopia correspondiente a NIC I, II, III en correlación con la citología clase III, 30 pacientes (59%) se encontró colposcopia sin lesión y citología con reporte de PAP clase III.

En el Cuadro 6 se muestra la segunda correlación positiva entre la colposcopia y el resultado histopatológico (biopsia, cono, histerectomía total).

Se realizó esta correlación en 34 pacientes, se pudo ver que el informe histopatológico estuvo de acuerdo con el diagnóstico colposcópico hecho en 58.8% (20) de los casos; en las pacientes en quienes no hubo correlación en estos parámetros y que representaron 41.1% se encontró que el diagnóstico colposcópico hecho fue mayor en grados que el diagnóstico histopatológico informado.

Los protocolos de control de calidad para la práctica colposcópica, mencionan una correlación positiva entre el diagnóstico colposcópico realizado y el resultado final de la pieza quirúrgica. Tanto para las lesiones benignas como premalignas o malignas; en la literatura se informan cifras entre 78% y 90%. (78) (82) (85)

El Cuadro 7 muestra la correlación positiva entre la citología y el estudio histopatológico. De las 34 pacientes en las que se realizó el estudio histopatológico solo 8 (23.5%) tuvieron una correlación positiva, y 76.4% se encontró que el reporte citológico fue menor (reportado como clase II) en grados que el reportado por histopatología. De acuerdo con lo que se informa en los protocolos de control de calidad, dan valores de 80% y donde se considera una cifra igual o mayor a 75% como límite normal para los laboratorios de citología. (85)

En el Cuadro 8 se muestra una sensibilidad de 0.21% y especificidad de 0.64%; esta sensibilidad se midió con base a los resultados colposcópicos positivos que correlacionaban con esta citología. Un valor predictivo positivo de 0.18% valor predictivo negativo de 0.32%.

**Cuadro no. 1**  
**Distribución por edad**

<b>Grupo de edad</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje</b>
45-50	56	47.4
51-60	44	37.2
61-70	14	11.8
71	4	3.3
<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100</b>

**Cuadro No. 2**  
**Resultado de citología**

<b>Reporte</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje</b>
Pap II	68	57.6
Pap III (nic I-nic II)	32	27
Pap V	6	5
Inadecuado para diagnostico	6	5
Sugestivo de VPH	6	5
<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100</b>

**Cuadro No. 3**  
**Colposcopia**

<b>Resultado</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje</b>
Satisfactoria	98	83
Insatisfactoria	20	16.9
<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100</b>

**Cuadro No. 4**  
**Diagnostico Colposcopico**

<b>Resultado</b>	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje</b>
Sin lesion	94	79.6
NIC I/NIC II	12	10.1
NIC III	12	10.1
<b>Total</b>	<b>118</b>	<b>100</b>

**Cuadro No. 5**  
**Correlación Citológica Colposcopica**

<b>Colposcopia</b>	<b>Citología</b>	<b>Porcentaje</b>
Sin lesión	PAP II	50.8
NIC I-NIC II-NIC III	PAP II	10.1
NIC I-NIC II-NIC III	PAP III	13.5
Sin lesión	PAP III	59.1
<b>Total</b>		<b>100</b>

**Cuadro No.6**  
**Correlación Positiva Colposcopia/Histopatologia**

	<b>Frecuencia (n)</b>	<b>Porcentaje</b>
En relación	20	58.8
Sin relación	14	41.1
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Cuadro No.7**  
**Correlación Positiva Citología/Histopatologia**

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
En relación	8	23.5
Sin relación	26	76.4
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

**Cuadro No. 8  
Resultados**

Característica	Resultado	IC <sub>95</sub> *
Sensibilidad	0.21%	0.28 -0.13
Especificidad	0.64%	0.72 -0.56
Valor Predictivo Positivo	0.18%	0.24 -0.12
Valor Predictivo Negativo	0.32%	0.40 -0.24

\*IC<sub>95</sub> Intervalos de confianza al 95%

**Cuadro No. 9  
Comparación de proporciones correctamente clasificables ente papanicolau y colposcopia**

	Colposcopia		Total
	Con lesión	Sin lesión	
	<b>Papanicolau</b>		
Con lesión	7	30	37
Sin lesión	26	55	81
<b>Total</b>	33	85	118

Ji cuadrada de Pearson p = 0.139

ESTADO NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## Discusión

La colposcopia es un método de ayuda diagnóstica de amplia aceptación mundial para evaluar pacientes con citologías anormales. Su práctica requiere un adecuado entrenamiento y un análisis evaluativo constante de su calidad. Pero es evidente que la citología es y seguirá siendo probablemente la mejor técnica para la detección de lesiones premalignas y malignas.

Es importante anotar que hoy, en algunos sitios, la seguridad diagnóstica de la citología es cuestionable. Las altas tasas de falsos negativos, no han permitido reducir o erradicar el cáncer invasor. Esto principalmente debido a que en algunos casos la toma de la citología no es realizada por personal capacitado. Este hecho, de por si importante, muestra la necesidad de realizar estudios colposcópicos en mujeres con citologías II inflamatorias y acompañadas de cambios coliciticos. (83) (84) (85)

Asi mismo estas altas tasas de falsos negativos podría presumirse se deben también a los instrumentos utilizados para su toma. Al respecto existen reportes en contra de la toma con hisopo de algodón y la justificación son la desecación de la muestra e imágenes citológicas alteradas, haciendo una recomendación amplían sobre la espátula de Ayre y el citobrush, pues los resultados son los de mejor calidad y mas confiables al utilizar estos dispositivos ya mencionados.

Si se analizan juntos los 3 métodos de diagnóstico a saber, la citología, la colposcopia y la biopsia, se puede decir sin equivocación, que la confiabilidad diagnóstica en conjunto para identificar una neoplasia se encuentra entre 90% y 100%.

La principal preocupación del medico debe centrarse en llegar a las mujeres con mayor probabilidad de presentar la enfermedad. Por lo tanto se debe realizar una búsqueda activa de las lesiones premalignas si se considera que el cáncer cervicouterino se puede prevenir porque tiene un estado preinvasivo prolongado, y considerando que ya se cuenta con programas para detectar y tratar estas lesiones. (10)

Ahí estriba la importancia de contar con un diagnóstico adecuado y diferenciar las alteraciones que se producen en el periodo peri y posmenopáusico que es donde se suceden alteraciones de tipo inflamatorio que pueden confundirse con estas lesiones.

La colposcopia es un método de diagnóstico clínico que valora sobre todo los cambios a nivel de la superficie del cérvix, mientras que la citología es una técnica de laboratorio que estudia los cambios microscópicos.

Las imágenes colposcópicas observadas en los casos de infecciones por VPH, por lo general son difíciles de diferenciar de una neoplasia de alto grado, que se presenta como imágenes papilares acompañadas de leucoplasia y pseudo mosaico. Por otra parte, es importante el examen de la vagina que debe incluir las glándulas vestibulares y el meato uretral.

Aún cuando se informa que la colposcopia elimina en 95% la indicación del cono diagnóstico, éste se debe realizar indiscutiblemente cuando:

- La colposcopia no es satisfactoria y la citología sea normal.
- Discordancia entre la citología, la colposcopia y la biopsia dirigida generalmente hasta en 2 grados:

La biopsia dirigida es uno de los principales métodos para evaluar pacientes con citologías anormales. La citología continuara siendo el principal elemento diagnóstico para el hallazgo temprano de las NIC.



## Conclusiones

1. Conclusión. En pacientes con atrofia vaginal y cervical se sugiere colposcopia posterior a la administración de estrógenos. Requerimos incrementar muestra para valorar diferencias estadísticas.
2. Los datos de prueba diagnóstica obtenidos no son suficientemente buenos como para proponer una modificación inicial en el estudio de tamizaje dado que los valores predictivos fueron menores a 0.80 en ambos casos. Los resultados que se obtuvieron en el análisis mostraron una sensibilidad muy por debajo de lo reportado en la literatura.
3. Los diferentes cambios del epitelio cervical y vaginal que han sido designados como metaplasia de células transicionales, aun cuando la literatura contenga referencias esporádicas, se ha ido tomando interés en este tipo de metaplasia y propiedades inmunohistoquímicas, muchos patólogos no tienen conocimiento de esta entidad y frecuentemente se mal diagnostica como displasia y puede también ser confuso cuando se detecta en la citología exfoliativa.
4. La importancia clínica del diagnóstico diferencial, es que se encuentra este tipo de metaplasia como hallazgo incidental en mujeres peri y posmenopáusicas, la mayoría de los cuales no reciben hormonas exógenas y tienen atrofia escamosa de la mucosa, por lo que deberá sospecharse en este grupo de pacientes antes de pensar en una displasia de alto grado.
5. Por último, se considera que la colposcopia es un método que se debería practicar a todas las mujeres, pero su costo a nivel institucional es alto. Es un hecho evidente que hoy es menor el número de biopsias que se hacen sin estudio colposcópico previo. Igualmente es mayor el entusiasmo que se despierta en el especialista por aprender colposcopia. Se considera que la existencia de programas intensivos de comprensión citológica y colposcópica reducen no solo la incidencia y mortalidad por carcinoma de cérvix, sino la de sus precursores.
6. En contraste a la metaplasia de células transicionales, la displasia escamosa de alto grado demuestra presentaciones atípicas del núcleo, con aumento de núcleo y citoplasma, hiper cromatismo, alteraciones morfológicas del núcleo y actividad mitótica con presentaciones anormales de la mitosis además de orientación vertical y ausencia de maduración en el epitelio escamoso displásico, ausencia de la organización y un patrón de alargamiento horizontal vertical que se ve en la metaplasia de células transicionales típicas, la que puede raramente exhibir o presentar formas displásicas y cuando esto ocurre el epitelio de transición presenta formas atípicas de núcleo y actividad mitótica características de la displasia escamosa.

7. Por esta razón el diagnóstico de metaplasia de células transicionales debe hacerse con precaución, sin embargo estos casos representan un precursor del raro carcinoma de células transicionales en el cérvix.

## Bibliografía

1. ACOG Practice Bulletin."Diagnosis and treatment of cervical carcinomas". 2002; 35: 855-873.
2. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T et al. "Cancer Statistics". CA Cancer J Clin. 2001; 51:15-36.
3. James W. Orr Jr M.A. « Cervical cancer ».Surgical oncology clinics of North America.April 1998; 7(2): 299-315.
4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. "Human Papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer: worldwide" . J Pathol 1999; 189:12-19
5. Bosh FX, Manos MM, Muñoz N, et al.Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective" J Natl Cancer Inst 1995; 87:796-802.
6. Palefsky JM,Minkff H,Kalish LA et al."Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high risk HIV-negative women".J Natl Cancer Inst 1999;91:226-36.
7. Vall Mayans M, Sanjose de Llongueras S."El cáncer de cuello uterino y la influencia del VIH en su desarrollo en mujeres jóvenes desfavorecidas socialmente".Med Clin 2000; 114:656-657.
8. Kjellberg L,Hallmans G, Ahren AM, et al."Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection".Br J Cancer 2000; 82:132-138.
9. Ylitalo N, Sornsen P, Josefson A."Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ".Int J Cancer 1999;81:357-365.
10. Limouzin-Lamothe M."Quality of life after the menopause: Influence of hormonal replacement therapy".Obstet Gynecol.1994:620.
11. Rodríguez RS.libro "Salud en el climaterio y menopausia".2a Ed.México, D.F.2001.
12. INEGI.Conteo de población y vivienda, 1995.
13. INEGI.Sistema de indicadores para el seguimiento de la situación de la mujer en México.Tasa de crecimiento medio anual.1996-1998.
14. Perrone G,Galoppi P, Capri O et al. Lumbar and femoral bone density in perimenopausal women with irregular cycles.Int J Fertility 1995;40:120-5.
15. Carranza LS.Cuadro clínico y diagnóstico.En: Carranza SL (ed).Atención integral del climaterio.México: Mc-Hill Interamericana Editores, 1998:19-28.
16. Paganini Hil A."Alzheimer's disease in women: can estrogen play a preventive role? Marzo 1998.
17. Richardson SJ."The Biological basis of de menopause".Baillere Clin Endocrinol Metab.1993;7:1-16.
18. López Domínguez, et al."Estudio y tratamiento del climaterio.Estado Actual".Memorias de curso: 11 a 15 de Octubre de 1999.Hospital de la Mujer.SSA (Archivo de la clínica de climaterio).
19. Murillo UA, Carranza LS, Zamora AL y cols.Variables epidemiológicas en la mujer posmenopáusica.Ginecol Obstet Mex (en prensa).

20. Marañón G. El climaterio de la mujer y el hombre. Espasa Calpe. Madrid 1936.
21. Barret-Connor E. "Efficacy and safety of estrogen/androgen therapy. Menopausal symptoms, none and cardiovascular parameters". *J Reprod Med* 1998;43(8):746-752.
22. Sobel NB. "Progestins in preventive hormone therapy. Including pharmacology of the new progestins, desogestrel, norethisterone and gestodene: are the advantages?" *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21:299-319.
23. Hammond CB, Maxson WS. "Estrogen replacement therapy". *Clin Obstet Gynecol*. 1986; 29:407-430.
24. Cicinelli E, Mazzota N, Borraccino V et al. "Pharmacokinetics and endometrial effects of vaginal administration of micronized progesterone in an oil-based solution to postmenopausal women". *Fertil Steril* 1996; 65:860-862.
25. Miller KL. "Alternatives to estrogen for menopausal symptoms". *Clin Obst Gynecol*. 1992;35(4):884-893.
26. Malarkey WB, Burleson M, Cacioppo JT et al. "Differential effects of estrogen and medroxyprogesterone on basal and stress-induced growth hormone release, IGF-1 levels, and cellular immunity in postmenopausal women". *Endocrine* 1997;7:227-233.
27. Sauer RR. Cancer. En Carranza LS (ed). *Atención integral del climaterio*. México: McGraw-Hill Interamericana editores, 1998:187-201.
28. De Ligniers B, Moyer DL. "Influence of sex hormones on hyperplasia/carcinoma risk. En: Lobo RA (ed) *Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects*. New York: Raven Press, 1994 :373-383.
29. Gambrell RD Jr. "Prevention of endometrial cancer with progestogens". *Maturitas* 1986;8:159-168.
30. Reid LR. "Progestins: their role and impact in hormone replacement therapy. An overview 1-4. Focus on progestins. The role and impact in hormone replacement therapy. Highlights of satellite symposium of the society of obstetricians and gynecologists of Canada 51<sup>st</sup> annual general meeting.
31. Wright H. "The female perspective: Women's attitudes toward urogenital aging". *Obstet Gynecol*:1998:251.
32. Septién. "Calidad de vida en el climaterio." *Climaterio: estudio, diagnóstico y tratamiento*. 2000:28.
33. Palacios S. "Cancer surveillance during HRT". *Int J Fertil Menopausal Stud* 1994; 39(2):93-98.
34. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. "Case-control study of estrogen replacement therapy and risk of cervical cancer". *BMJ* 1997;315:85-88.
35. Jonathan S, Berek. *Ginecología de Novak*. México: McGraw-Hill Interamericana Editores, 1997:111-115.
36. Nacional Comprehensive Cancer Network. NCCN practice guidelines for cervical cancer. In: *The complete library of NCCN oncology practice guidelines, revision data: June 1, 2000*.

37. Williams. 20<sup>th</sup> edition 1997:41.
38. Alvaro P. Pinto MD, and cols. "Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence". *Clin Obstet Gynecol* June 2000;43 (2):325-362.
39. Disaia PJ and Creasman WT. *Clinical Gynecological Oncology* St. Louis The CV Mosby Co. 1999:50-105.
40. *Current Opinion in Obstetric and Gynecology*. 2000, 12:339-343.
41. Papanicolaou GN. *Atlas of exfoliative cytology*. Cambridge, mass. The commonwealth found by Harvard University Press. 1954.
42. Reagan JW, Setdeman IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer*. 1953;6:224.
43. Peluffo M. *Revoluciones conceptuales en patologia cervical*. Buenos Aires. 1999 Ascune Hnos.
44. Richard RM. "A Theory of cervical of carcinogenesis". *Obstet and Gynecol Surv*. 1969;24:874.
45. Richart RM. "Cervical intraepithelial neoplasia". *Pathol Ann*. 1973;8:301.
46. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA*. 1989;262:931.
47. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. "Standardization of the surgical report". *Am J Surg Pathol*. 1989;16:84.
48. Editorial Committee of *Acta Cytol*. "The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses". *Acta Cytol*, 1993;37:115.
49. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis". New York. Springer Verlag, 1994.
50. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. "The 2001 Bethesda System". *JAMA*, 2002;287:2114.
51. Schenk U, Herbert A, Solomon D, y cols. Terminology. IAC Task Force Summary. *Acta Cytol*, 1998;42:5.
52. Puig AM, Guerra P, Martinez C, y cols. "Subtipos de virus del papiloma humano y lesiones intraepiteliales e invasoras de cérvix uterino en mujeres de la provincia de Ciudad Real". *Rev Esp Patol*, 2001; 34:311.
53. Lacruz C, Di Martino B y Álvarez E. "Incidencia de los diferentes tipos de HPV en las lesiones escamosas de cérvix uterino" *Rev Esp Patol*, (en prensa).
54. Rivlin RM. "Comparison of cytobrush and cotton swab for Papanicolaou smears in pregnancy". *J. Reprod Med*. 1993;9(2):138-144.
55. Sullivan DB, et al. "The cytobrush effect on Papanicolaou Smear Adequacy". *Fram Pract Res J*. Mar 1991;1191:57-64.
56. Morgensen TS, Bak M, Dueholm M, et al. "Cytobrush and endocervical curettage in the diagnosis of dysplasia and malignancy of the uterine cervix". *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(1):69-73.
57. Frost L. "Cytobrush in evaluation of cervical dysplasia. Is cervical curettage necessary?". *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;69:645-647.
58. Andersen W, Frierson H, Barber et al. "Sensibility and specificity of endocervical curettage and the endocervical brush for the evaluation of the endocervical canal". *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:702-707.

59. AGS. Clinical practice Committee. Mayo 2003
60. Fink DJ. "Change in American Cancer Society Guidelines for detection of cervical cancer". *CA Cancer J Clin*, 1988;38:127-128.
61. ACOG Committee Opinion. "Recommendations on frequency of Pap test Screening". Committee on Gynecologic Practice. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;49:210-211.
62. Mandelblatt JS, Phillips RN. "Cervical cancer: How often and why to screen older woman". *Geriatrics*. 1996;51:45-48.
63. U.S. Preventive Services Task Force. "Screening for cervical cancer". *Am Fam Phys*. 1990;41:853-857.
64. Cervical cancer screening: The Pap smear. Summary of an NIH Consensus Statement. *BJM*. 1980;281:1264-1266.
65. National Institutes of Health (NIH) Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus development Conference Statement on cervical cancer. *Gynecologic Oncol*. 1997;66:351-361.
66. Miller AB, Anderson G, Brisson J et al. "Report of a National Workshop on screening for cancer of the cervix". *Can Med Assoc J*. 1991 ;145 :1301-1325.
67. Spriggs AI, Husain OA. "Cervical smear". *BM*. 1977;1:1516-1518.
68. Richard C, Boronow MD. "Death of the Papanicolaou smear? A tale of three reasons". *AM J Obstet Gynecol*. 1998;179:391-396.
69. Merlo JG. *Diagnostico precoz del cáncer genital femenino*. Salvat Editores, 1981:31-62.
70. Clínicas de ginecología y obstetricia. Interamericana McGraw-Hill. "Colposcopia". 1993; 1:1-5.
71. Walter MD, Dexeus MD, De Palo MD et al. "International Terminology of Colposcopy: Update report from the international Federation for cervical pathology and colposcopy »ACGO. 2003 ;101(1):175177.
72. Wethich DW. Analysis of the factors involved in the colposcopic evaluation of 2,194 patients with abnormal PAP smears. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1339-42.
73. Carrera JM, Dexeus S, Coopez F. *Tratado y atlas de colposcopia*. 3a ed, Salvat Editores, 1974:6-10.
74. Díaz CA, Aragón M. Correlación citológica e histológica de las imágenes colposcópicas en el diagnostico de neoplasia cervical. *Rev Colomb Obstet Gynecol* 1992; 43:122-23.
75. Benedit JL. A quality control program for colposcopic practice. *Obstet Gynecol* 1991;78:872-75.
76. Drescher CW, Peter WA, Roberts JA. Contribution of endocervical curettage in evaluation of abnormal cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1983;62:343-46.
77. Krebs HB, Wheelock JB. Positive endocervical curettage in patients with satisfactory and unsatisfactory colposcopy: clinical implications. *Gynecology* 1987;69:601-04.
78. Staffl A, Wilbanks GD. Terminología internacional de la colposcopia. Reporte de la nomenclatura de Comité de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia. *Obstet Gynecol* 1991; 77:26-8.
79. X Reunión Regional. A.M.G.O., Junio 2003.

80. Olaf R, Manfred L, Helmuth P, et al. "Cervical intraepithelial Neoplasia III: Long Term Follow up after Cold Knife Conization with Involved margins. *Obstet Gynecol* 2002;99:193-196.
81. Russo JF. "Controversies in the management of abnormal Pap smears". *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2000;12:339-343.
82. González A, Jiménez ME. Experiencia en el diagnóstico colposcópico en un centro de patología cervicouterina a nivel regional. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 1993; 44-52.
83. Feldman MJ, Seeve CC, Srebnick E. False positive cervical cytology and important reason for colposcopy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:945-48.
84. Jones DE. Evaluation of the atypic Pap smear. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:544-47.
85. Díaz CA, Aragón M. Correlación citológica e histológica de las imágenes colposcópicas en el diagnóstico de neoplasia cervical. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 1992; 43:122-23.