



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**CORRELACIÓN CITO-HISTO COLPOSCÓPICA DE
BIOPSIAS CERVICALES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA

DRA. KARLA SÁNCHEZ BAUTISTA



**Director de tesis: Dra. EVA LÓPEZ PÉREZ.
Asesor de tesis: Dr. RAFAEL PEÑAVERA.**

México, DF

AGOSTO 2007



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**DR. LUIS DELGADO REYES.
JEFE DE ENSEÑANZA**

**DRA. EVELYN CORTÉS GUTIÉRREZ.
PROFESORA TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO**

DRA. EVA LÓPEZ PÉREZ
DIRECTORA DE TESIS

DR. RAFAEL PEÑAVERA
ASESOR DE TESIS

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HJM1361/07.06.25-R

DEDICATORIA

- A mis dos ángeles que siempre me alumbran el camino.
- A ese maravilloso ser con el que comparto mi vida.
- A mis profesores:

Gracias por el tiempo otorgado, los consejos, enseñanzas y experiencias en estos tres años.....

INDICE

	Página
Introducción.....	1
Título de tesis.....	10
Justificación y beneficios del estudio.....	10
Planteamiento del problema.....	10
Hipótesis.....	10
Objetivos.....	10
Determinación de variables.....	11
Definición del universo.....	11
Diseño del estudio.....	11
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión.....	11
Técnica para captura de datos y análisis estadístico.....	12
Resultados	14
Presentación de imágenes.....	23
Conclusiones y análisis.....	28
Bibliografía.....	30

CORRELACIÓN CITO-HISTO COLPOSCÓPICA DE BIOPSIAS CERVICALES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Introducción.

El cérvix es la porción elongada fibromuscular de la porción inferior del útero que mide 3 cm. de longitud y 2.5 cm de diámetro. La porción exocervical, sale a la porción superior de la vagina, la cual presenta un epitelio escamoso estratificado no queratinizado que se continúa con la mucosa vaginal. El canal endocervical presenta un epitelio cilíndrico alto, mucosecretor. La unión de la mucosa glandular endocervical con el epitelio escamoso del exocérvix, es llamada *unión escamocolumnar*, localizada en el orificio externo cervical.

El exocérvix presenta maduración de las células y acúmulo de glucógeno tras la estimulación estrogénica, lo que permite identificar tres capas; basal/parabasal, zona media y capa superficial. La capa basal presenta células con escaso citoplasma, núcleo ovoide con cromatina densa, son células que no muestran actividad mitótica. Las células inmediatamente por arriba de las basales, se conocen como parabasales; son más grandes que las basales con incremento en su citoplasma y la cromatina ligeramente menos densa con presencia de mitosis. La zona media se compone de las células intermedias, las cuales tienen mayor citoplasma y con núcleo pequeño vesicular; en éstas células se acumula glucógeno, lo que les da la característica de apariencia clara del citoplasma. Las células de la capa superficial presentan un núcleo pequeño, redondo y regularmente picnótico, su citoplasma es claro y abundante por mayor acumulación de glucógeno. La queratinización ocurre en células intermedias y superficiales.

El epitelio del endocérvix se compone de células con núcleo basal, pequeño y citoplasma lleno de mucina, que le da apariencia de “estacas puntiagudas”.

El estroma del cérvix es principalmente formado por tejido fibroso mezclado con fibras elásticas y de músculo liso (1).

Las capas celulares más superficiales pueden descamarse o exfoliarse fácilmente, ya que los desmosomas intercelulares experimentan una intensa reducción en el curso de la maduración celular transepidérmica. De esta forma en un extendido citológico, las células se desprenden de su unión con el tejido, y de esta forma pueden ser evaluadas (2).

La exposición del epitelio exocervical hacia una cavidad virtual, lo hace propicio a inflamaciones inespecíficas o por diversos microorganismos como bacterias, virus, protozoos u hongos, así como por alteraciones mecánicas y agentes irritantes. Algunas infecciones, como la candidiasis, tricomoniasis y las causadas por *Gardnerella*, son muy frecuentes y pueden causar sintomatología leve, aunque sin graves secuelas. Otras como la gonorrea y las debidas a *Chlamydia*, pueden llegar a causar esterilidad en la mujer o aborto espontáneo, así como infecciones por *Mycoplasma* (3).

En el caso de los virus, en especial el del virus del papiloma humano (VPH) está implicado en la patogenia del cáncer cervicouterino. Este generalmente se inicia en las células basales o parabasales, teniendo predilección en epitelios metaplásicos, donde comienza una infección latente que es poco evidente; cuando la infección pasa a la fase productiva, se genera una intensa expresión de la carga genética viral y la producción de

nuevas partículas víricas en las capas intermedias y superficial del epitelio, lo cual genera los cambios morfológicos característicos de *coilocitosis*; otros como binucleación y nucleomegalia.

Los productos de dos genes, -E6 y E7-, han mostrado un rol mayor en la carcinogénesis cervical mediada por VPH. Estas proteínas son capaces de inducir transformación celular, alterando su función normal (4).

La infección por VPH se presenta en tres variantes: episódica no replicativa, episódica replicativa e integrada. En el primer caso el virus, luego de infectar, persiste como una partícula inactiva extracromosómica o episoma. Sólo pueden detectarse por medio de hibridación in situ. Se considera que este tipo de infección está presente en el cincuenta por ciento de las mujeres jóvenes con vida sexual activa.

En el caso de la infección episódica replicativa, se produce la transcripción del DNA y se conforman nuevas partículas virales, produciendo clínicamente lesiones detectables (13).

En las biopsias cervicales infectadas con VPH, hay atipia en la capa basal y un desorden en el patrón de maduración con figuras mitóticas anormales, además de algunos cambios inespecíficos como acantosis, papilomatosis, disqueratinocitos, hipergranulosis, paraqueratosis u ortoqueratosis (5).

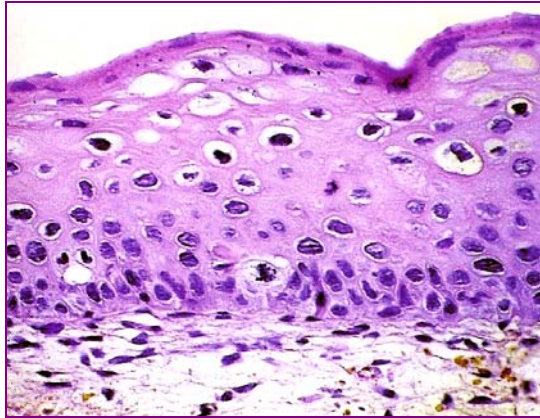
En el estudio citológico, las células casi siempre muestran un núcleo hipercromático con alteraciones degenerativas como la binucleación, espacios claros perinucleares, transformación coliocítica y otras transformaciones no específicas como la anfofilia, o fisuras denominadas como "citoplasma quebrado o fenestrado". Una maduración excesiva puede llevar a una cronificación transitoria con la presencia de células paraqueratósicas o disqueratósicas cuyos núcleos se han degenerado (2).

La infección persistente con el virus de alto riesgo, donde se comprende a los tipos virales 16, 18, 31, 35 y 39, originan una transformación displásica del epitelio, que más tarde puede convertirse en carcinoma invasor y en una proporción menor, ha sido documentada la asociación con el adenocarcinoma invasor y adenoescamoso (6).

Las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC), representan las lesiones precursoras del carcinoma invasor.

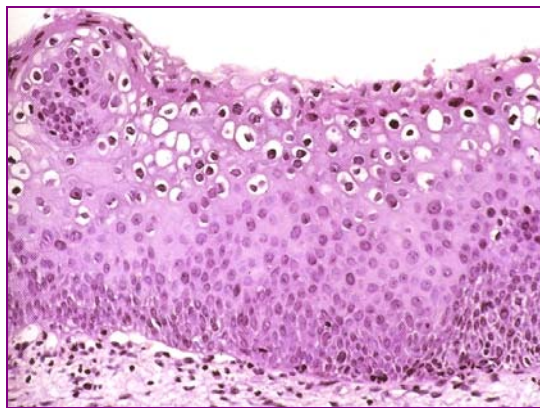
Histopatológicamente se subdividen en tres grados NIC 1, 2 y 3, las cuales representan un diagnóstico continuo.

En la neoplasia intraepitelial cervical grado 1, la maduración está presente en los dos tercios superiores del epitelio, y las células superficiales presentan atipia moderada, las cuales pueden tener efectos citopáticos de VPH. Las anormalidades nucleares son leves, las figuras mitóticas se presentan en el tercio basal, siendo no numerosas.



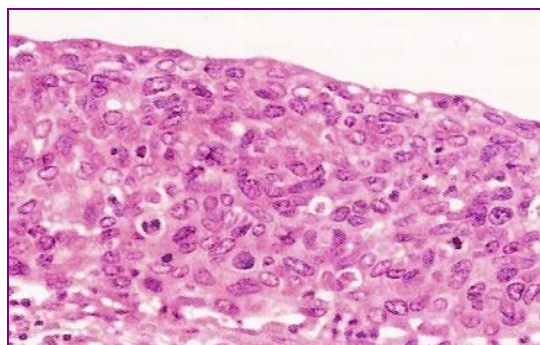
Displasia leve/NIC I asociada a VPH (5).

La neoplasia intraepitelial cervical grado 2, presenta maduración en la mitad superior del epitelio, y la atipia nuclear es vista en las capas epiteliales superiores e inferiores, las figuras mitóticas son generalmente confinadas en los dos tercios basales del epitelio.



Displasia moderada/NIC 2 asociada a VPH (5).

En la neoplasia intracervical grado 3, la maduración se encuentra ausente o confinada al tercio superior del epitelio. Las anomalías nucleares son marcadas en todo el epitelio, las figuras mitóticas son numerosas y se encuentran en todos los niveles del epitelio con la presencia de mitosis atípicas (4).



Displasia severa/NIC 3 (4).

Hoy en día, es un hecho incuestionable que la citología cérvico-vaginal contribuye eficazmente a detectar lesiones precancerosas y a disminuir significativamente la prevalencia del carcinoma cervical, ya que es un estudio accesible, de bajo costo y rápido.

Este estudio está destinado a detectar cambios precursores de malignidad a nivel de la morfología celular. (13)

Su especificidad se sitúa entre el 50 y el 91 % y su sensibilidad oscila entre el 74 y 97.6 %, esta variabilidad repercute negativamente en la eficacia., puesto que hace que disminuya su valor predictivo positivo de la prueba, lo cual supone a su vez, que sea necesario un elevado número de reexploraciones para confirmar el diagnóstico.

No se trata de una técnica diagnóstica y por ello el hallazgo de una citología positiva o sospechosa sólo debe ser el punto de partida para una investigación (14).

La aplicación de la citología como parte de la detección temprana oportuna de carcinoma cervical ha experimentado cambios sustanciales durante las últimas décadas.

La clasificación de las lesiones precancerosas y la terminología empleada para referirse a ellas ha sido ampliamente revisada, desde la propuesta inicialmente por Papanicolau en 1941, hasta el actual sistema de Bethesda, creado en 1988, por el Instituto Nacional de Cáncer estadounidense, de Bethesda, el cual incluye criterios para una adecuada toma de la muestra, desde la información correcta de los datos de la paciente con información clínica relevante y un número adecuado de células epiteliales escamosas bien conservadas y fácilmente observables con una cantidad representativa de células de la zona de transformación, es decir, un número de dos grupos de células endocervicales o de metaplasia escamosa de al menos cinco células cada uno (7).

El sistema Bethesda además realiza la importante contribución de la clasificación de las lesiones intraepiteliales como de bajo y alto grado. Ya que la dificultad inherente en distinguir entre infección por VPH únicamente de una neoplasia intraepitelial leve, en algunos casos es confusa, por lo tanto la infección por VPH queda consignada como lesión de bajo grado.

La lesión intraepitelial de bajo grado además comprende la displasia leve ya sea con o sin infección por VPH.

La lesión intraepitelial de alto grado comprende a la displasia moderada y severa así como el carcinoma in situ. (Ver tabla 1)

Tabla 1. Equivalencias del sistema de Richard, OMS y Bethesda.

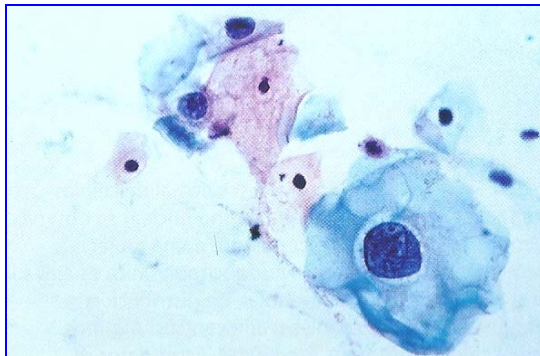
Richard	OMS	Bethesda
Alteraciones inflamatorias	Alteraciones inflamatorias	Alteraciones inflamatorias
NIC 1	Displasia leve	Lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG)
NIC 2	Displasia moderada	Lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG)
NIC 3	Displasia severa/Ca in situ	Lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG)

De acuerdo al sistema actual de Bethesda, definiremos como:

* Lesión intraepitelial cervical de bajo grado (LIEBG)

Aquellas que son equiparables a la neoplasia intraepitelial cervical 1 y displasia leve (11). Como criterios citológicos se toman:

- Presencia de células sueltas o aisladas, anomalías nucleares que se encuentran limitadas a las células superficiales.
- Agrandamiento nuclear al menos tres veces el tamaño de las células intermedias, con incremento en el radio núcleo/citoplasma.
- Variación en el tamaño y forma nuclear.
- Binucleación y multinucleación.
- Hiperchromasia con cromatina finamente distribuida.
- Nucleolo inconspicuo.
- Membrana nuclear con ligeras irregularidades.
- Bordes celulares bien definidos.
- Cambios citopáticos por virus del papiloma humano.



LIEBG. Se observa una célula escamosa atípica de tipo intermedio con incremento de la relación n/c. Núcleo redondo de contorno regular. Cromatina granular y distribuida de manera uniforme (7).

Estudios recientes han observado que luego de seis años de seguimiento, dos tercios de LIBG remiten sin tratamiento, un 20 % permanece sin cambios y el 10 % evoluciona a LIAG, y finalmente el 1 % desarrollará cáncer. El riesgo si bien es pequeño, existe (13).

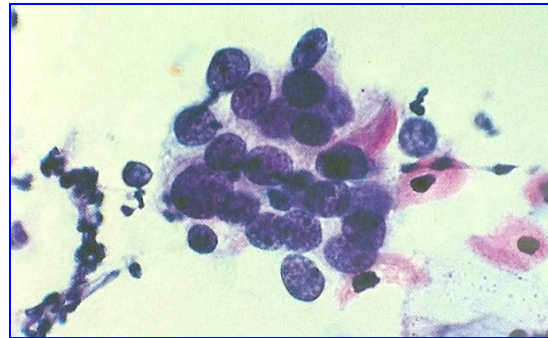
* Lesión intraepitelial cervical de alto grado (LIEAG)

Equiparables a displasia moderada, displasia severa y carcinoma in situ (12). Como criterios citológicos se toman:

- Las células se encuentran sueltas formando láminas y como agregados sincitiales.
- Anormalidades nucleares con citoplasma metaplásico denso o delicado, inmaduro, ocasionalmente el citoplasma maduro, se encuentra queratinizado.
- Agrandamiento nuclear, con el área citoplasmática notablemente reducida, con aumento del radio núcleo/citoplasma.
- Células más pequeñas que en las lesiones de bajo grado.
- Hiperchromasia evidente, cromatina finamente granular.
- Ausencia de nucleolo.
- Rebordes nucleares irregulares.



LIAG. (Displasia moderada). Se observan células atípicas, redondeadas con bordes celulares netos. Proporción n/c es alta. Cromatina grumosa y de distribución uniforme. Una de las células con binucleación (7).

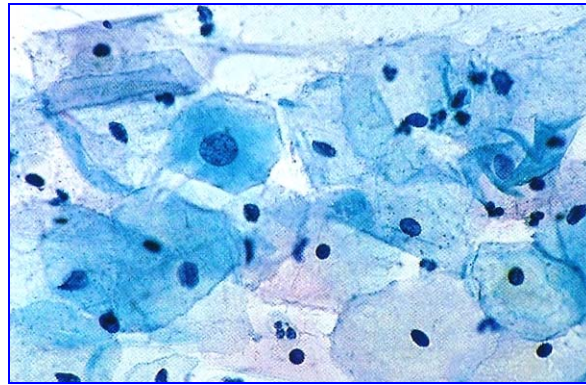


LIAG. (Displasia grave/Carcinoma in situ.) Células pequeñas intensamente atípicas, en grupo sincitial con escaso citoplasma y límites celulares poco definidos. Cromatina con granulación gruesa uniformemente distribuida (7).

Otra categoría diagnóstica que comprende Bethesda es la de células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS), que se creó con el fin de abordar las limitaciones inherentes al examen citológico en lo que respecta al diagnóstico preciso de las alteraciones citológicas sutiles. Este termino se restringe a la presencia de datos citológicos que rebasen los que se observen habitualmente en los procesos reactivos, reparativos o inflamatorios.

En esta categoría las anomalías celulares son más llamativas que aquellas atribuibles a las lesiones inflamatorias, pero son cuantitativamente menores para diagnosticar lesiones cervicales intraepiteliales. Debido a que en el ASCUS los cambios celulares son tan llamativos que pueden reflejar una lesión potencialmente maligna, que puede ser clasificada de manera errónea, por lo que debe clasificarse como lesión de significado incierto. Los criterios citológicos son los siguientes (10):

- Agrandamiento nuclear 2-3 veces más de lo normal con un ligero incremento del radio núcleo/citoplasma.
- Variación en el tamaño y forma del núcleo/binucleación.
- Hiperchromasia moderada con cromatina finamente granular.
- Bordes nucleares angulados y regulares.



Célula intermedia con agrandamiento nuclear y contorno nuclear regular. ASCUS (7).

Por otra parte, la colposcopia es un estudio diagnóstico, que se ha consolidado desde los inicios de la técnica en 1925, como parte fundamental del protocolo para el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales y las lesiones inicialmente invasoras del tracto genital inferior (8). El estudio colposcópico permite la identificación de las características del epitelio, las cuales son inapreciables a simple vista, que son la expresión de los cambios patológicos.

Es un instrumento no invasivo, binocular con una magnificación de 6 – 40 veces más grande que con la observación normal del ojo humano (9). Involucra la aplicación de ácido acético al 4-5 % en el cérvix, el cual produce edema leve de la mucosa y pone de manifiesto las posibles alteraciones –lesiones aceto-blancas del epitelio-. Los hallazgos colposcópicos anormales, incluyen leucoplaquia, epitelio aceto-blanco, imagen punteada, en mosaico y la presencia de vasos atípicos.

El epitelio aceto-blanco es más marcado con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y el carcinoma tempranamente invasor; estas lesiones se delimitan bien son opacas y persisten por algunos minutos (4).

La imagen en mosaico se caracteriza por tener unidades poligonales de aspecto blanquecino, subdivididas por vasos sanguíneos, vistos como líneas punteadas. La imagen punteada va de un fino a un punteado grueso, que es producido por los capilares intraepiteliales vistos de frente. Los vasos tortuosos atípicos con ramificaciones irregulares, bizarras muestran un área sugestiva de carcinoma invasor temprano.



Imagen colposcópica en mosaico (8).



Leucoplaquia (8).



Carcinoma invasor temprano (8).

Posteriormente se aplica Lugol (prueba de Schiller); ésta técnica empleada desde 1927, por Schiller, es un método de tinción creado con el objetivo de la búsqueda de cambios epiteliales tempranos displásicos. El yodo de la solución se combina con el glucógeno, que normalmente se encuentra en el epitelio escamoso, dando un color caoba oscuro (yodoprueba positiva, Schiller negativa). Cuando el glucógeno es escaso el color pasa del amarillo claro al oscuro; si no hay glucógeno, el epitelio aparece con el aspecto que tenía antes de ser aplicada la solución (yodoprueba negativa, Schiller positiva). La prueba de Schiller no es específica para cáncer; existen en efecto, otras indicaciones en las cuales el glucógeno es escaso o falta por completo; por ejemplo en erosión, paraqueratosis, atrofia de la mucosa y metaplasia escamosa. Algunos autores como Friedell y colaboradores demuestran que algunos casos de carcinoma “in situ” y de tipo invasor, el contenido de glucógeno es relativamente abundante por lo que la prueba de Schiller resulta negativa (9).



Carcinoma “in situ” (8).



Prueba de Schiller positiva (8).

La colposcopia permite diferenciar la neoplasia cervical de lesiones benignas, infecciosas, inflamatorias y cambios reactivos en el cérvix (4).

Sin embargo, la colposcopia, como cualquier otro procedimiento de diagnóstico, tiene sus limitaciones, como la fugacidad de las imágenes observadas y la subjetividad del observador para la interpretación. Otra limitante para un estudio satisfactorio, es la visualización total de la zona de transformación. Es importante reconocerla y localizarla, ya que la mayor parte de las neoplasias cervicales, se originan en esa zona.

Cuando el tejido glandular comienza a ser reemplazado por epitelio escamoso, se le denomina epitelio de la zona de transformación, que está marcado por la unión escamocolumnar; cuando ésta se localiza en el exocérvix, se puede observar con el colposcopio. Esta ventaja permite observar cambios neoplásicos que inician con frecuencia en la zona de transformación.

La combinación de detección de virus de papiloma humano, por medio de preparaciones citológicas, biopsia y destrucción local por anomalías intraepiteliales en la zona de transformación bajo la visualización colposcópica, es una herramienta muy útil en la detección temprana y tratamiento oportuno de las neoplasias in situ (1).

En conclusión, la colposcopia, además de guiar la toma de biopsia para confirmar el diagnóstico, debe documentar con la mayor exactitud posible los hallazgos morfológicos, topográficos y morfométricos de las lesiones cervicales (8).

El autor Pulg-Tintoré (8), explica que el tamaño de la lesión y su localización topográfica se correlacionan con el grado de NIC y con sus características morfométricas histológicas, y así mismo, se relacionan de forma significativa con la progresión de la NIC, ya que a mayor grado histológico de las lesiones cervicales, se incrementa significativamente su tamaño colposcópico, ocupando una disposición más central en el cérvix, con correlación cercana al 85 %.

Estos resultados abren al clínico una nueva perspectiva en la conducta a seguir en el manejo de las pacientes con NIC, al ofrecer un método objetivo para controlar su evolución y ante una citología de lesión intraepitelial de bajo grado (L-SIL), se debe practicar una colposcopia y eventual biopsia para excluir la presencia de lesiones más avanzadas y así tener bajo seguimiento de 24 meses antes de planear un tratamiento definitivo, ya que se ha visto la regresión espontánea de un 81.1% de las pacientes con biopsias de L-SIL, evitándose un sobretratamiento innecesario (8).

TÍTULO

CORRELACIÓN CITO-HISTO COLPOSCÓPICA DE BIOPSIAS CERVICALES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

JUSTIFICACIÓN Y BENEFICIOS DEL ESTUDIO

El carcinoma de cuello uterino en nuestro medio, es la primera causa de muerte en la mujer, se encuentra en determinadas áreas y grupos sociales que no tienen una adecuada y temprana atención, lo que determina que su mortalidad sea tan elevada.

Por esta razón, el estudio pretende determinar la sensibilidad y especificidad de la citología, histología y colposcopia, por medio de la comparación entre estas tres variables con la finalidad de reportar como estándar de oro, la biopsia; sirviendo de parámetro la citología, como un recurso preventivo de cáncer cervicouterino de bajo costo y la colposcopia, un método que ha tenido mucho auge en el tiempo actual, y que se puede determinar de esta forma la utilidad para la toma de biopsia, ya que en nuestro medio es un estudio de alta especificidad, donde se observan cambios displásicos, además de ser una técnica curativa en algunos casos.

Se tomaron en cuenta estos tres estudios, ya que las técnicas de hibridación in situ para el virus del papiloma humano y otras como la inmunohistoquímica todavía no se encuentran al alcance de todas las instituciones públicas de servicios de salud por su alto costo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Habrá correlación diagnóstica entre la citología, la histología y la colposcopia en biopsias de cérvix uterino ?

PLANTEAMIENTO DE HIPÓTESIS

Si recopilamos y comparamos los diagnósticos citológico, histológico y colposcópico, entonces podremos saber el grado de correlación que existe entre ellos, así como determinar la sensibilidad y especificidad de la citología y la colposcopia, tomando como estándar de oro la biopsia de cérvix uterino.

OBJETIVO GENERAL

Recabar en un estudio retrospectivo, los diagnósticos histológicos, citológicos y colposcópicos de biopsias cervicales estudiadas en el departamento de Anatomía Patológica del 1ero de diciembre del 2006 al 31 de mayo del 2007 y compararlos entre sí, tomando como estándar de oro el diagnóstico histológico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la sensibilidad y especificidad de la citología.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la colposcopia.

DETERMINACIÓN DE VARIABLES

CUALITATIVAS

- El grado de correlación que exista entre los estudios citológico, histológico y colposcópico.

CUANTITATIVAS

- Edad

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

El número de casos que resulten de la revisión retrospectiva de biopsias cervicales estudiadas por el servicio de anatomía patológica del Hospital Juárez de México del 1ero de diciembre del 2006 al 31 de mayo del 2007.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio no experimental, retrospectivo y sociomédico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

Todas las biopsias cervicales examinadas por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México comprendidas en el período de tiempo del 1ero de diciembre del 2006 al 31 de Mayo del 2007, que tengan estudio citológico y colposcópico, reportados en el expediente médico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Casos que no reúnan el estudio citológico y/o colposcópico.
2. Casos en los cuales no tengan expediente médico por cualquier motivo:
 - a. Casos en que el número de solicitud de estudios no corresponda con el nombre y registro de la paciente que aparece en el expediente médico.
 - b. El expediente se encuentre en calidad de préstamo por el archivo.
 - c. Paciente externa a la institución.
3. Laminillas ausentes del archivo por cualquier motivo, necesarias para la revisión retrospectiva en los casos de no correlación entre diagnóstico citohistológico.
 - a. Extravío de laminillas de citología.
 - b. Laminillas que fueron entregadas al paciente por manejo fuera de la institución.

- c. Reporte de estudios histológicos y citológicos fuera del Hospital Juárez de México.
4. Resultados de biopsias cervicales y citología con diagnóstico de:
 - a. Material inadecuado para el diagnóstico.
 - b. Muestra insuficiente para el diagnóstico

TÉCNICA

CAPTURA DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se hará revisión retrospectiva de los libros del archivo del servicio de Patología del Hospital Juárez de México, obteniendo los resultados de todas las biopsias cervicales (incluye biopsia insicional y cono cervical, sea cual sea el diagnóstico), comprendidas en el período de tiempo para su recepción -1ero de diciembre del 2006 al 31 de mayo del 2007-.

La captación de datos se llevará a cabo recavando los siguientes datos:

- Nombre de la paciente y número de expediente
- Edad
- Número de BJ y diagnóstico
- Número de CJ y diagnóstico
- Diagnóstico colposcópico

Posteriormente se hará solicitud al archivo del Hospital Juárez de los expedientes para la obtención de los resultados de citología cérvico-vaginal y el de colposcopia, aplicando los criterios de exclusión anteriormente especificados.

Se procederá a analizar los datos comparando los diagnósticos de las tres técnicas (citología-histología y colposcopia) basándose en la clasificación de Bethesda, por ser la de mayor correlación con la evolución y manejo clínico así como la de utilización actual (17). Los casos que presenten concordancia entre los tres estudios ya no serán analizados, no así los discordantes, que se hará re-revisión de laminillas por dos patólogos revisores, adscritos al servicio de Patología de la institución. Estos analizarán los casos y realizarán las observaciones correspondientes, emitiendo a su juicio, si el error diagnóstico está en la biopsia o si la discordancia se debe a otro factor como muestreo inadecuado, artificios de la laminilla o error diagnóstico citológico.

Se considerará *muestreo inadecuado* cuando después de hacer la revisión, el diagnóstico de la biopsia sea diferente a la citología y en la revisión de la biopsia, ésta estuvo bien diagnosticada, lo que concluirá que en la toma de la citología cérvico-vaginal, no se muestreó la zona con lesión, esto generalmente relacionado con tomas en las que no hay células de la zona de transformación (endocervicales y/o de metaplasia).

El *error diagnóstico por mala laminilla*, se considerarán aquellos casos en que exista un mal contraste de la tinción, por fijación, artificios térmicos u otros que no permitan visualizar de forma correcta el tejido biopsiado.

El patólogo revisor señalará la causa reportándolos como *falsos negativos* y *falsos positivos*, *verdaderos negativos* y *verdaderos positivos* definiéndose de la siguiente forma:

Falso negativo: Aquellos casos en que el diagnóstico de la biopsia revela una lesión de mayor grado al diagnóstico en la colposcopia y/o la citología, por ejemplo:

- Diagnóstico citológico de lesión intraepitelial de bajo grado y diagnóstico por biopsia de lesión intraepitelial de alto grado es un falso negativo, o bien,
- Diagnóstico citológico de alteraciones inflamatorias y diagnóstico por biopsia de lesión intraepitelial de bajo grado, otro ejemplo:
- Diagnóstico colposcópico de virus del papiloma humano y diagnóstico de la biopsia de lesión intraepitelial de alto grado.

Falso positivo: Aquellos casos en los que el diagnóstico citológico y/o colposcópico fue de mayor grado al observado en el estudio histológico, por ejemplo:

- Diagnóstico histológico de lesión intraepitelial de bajo grado y diagnóstico citológico de lesión intraepitelial de alto grado, o bien,
- Diagnóstico colposcópico de virus del papiloma humano (lesión intraepitelial de bajo grado) y diagnóstico histológico de cervicitis (alteraciones inflamatorias).

Verdadero negativo: Aquellos casos en que en el diagnóstico de la citología y/o de la colposcopia sea concordante con el de la biopsia y éste no tenga diagnóstico de lesión.

Verdadero positivo: Aquellos casos en que el diagnóstico tenga lesión en la citología y/o la colposcopia y sea concordante con el de la biopsia.

Después del análisis de los casos discordantes, se compararán la citología y la biopsia para determinar sensibilidad y especificidad, así como también la colposcopia y la biopsia.

El análisis estadístico se llevará a cabo por medio del análisis de sensibilidad, especificidad.

Sensibilidad: Es la habilidad de identificar las citologías y la colposcopia correctamente ante la presencia de una lesión maligna en la biopsia.

Calculada como:

No. de verdaderos positivos/No de verdaderos positivos + No. de falsos negativos X 100

Especificidad: Es la habilidad de la citología y la colposcopia de identificar correctamente la ausencia de una lesión maligna en la biopsia.

Calculada como:

No. de verdaderos negativos /No. de verdaderos negativos + No. de falsos positivos X 100

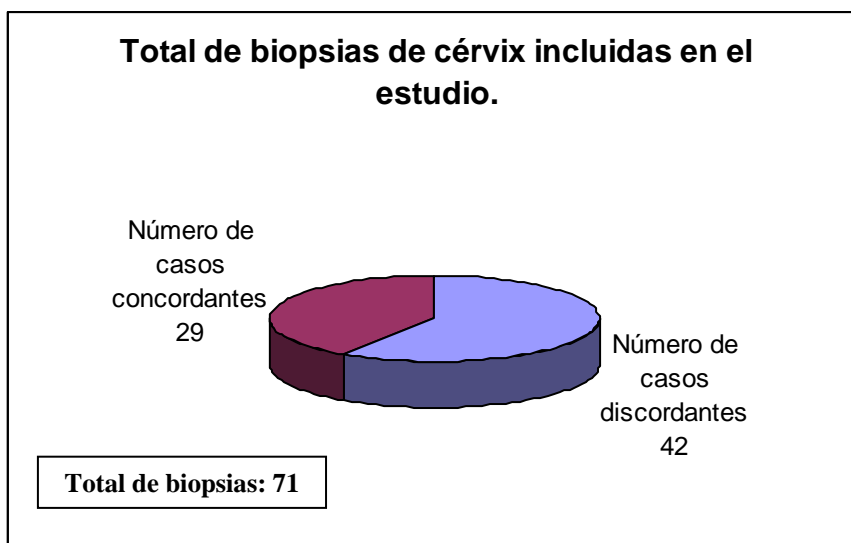
RESULTADOS

Se revisaron 3860 reportes de biopsias del archivo de Anatomía Patológica, comprendidas en el período del 1 ero. de diciembre del 2006 al 31 de mayo del 2007, de las cuales 219 correspondieron a biopsias cervicales obtenidas por biopsia o conización. Del total fueron aplicados los criterios de eliminación quedando como sigue (Tabla No. 2):

Tabla No. 2. Criterios de eliminación aplicados a 219 biopsias cervicales.

<p>Casos que no reunieron el estudio citológico y/o colposcópico.</p> <p>- Con reporte de estudios histológicos y citológicos fuera del Hospital Juárez de México.</p>	<p><u>132</u></p> <p>De los cuales:</p> <p>22</p>
<p>Casos en los cuales no se encontró el expediente médico.</p> <p>- Número de casos que no corresponden los datos de la solicitud de estudios con los datos del expediente médico.</p>	<p><u>10</u></p> <p>De los cuales:</p> <p>3</p>
<p>Resultados de biopsias cervicales y citología con diagnóstico de material inadecuado para el diagnóstico.</p>	<p><u>6</u></p>
<p>Total de biopsias cervicales eliminadas:</p>	<p>148</p>

De las 71 biopsias que cumplieron con los criterios de inclusión: 42 fueron discordantes y 29 concordantes.



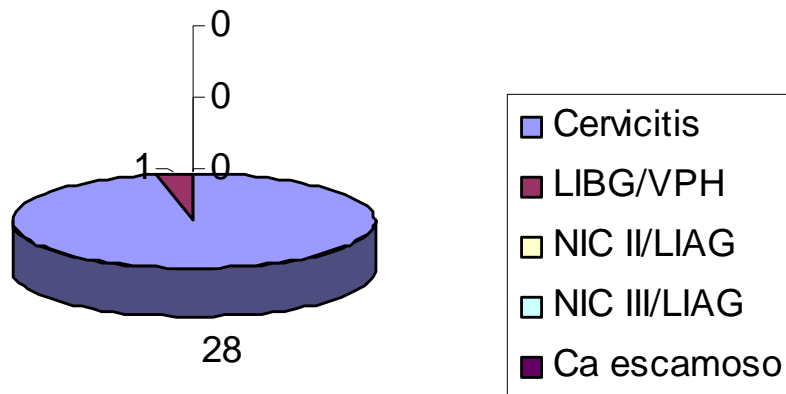
El rango de edad de las mujeres en las 71 biopsias incluidas fue de 20-60 con un rango medio de 38.62.

De los 71 casos de biopsias los diagnósticos fueron (Tabla 3):

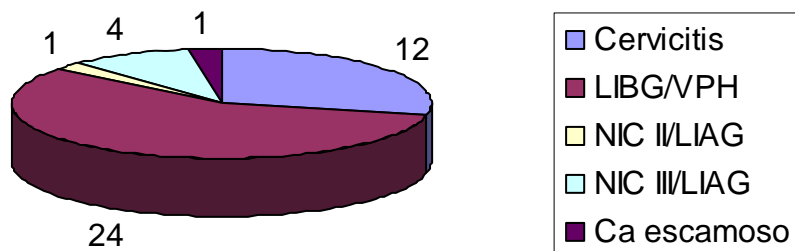
Tabla 3. Relación de diagnósticos en las 71 biopsias cervicales.

DIAGNÓSTICO	No. de casos concordantes	No. de casos discordantes
Cervicitis	28	12
LIBG/VPH	1	24
NIC II/LIAG	0	1
NIC III/LIAG	0	4
Carcinoma escamoso	0	1
Total de biopsias:	29	42

Número de casos concordantes por diagnóstico en 29 biopsias cervicales.



Número de casos discordantes por diagnóstico en 42 biopsias cervicales.



El 99 % de los casos concordantes fueron sobre diagnóstico de alteraciones inflamatorias con solo 1 caso para lesión viral, en cambio en los casos discordantes, el mayor número de casos correspondieron a LIBG/VPH.

De los casos discordantes, todos fueron reevaluados por el investigador principal, director y asesor de tesis para determinar si la discordancia fue debida a error en el muestreo en la toma de la citología o error diagnóstico de la biopsia o citología.

De las 42 biopsias cervicales discordantes correspondieron a 21 biopsias insiccionales y a 21 biopsias por conización.

A continuación se presenta la tabla de casos discordantes:

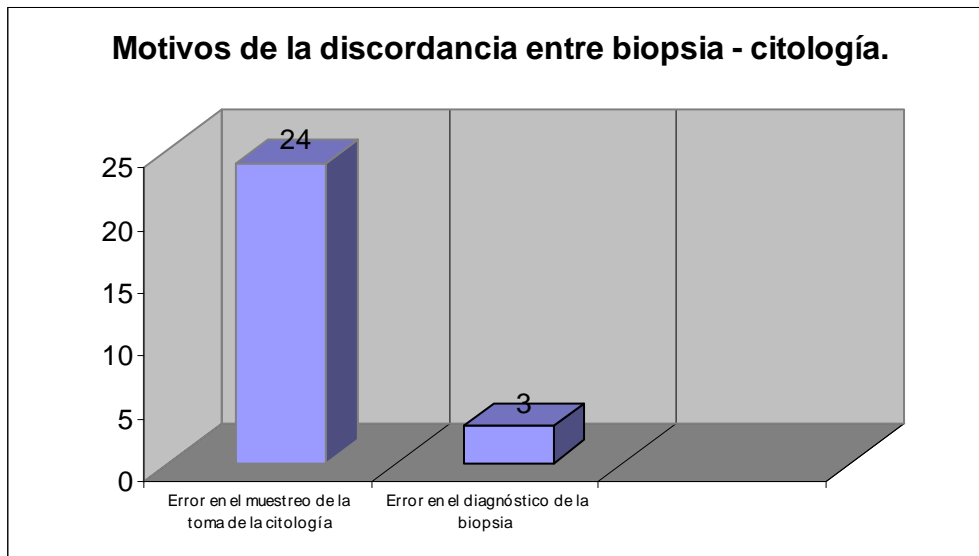
Tabla 4. Casos discordantes.

Dx en la biopsia	Dx de la citología	Dx de la colposcopia
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	No satisfactoria
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	Pólipo cervical
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	NIC descartar microinvasor
NIC II/LIAG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VPH
NIC III/LIAG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	Pólipo cervical
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VPH
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VPH
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Adenocarcinoma VS adenocarcinoma	VPH
LIBG/VPH	ASCUS	Eversión glandular
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	Alteraciones inflamatorias
Ca in situ/LIAG	Epitelio sin alteraciones	Alteraciones inflamatorias
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VPH
Ca in situ/LIAG/VPH	Alteraciones inflamatorias	Alteraciones inflamatorias
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VPH
Cervicitis	ASCUS	Alteraciones inflamatorias
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	NIC II/LIAG	VPH
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	NIC descartar microinvasor
LIBG/VPH	Epitelio sin alteraciones	Pólipo cervical
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VPH
Carcinoma escamoso no queratinizante	ASCUS	Ca microinvasor
NIC III/LIAG/VPH	Alteraciones inflamatorias	VPH
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VPH
LIBG/VPH	LIBG/VPH	Displasia moderada
LIBG/VPH	Epitelio sin alteraciones	VPH
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	Ca microinvasor

Tabla 5. Casos re-revisados y motivo encontrado de la discordancia en relación biopsia-citología.

Dx en la biopsia	Dx en la citología	FN/FP VP/VN	MOTIVO	Dx de re-revisión
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	Citológico:ASCUS (Imagen 1, 2 y 3)
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
NIC II/LIAG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	Biopsia: LIBG/VPH Error dx por mala laminilla (Imagen 4)
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
NIC III/LIAG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	(Imagen 5)
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Adenocarcinoma VS adenoescamoso	Se elimina caso por ser muestra de endometrio en la citología.		
LIBG/VPH	ASCUS	VP		
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
Ca in situ/LIAG	Epitelio sin alt.	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
Ca in situ/LIAG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	Citológico: LIBG (Imagen 6 y 7)
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
Cervicitis	ASCUS	VN		
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	VN	Error diagnóstico en la biopsia	Biopsia: Herpes virus (Imagen 8, 9 y 10)
LIBG/VPH	NIC II/LIAG	VP	Error diagnóstico en la biopsia	Biopsia: LIAG (Imagen 11 y 12)
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
LIBG/VPH	Epitelio sin alt.	FN	Muestra limitada	
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
Ca escamoso no queratinizante	ASCUS	VP		

NIC III/LIAG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	
Cervicitis	Alt. inflamatorias	VN		
LIBG/VPH	LIBG/VPH	VP		
LIBG/VPH	Epitelio sin alt.	FN	Muestra limitada	
LIBG/VPH	Alt. inflamatorias	FN	Muestra limitada	



De los casos discordantes, en 24 de ellos se observó la falta del epitelio de la zona de transformación (endocervicales y/o de metaplasia), los 3 errores diagnósticos en las biopsias fueron 1 por motivo de mala laminilla (artificios térmicos, vé imagen 4) y las otras dos fueron errores del patólogo revisor.

Tabla 6. Correlación biopsia-colposcopia.

Dx en la biopsia	Dx de la colposcopia	FP/FN VP/VN
LIBG/VPH	VPH	VP
LIBG/VPH	No satisfactoria	-
LIBG/VPH	VPH	VP
LIBG/VPH	Pólipo cervical	FN
LIBG/VPH	Displasia severa	FP
NIC II/LIAG/VPH	VPH	FN
Cervicitis	VPH	FP
NIC III/LIAG/VPH	VPH	FN
LIBG/VPH	VPH	VP
LIBG/VPH	Pólipo cervical	FN
LIBG/VPH	VPH	VP
Cervicitis	VPH	FP
Cervicitis	VPH	FP
LIBG/VPH	VPH	VP
LIBG/VPH	VPH	VP
Cervicitis	VPH	FP
Cervicitis	VPH	FP
LIBG/VPH	VPH	VP
LIBG/VPH	VPH	Se elimina
LIBG/VPH	Eversión glandular	FN
LIBG/VPH	VPH	VP
LIBG/VPH	VPH	VP
Cervicitis	VPH	FP
LIBG/VPH	Alteraciones inflamatorias	FN
Ca in situ/LIAG	Alteraciones inflamatorias	FN
LIBG/VPH	VPH	VP
LIBG/VPH	VPH	VP
Cervicitis	VPH	FP
Ca in situ/LIAG/VPH	Alteraciones inflamatorias	FN
Cervicitis	VPH	FP
Cervicitis	Alteraciones inflamatorias	VN
LIBG/VPH	VPH	VP
LIBG/VPH	VPH	VP
Cervicitis	NIC descartar microinvasor	FP
LIBG/VPH	Pólipo cervical	FN
Cervicitis	VPH	FP
Ca escamoso no queratinizante	Ca microinvasor	VP
NIC III/LIAG/VPH	VPH	FN
Cervicitis	VPH	FP
LIBG/VPH	Displasia moderada	FP
LIBG/VPH	VPH	VP
LIBG/VPH	Deciduosis	FN

Tabla 7. No. de casos en correlación biopsia-citología:

Falsos Negativos	24
Falsos Positivos	0
Verdaderos Negativos	13
Verdaderos Positivos	4
Total de casos:	41+ 1 eliminado

De lo anterior se concluye:

Sensibilidad de la citología:

$$\frac{4}{4 + 24} \times 100 = 14.3\%$$

Especificidad de la citología:

$$\frac{13}{13 + 0} \times 100 = 100\%$$

Número de casos y porcentaje de concordantes y discordantes en correlación biopsia-citología.

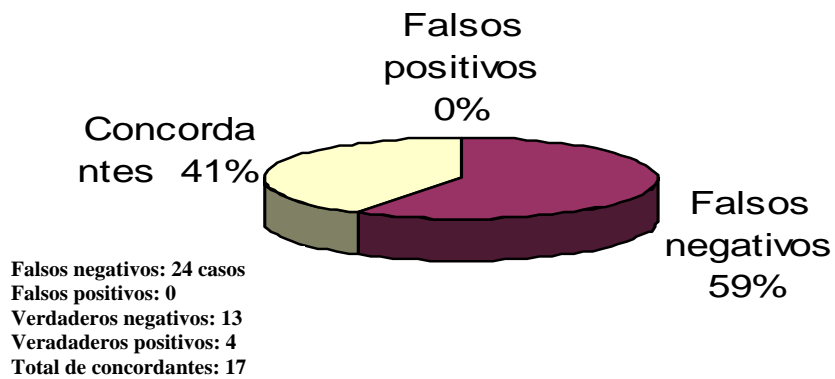


Tabla 8. No. de casos en correlación biopsia-colposcopia:

Falsos Negativos	11
Falsos Positivos	13
Verdaderos Negativos	1
Verdaderos Positivos	15
Total de casos:	40 + 1 eliminado + 1 no satisfactoria

De lo anterior se concluye:

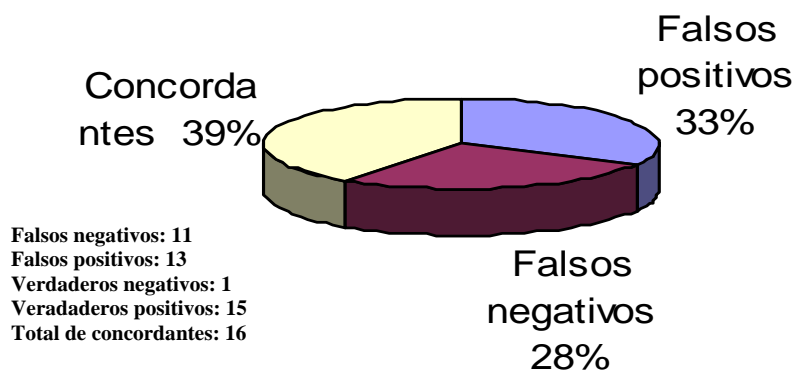
Sensibilidad de la colposcopia:

$$\frac{15}{15 + 11} \times 100 = 57.6$$

Especificidad de la colposcopia:

$$\frac{1}{1 + 13} \times 100 = 7.14$$

Número de casos y porcentaje de concordantes y discordantes en correlación biopsia-colposcopia.



PRESENTACIÓN DE IMAGENES

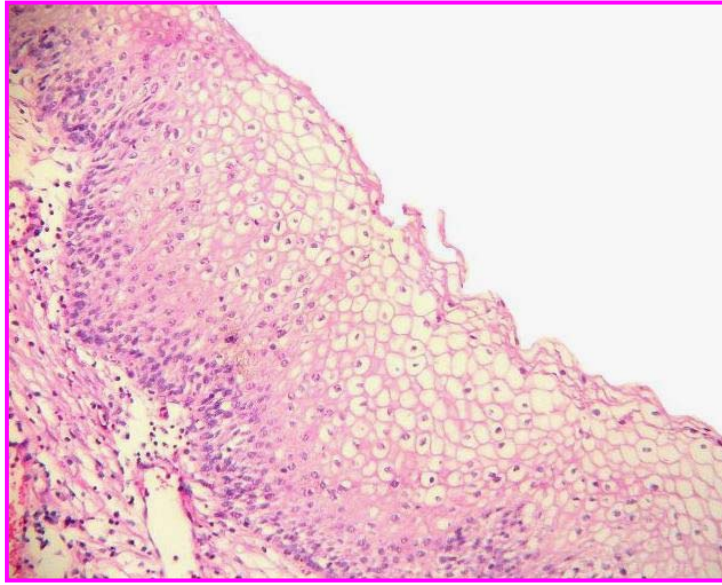


Imagen 1. Biopsia 7780-06: El caso fue corroborado con diagnóstico de una LIBG/VPH, donde se observan cambios coilocíticos en las células y duplicación de la basal.

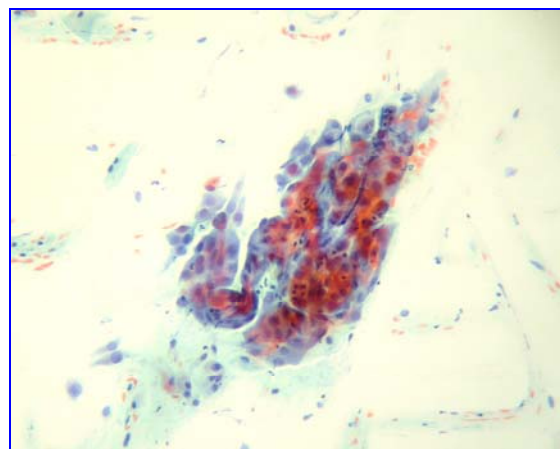
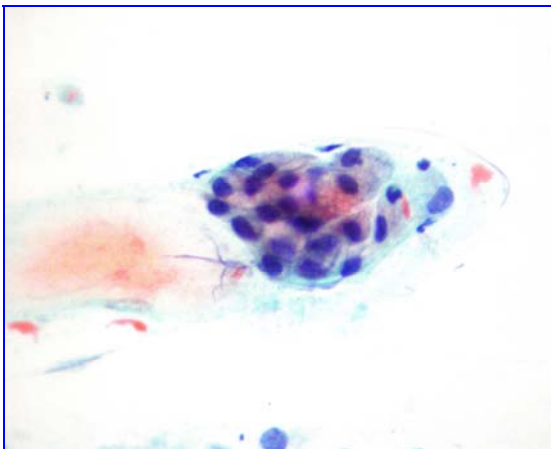


Imagen 2 y 3. Citología 4433-06: Corresponde al mismo caso que la biopsia anterior, donde se observó que no había cambios determinantes para diagnosticarlo como LIBG, el caso fue determinado para ASCUS, ya que se observa en los grupos celulares agrandamiento nuclear con un ligero incremento del radio núcleo/citoplasma, variación en el tamaño y forma del núcleo con moderada hiperchromasia.

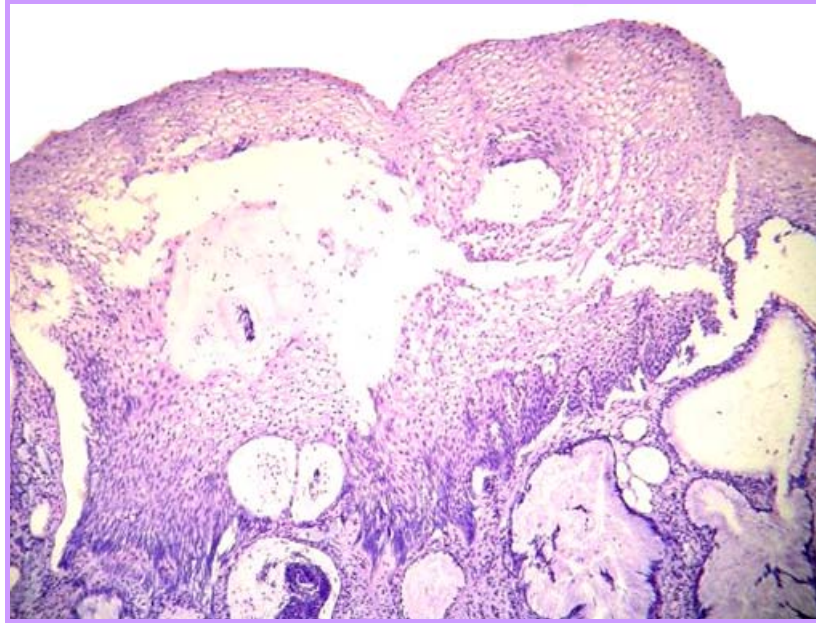


Imagen 4. Biopsia 334-07: Corresponde a una LIBG asociada a VPH y no se encontraron criterios para el diagnóstico previo de NIC II/LIAG. Se observa que la biopsia muestra artificios térmicos con falsa elongación celular en la basal.

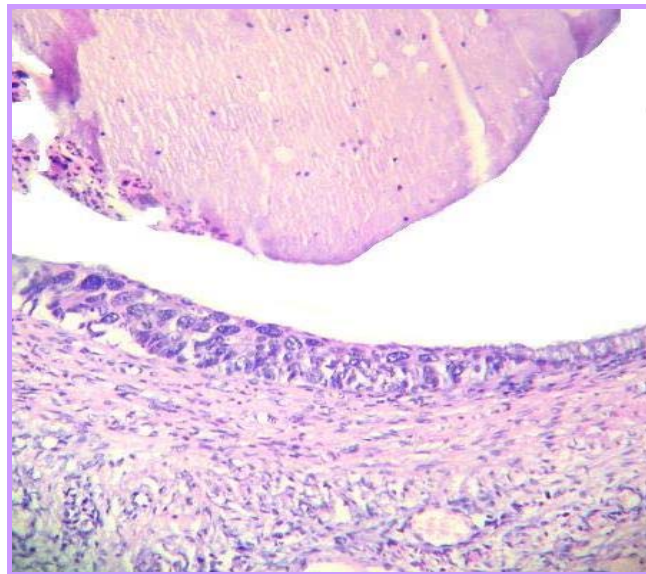
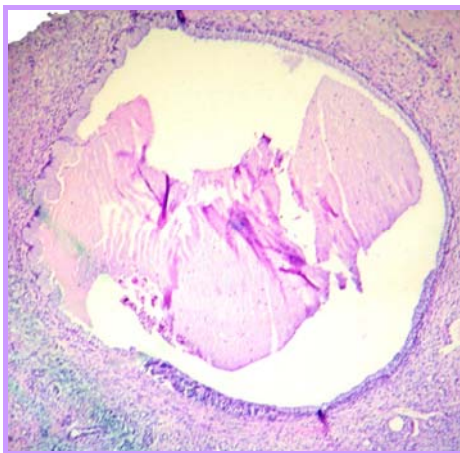


Imagen 5. Biopsia 674-07: Este caso se diagnosticó como NIC III/LIAG con penetración glandular. En la re-revisión de la citología se observó una muestra con escaso componente epitelial sin elementos en la zona de transformación por lo que corresponde a un mal muestreo en la toma de la muestra. En esta imagen se observa la pérdida de maduración hasta el tercio superior del epitelio. Las anomalías nucleares son marcadas en todo el espesor del epitelio del revestimiento glandular.

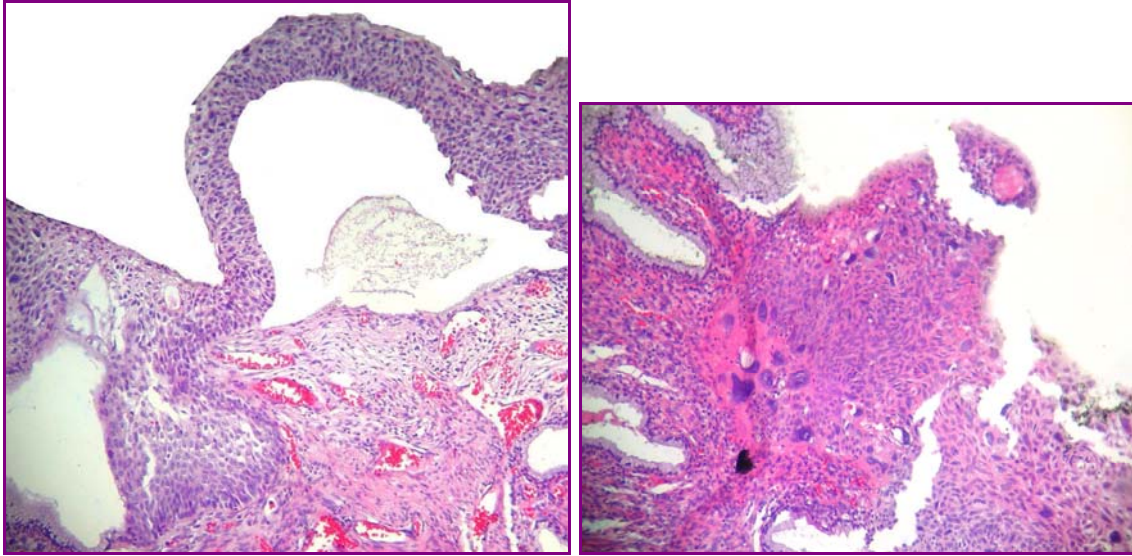


Imagen 6. Biopsia 2206-07: Se confirma diagnóstico de Ca in situ/LIAG, observándose pérdida de la maduración, con la totalidad del epitelio con células de grandes núcleos atípicos e hiper cromáticos con escaso citoplasma, desordenados.

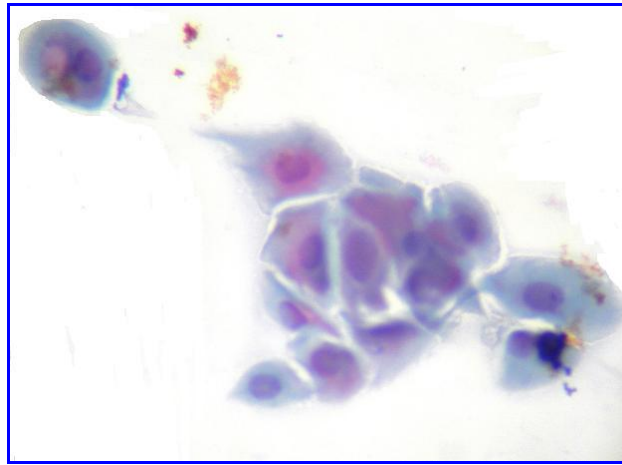


Imagen 7. Citología 1979-07: Mismo caso que la biopsia anterior, que fue mal diagnosticado como alteraciones inflamatorias; en la revisión se determinó para LIBG, obsérvese la presencia de células con agrandamiento nuclear, incremento en el radio núcleo/citoplasma e hiper cromasia.

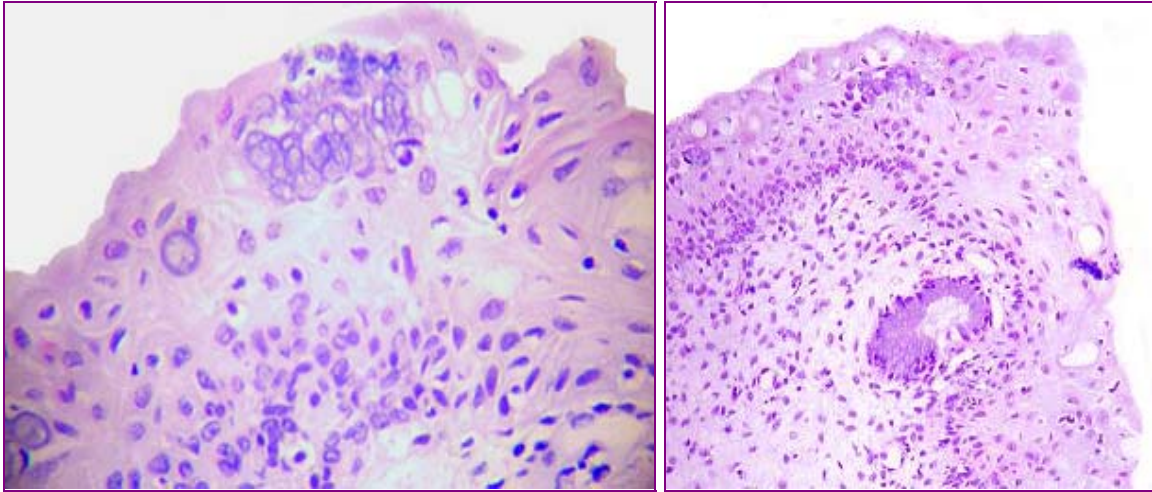


Imagen 8. Biopsia 2364-07. Este caso fue mal diagnosticado en la biopsia como LIBG/VPH, al hacer revisión se determinó que tenía cambios por Herpes virus, se observa en el epitelio células con inclusiones de aspecto vesiculado.

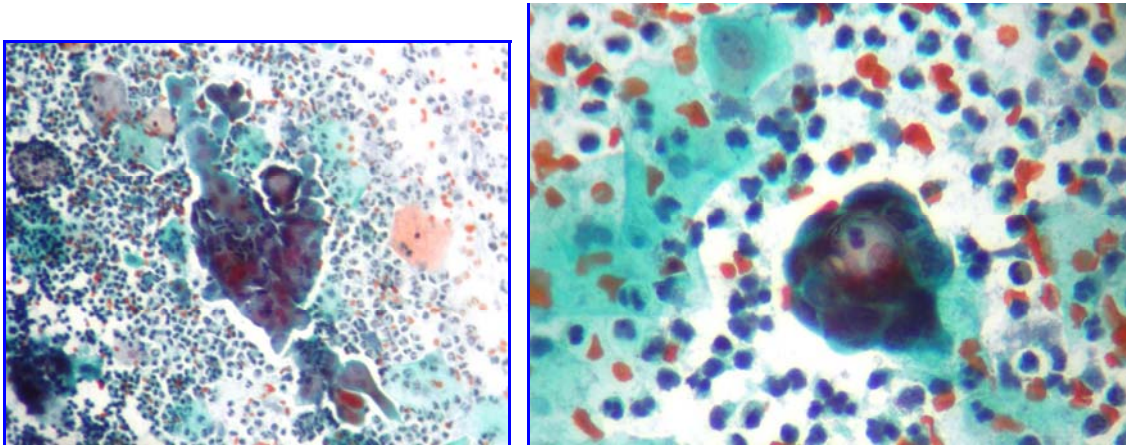


Imagen 9 Citología 657-07. Imagen citológica de biopsia anterior donde se observan voluminosas células epiteliales multinucleadas con inclusiones víricas intranucleares con aspecto de vidrio esmerilado por Herpes Virus.

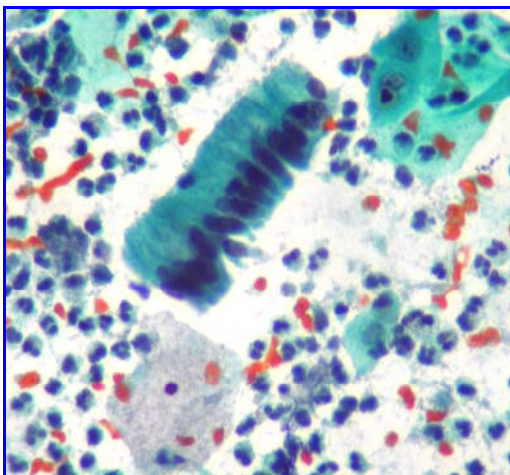


Imagen 10. Se observa que este mismo caso presenta células endocervicales de la zona de transformación, demostrando ser una muestra adecuada.

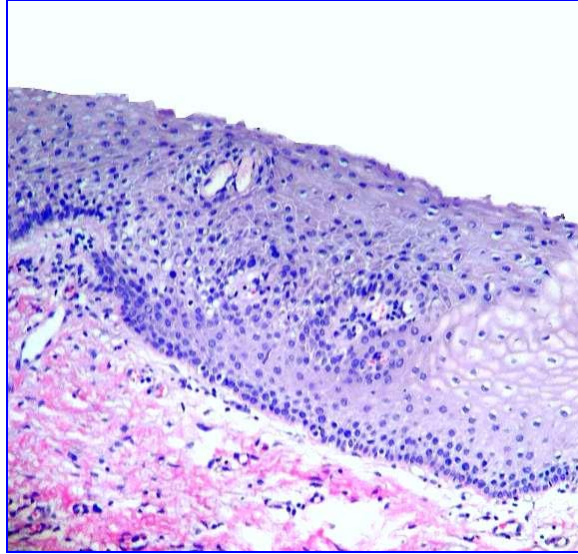


Imagen 11 Biopsia 2489-07. Esta biopsia se diagnostica como LIBG, se determinó que la pérdida de la maduración estaba en los dos tercios superiores, quedando como NIC II/LIAG.

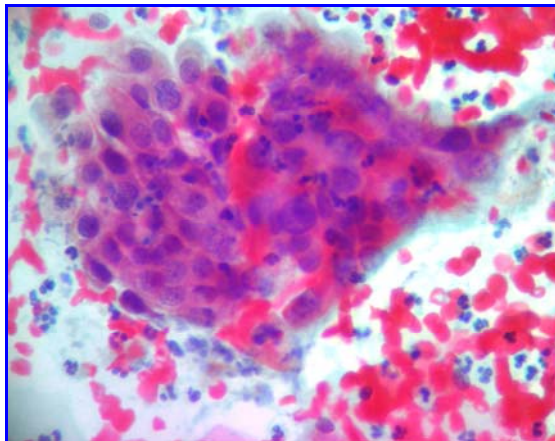


Imagen 12 Citología 985-07. Se confirma por citología caso anterior con diagnóstico de LIAG, observándose células atípicas con proporción núcleo/citoplasma alto e hiperchromasia.

CONCLUSIONES Y ANÁLISIS

La especificidad de la citología fue del 100 %, confirmando la definición de especificidad como la habilidad de la citología para identificar correctamente la ausencia de una lesión maligna en la biopsia.

Lo anterior se demuestra con la mayor correlación en casos comparativos biopsia-citología con diagnóstico de alteraciones inflamatorias, -sin lesión-, 13 casos verdaderos negativos de 42 casos VS 4 casos verdaderos positivos que mostraron tener lesión en la citología confirmada por la biopsia.

La sensibilidad en la correlación biopsia-citología fue baja (14.3 %), entendida como la habilidad de identificar una citología correctamente ante la presencia de una lesión maligna en la biopsia, con solo 4 verdaderos positivos.

El estudio mostró poca sensibilidad para detectar lesiones virales, lo anterior, demostrado por el mayor número de falsos negativos en los casos discordantes (24 casos de 42).

De lo anterior se observó, que la sensibilidad de la citología es baja cuando las muestras carecen de epitelio de la zona de transformación.

En un estudio realizado en la Universidad de Louisiana, se demostró que la citología falla al identificar lesiones de alto grado con una sensibilidad encontrada del 25 %, así como en casos de lesiones de bajo grado (20).

Sin embargo, la citología cervico-vaginal, ha demostrado ser una técnica muy eficaz, con alta especificidad, económica y rápida para la detección de lesiones con una muestra adecuada. Se han diseñado diversas técnicas para disminuir los falsos positivos y falsos negativos (23).

Para llevar a cabo un ejercicio de control de calidad sobre los reportes histopatológicos, la citología y el estudio colposcópico comparados representa uno de los mejores marcadores de confiabilidad.

La mala calidad de las muestras, específicamente la ausencia del epitelio de la zona de transformación, afecta gravemente, ya que el 97 % de nuestros casos falsos negativos se debieron a error por el muestreo en la toma de la citología, causa no atribuible directamente al estudio citológico, sino a la técnica y utensilio de la toma.

Existen diversos estudios donde se analizan las etiologías entre las discrepancias de los diagnósticos entre la correlación biopsia-citología; en casos similares a los resultados de nuestro estudio, así lo demuestra un artículo publicado por Joste, et al., donde el motivo en un 91 % (de 159 casos, 175 casos) fueron debidos a error de muestreo en la citología, con sólo 6 casos (3.4 %) de 175 casos por error diagnóstico en la citología (21).

La colposcopia tiene sensibilidad del 57.6 % en nuestro estudio con una especificidad menor del 7.14 %.

Estos resultados no muestran ser discrepantes en comparación con otros estudios, ya que en el artículo citado (15) se concluye que hay poca correlación colposcópica. Se observaron que los casos que por citología tenían diagnóstico de LIAG, la colposcopia era diagnosticada como una lesión de bajo grado o normal.

En otro estudio se observó que el 41.1 % de los casos el grado de la lesión fue mayor en el estudio colposcópico en correlación con el estudio histopatológico (14).

En nuestro estudio, la colposcopia demuestra que son sobrediagnosticados algunos casos con VPH, demostrado por el mayor número de falsos positivos (13 casos).

La colposcopia demuestra ser un estudio indicado en aquellas pacientes con diagnóstico citológico de ASCUS y LIBG en la citología (16).

El estudio citológico y colposcópico juntos como procedimientos diagnósticos son la combinación exitosa y apropiada para el diagnóstico de NIC (18).

Reiterando que la principal causa de citologías falsas negativas es por falla en el muestreo, y en la colposcopia por una errónea estimación de la zona de transformación (19), se debe mejorar en la enseñanza para la toma adecuada de la citología, que incluya elementos de la zona de transformación y que el material para la toma sea el adecuado personalizando las características de la paciente.

Otra contribución del estudio es la importancia del seguimiento de los estudios que en un principio no se correlaciona con el triple test cito-colposcópico, ya que estas pacientes representan una población de alto riesgo para la detección posterior de lesiones de mayor grado (22), por lo que se debe realizar seguimiento por medio de estudios citológicos continuos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Stacey E. Histology for Pathologists. 2007; 1017-1026**
- 2. Nauth F. Citodiagnóstico ginecológico. 2002; 14-35**
- 3. Robbins, S., Cotran , R., Kumar, V. Patología estructural y funcional. 1995; 1144-1146**
- 4. Fattaneh A., Tavassoli., Devilee P. Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO, 2002; 262-271**
- 5. Dallenbach-H., Doeberitz, K. Histopatología de cuello uterino. 2006; 60-122**
- 6. Rosai, J. Rosai and Ackerman´s. Surgical Pathology. 2004; 2: 1523-1568**
- 7. Atkinson, B., Silverman J.F. Atlas de dificultades diagnósticas en Citopatología. 2000; 29-112**
- 8. Pulg Tintoré L.M., Torné A., Ordi, J., and cols. Digital Colposcopy in cervical intraepithelial neoplasia. Histological correlation and clinical utility. Prog. Obstet Ginecol 2001; 44:490-496**
- 9. Tortora M., Nappi R., Tagliani L. Prevención del cáncer del útero y de la mama. Arch. Ost. Gin. Suppl., 1970; 31-36**
- 10. Gupta D, Kannan V, Komaromy G: ASCUS Mature Metaplastic type cytologic. Diagnostic and follow-up. Acta cytol. 2001, 45: 192-196**
- 11. Hall S, Wu T, Soudi. Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions: Cytologic Predictors of Biopsy Confirmation. Diagn Cytopathol 1994, 10: 3-9**
- 12. Hatem F, Wilbur D: High Grade Squamous Cervical Lesions Following Negative Papanicolau Smears : False – negative cervical cytology or rapid progression. Diagn Cytopathol 1995, 12; 135-141**
- 13. PAP: resultados y decisiones. Medical MAG. 1998, 7; 23-27**
- 14. Butrón M, Pichardo C, Gómez V. Alteraciones citológicas cervicovaginales y correlación colposcópica en pacientes pre y postmenopáusicas. Rev. Med. del Hospital de la Mujer. 2004, 1; 4-7**
- 15. Szurkus DC, Harrison TA. Loop excision for high-grade squamous intraepithelial lesion on cytology: correlation with colposcopic and histologic findings. American Journal Obstetric Ginecol. 2003, 5: 1180-2**
- 16. Fallani MG, Penna C, Fambrini M, et al. Cervical cytologic reports of ASCUS and SIL. Cyto-histological correlation and implication for management. Minerva Ginecol. 2002, 54 (3): 263-9**

17. González S, Pérez G, et al. Cytologic correlation between the Bethesda system and colposcopic biopsy. *Ginecol. Obstetric Méx.* 1998 66: 330-4
18. Creatsas G, Caglar H, Hreshchyshyn M. Cytologic, colposcopic and histologic correlation in young females. *Adolescent Health Care.* 1981 2(1):35-40
19. Naujoks H, Kopf F, Leber I. Preoperative evaluation by colposcopy and cytology in cervical intraepithelial neoplasia (NIC). *Geburstshilfe Frauenheilkd.* 1979, 39(5):372-7
20. Mayeaux E, Harper MB, Abreo F, et al. A comparación of the reliability of repeat cervical smears and colposcopy in patients with abnormal cervical cytology. *J Fam Pract.* 1995, 40 (1): 57-62
21. Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology, experience with 1, 582 paired cases. *American Journal Clinical Pathology.* 1995, 103(1): 32-4
22. Anderson MB, Jones BA. False positive cervicovaginal cytology. A follow-up study. *Acta Cytologic.* 1997, 41(6):1697-700
23. Morell N, Taylor J, Snyder R. False-negative cytology rates in patients in whom invasive cervical cancer subsequently developed. *Obstetric Ginecol.* 1982, 60:41-45
24. Perovic M, Berisavac M, et al. Correlation between atypical colposcopy findings and detection of human papillomavirus (HPV) infection of the uterine cervix. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002, 23(1):42-4
25. Allahverdian V, Valaitis J, et al. Cytology and colposcopy in the diagnosis and management of outpatients with cervical intraepithelial neoplasia. *Journal Reprod Med.* 1980, 24(1):1-4
26. Cruikshank DP, Cruikshank DP, Kaminsky DB, Ekbladh LE Colposcopic evaluation of cervical intraepithelial neoplasia. *J Reprod Med.* 1976, 17(6): 327-30
27. Talebian F, Shayan A, Krumholz BA, Palladino VS, Mann LI. Colposcopic evaluation of patients with abnormal cervical cytology. *Obstet Gynecol.* 1977, 49(6):670-4.
28. Bamford PN, Beilby JO, Steele SJ, Vlies R The natural history of cervical intraepithelial neoplasia as determined by cytology and colposcopic biopsy. *Acta Cytol.* 1983, 27(5):482-4.
29. Bajardi F. Colposcopic findings and their histologic correlates. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1984, 44(2):84-6

- 30. L. Stewart Massad, MD, Improving the sensitivity of colposcopy. *Obstetrics & Gynecology*. 2006, 108 (2): 246-7**
- 31. Gage JC, Vivien W, Hanson MD, et. al. Number of Cervical Biopsias and Sensitivity of Colposcopy. 2006, 108 (2): 264-72**