



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD ACADÉMICA
U.M.F. N° 46, CULIACÁN, SINALOA**

**INCIDENCIA DE CÁNCER CERVICOUTERINO DETECTADO
POR COLPOSCOPIA EN PACIENTES CON CITOLOGÍA
NEGATIVA EN EL ÁREA DE GINECOLOGÍA DEL HGR N°1
DEL IMSS, CULIACÁN, SINALOA.**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR PRESENTA:**

DRA. FLOR MIRIAM CARRASCO GRIMALDI

Culiacán, Sinaloa a 30 de noviembre de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**INCIDENCIA DE CÁNCER CERVICOUTERINO DETECTADO
POR COLPOSCOPIA EN PACIENTES CON CITOLOGÍA
NEGATIVA EN EL ÁREA DE GINECOLOGÍA DEL HGR No 1
DEL IMSS, CULIACÁN SINALOA.**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

DRA. FLOR MIRIAM CARRASCO GRIMALDI

CULIACÁN, ROSALES SINALOA, NOVIEMBRE 2011

**INCIDENCIA DE CÁNCER CERVICOUTERINO DETECTADO
POR COLPOSCOPIA EN PACIENTES CON CITOLOGÍA
NEGATIVA EN EL ÁREA DE GINECOLOGÍA DEL HGR No 1
DEL IMSS, CULIACÁN SINALOA.**

**TRABAJO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

DRA. FLOR MIRIAM CARRASCO GRIMALDI

AUTORIZACIONES:

**DRA. AJICHE GARCIA SAINZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA FAMILIAR PARA MÉDICOS GENERALES DEL IMSS**

**DRA. PAULA FLORES FLORES
ASESOR METODOLÓGICO**

**DRA. PAULA FLORES FLORES
ASESOR DEL TEMA**

CULIACÁN, ROSALES SINALOA, NOVIEMBRE 2011

**INCIDENCIA DE CÁNCER CERVICOUTERINO DETECTADO
POR COLPOSCOPIA EN PACIENTES CON CITOLOGÍA
NEGATIVA EN EL ÁREA DE GINECOLOGÍA DEL HGR No 1
DEL IMSS, CULIACÁN SINALOA.**

**TRABAJO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

DRA. FLOR MIRIAM CARRASCO GRIMALDI

AUTORIZACIONES:

**DR. FRANCISCO JAVIER FULVIO GOMEZ CLAVELINA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**

**DR. FELIPE DE JESUS GARCIA PEDROZA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN DEL DEPARTAMENTO
DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**

**DR. ISAIAS HERNANDEZ TORRES
COORDINADOR DE DOCENCIA DEL DEPARTAMENTO DE
MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.**

CULIACÁN, ROSALES SINALOA, NOVIEMBRE 2011

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a dios por permitirme culminar esta etapa en mi vida la cual significó un logro y superación personal y profesional muy grande y espero que siga conmigo al finalizar esta etapa y comenzar otra, agradezco también a las doctoras Roció Camelo Carrasco y Ajiche García por apoyarnos en todo y estar con nosotros cuando más las necesitamos, por la paciencia, atención y tiempo que nos prestaron y la gran enseñanza que nos dieron, pues fueron más que maestras, fueron amigas, consejeras y compañeras, por sus regaños que nos hicieron reflexionar todo y elegir lo mejor, pues siempre se preocuparon por nosotros, a mi esposo e hijos por apoyarme en esta etapa pues es difícil trabajar, estudiar y ser ama de casa, en lo cual ellos me ayudaron mucho, a mi cuñada Brenda Araceli Avitia Ramos por acompañarme y ayudarme en la realización de mi protocolo, a mis compañeros de clase por esos momentos inolvidables que pase junto a ellos y por sus magníficas exposiciones, a mis padres por su apoyo moral incondicional sobre todo, en fin a todas esas grandes personas que estuvieron conmigo a lo largo de este ciclo y se que podré contar con ellas después lo cual se los agradezco aún más.

Agradezco a los Dres. Vicente Adrian Canizalez Román, de la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, y a la Dra. Nidia Maribel León Sicairos, del Dpto. de Investigación del Hospital Pediátrico de Sinaloa, Investigadores del Sistema Nacional de Investigadores del CONACyT por la revisión y sugerencias para la preparación de la presente tesis.

ÍNDICE GENERAL

TÍTULO	7
LISTA DE ABREVIATURAS	9
RESUMEN	10
I. INTRODUCCIÓN	10
1.1.1. Lesiones precursoras de Cáncer cervicouterino.....	11
1.1.2. Clasificación histológica.....	12
1.2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	15
1.2.1. Diagnóstico de Cáncer Cervicouterino.....	15
1.2.1.1. Prueba de Papanicolaou o Citología.....	15
1.2.1.2. Colposcopia.....	27
1.2.1.3. Histopatología.....	29
1.2.1.4. Detección de ADN de papilomavirus humanos.....	30
1.3. Programa de Detección Oportuna del Cáncer Cervical en México.....	32
III. JUSTIFICACIÓN	35
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	37
V. OBJETIVO GENERAL	38
VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
VII. HIPÓTESIS	39
VIII. MATERIALES Y MÉTODOS	40
IX. RESULTADOS	41
9.1 prevalencia de la Enfermedad e incidencia de mujeres con resultado positivo por colposcopia y negativo con citología.....	41
9.2. Efectividad de la prueba de citología o Papanicolaou tomando como criterio de referencia la prueba de colposcopia.....	42
9.3. Comparación de los diagnósticos por citología y colposcopia por rangos de edad.....	43
X. DISCUSIÓN	47
XI. CONCLUSIONES	54
XII. BIBLIOGRAFÍA	55

TÍTULO

INCIDENCIA DE CÁNCER CERVICOUTERINO DETECTADO POR COLPOSCOPIA EN PACIENTES CON CITOLOGÍA NEGATIVA EN EL ÁREA DE GINECOLOGÍA DEL HGR N°1 DEL IMSS, CULIACÁN, SINALOA.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxiribonucleico.

ARN: Ácido ribonucleico.

ASCUS: Células Escamosas Atípica de Significado Indeterminado.

CaCu: Cancer Cervico Uterino.

CIN: Neoplasia Cervical intraepitelial.

CIDHAL Comunicación, Intercambio y Desarrollo Humano en América Latina).

Colpo: Colposcopia.

DL: Displasia Leve.

DM: Displasia Moderada.

DS: Displasia Severa o Grave y/o Carcinoma in situ.

LEIBG: Lesión Intraepitelial de Bajo Grado.

LEIAG: Lesión Intraepitelial de Alto grado.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social.

IVPH: Infección Virus del papiloma Humano.

NIC: Neoplasia Cervical Intraepitelial. (I,II,III).

No. Número.

SSA: Secretaria de Salubridad y Asistencia.

SIDA: Síndrome de la Inmunodeficiencia Humana.

PAP: Papanicolaou.

PNDC: Programa Nacional de Detección Oportuna de Cáncer.

PDOC: Programa de Detección oportuna del cáncer cervical (PDOC) en México.

VPH: Virus del Papiloma humano.

RESUMEN

El cáncer cervicouterino es una neoplasia que afecta a mujeres principalmente en la edad reproductiva. Según la organización mundial de la salud es la segunda causa de muerte en mujeres de todo el mundo, sin embargo, en nuestro país la mortalidad por este tipo de cáncer ocupa el primer lugar. En países desarrollados tales como Grecia, la prevención de muerte por este tipo de cáncer se debe al desarrollo y aplicación oportuna de la prueba conocida como citología cervical o prueba de Papanicolaou. Esta técnica de diagnóstico ha permitido la detección temprana del cáncer en las mujeres, por lo que se puede aplicar el tratamiento a tiempo y evitar todo lo que el cáncer conlleva y también la muerte de la paciente. Aunque se han creado programas para la aplicación gratis de esta prueba en México, no ha sido del todo exitoso, siendo esto multicausal. El objetivo de este trabajo fue detectar la incidencia de cáncer cervicouterino detectado por colposcopia, en pacientes con citología negativa en el área de ginecología del HGR N°1 del IMSS de la ciudad de Culiacán Sinaloa. Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo, observacional y transversal, donde se revisaron 2220 expedientes de mujeres a las que se les practicó colposcopia y citología durante los años del 2005 al 2010. Se excluyeron 379 casos por no cumplir con los criterios de inclusión, quedando con 1841 (100%) expedientes. En los resultados, 1342 (78.2%) mujeres resultaron negativas tanto a colposcopia como a citología. Por otro lado, se observó que 137 (7.40%) mujeres fueron positivas a colposcopia y a citología. De resaltar es que los casos positivos a colposcopia con un resultado negativo por citología se encontraron en 120 (6.50%) mujeres (falso negativo), y 239 (12.90%) mujeres se consideraron positivas a citología cuando fueron negativas a colposcopia (Falso negativo). Como dato adicional se encontró que 3 (0.16%) mujeres fueron positivas a biopsia y negativas por colposcopia. La prevalencia de la enfermedad fue del 13.98%, y al estimarse la sensibilidad y especificidad de la prueba de Citología tomando como referencia o estándar a la colposcopia se encontró una baja sensibilidad y una baja especificidad (del 47% y del 83%, respectivamente), además; al analizarse los diagnósticos y clasificaciones, se encontró una discrepancia cuando se compararon los resultados por citología y colposcopia. Se concluye que un porcentaje significativo de mujeres fueron erróneamente diagnosticadas (19.5%), por lo tanto, podría haber error al momento de la toma, transporte y mantenimiento, procesamiento o interpretación de la muestra, por lo que debe de tomarse en cuenta un programa de educación médica continua para evitar en lo posible un mal manejo en las mujeres, y de esta manera contribuir en la prevención del mayor porcentaje posible de muertes por cáncer cervicouterino en mujeres de nuestra población.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer cervical, carcinoma del cérvix o del cuello uterino (CaCu), incluye las neoplasias malignas que se desarrollan en la porción fibromuscular inferior del útero que se proyecta dentro de la vagina. El cáncer cervical o de cérvix uterino es el segundo tipo de cáncer más común en mujeres. Es el más frecuente en países en vías de desarrollo, diagnosticándose más de 400,000 casos nuevos cada año (Shanta *et al.*, 2000). La edad media de aparición es a los 45 años (Shanta *et al.*, 2000). El CaCu es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo, pues se estima que produce alrededor de 250,000 por año, 80% de las cuales ocurre en países en vías de desarrollo, presentándose como la primer causa de mortalidad por cáncer en mujeres, las tasas más altas de incidencia de cáncer cervical se originan en África, América Latina y Asia (Novoa Vargas y Echegollen Guzman, 2001; Shanta *et al.*, 2000).

Estudios realizados en Estados Unidos han informado que 75% de la población que presenta esta patología, comprendida entre las edades de 15 y 50 años, está infectada con el Virus de Papiloma Humano (VPH) genital, cifra de la cual 60% corresponde a infección transitoria, 10% a infección persistente, 4% a leves signos citológicos y 1% a lesiones clínicas. Para el cáncer cervicouterino, se reconocen como factores de riesgo: Primer intercurso antes de los 18 años, múltiples parejas sexuales antes de los 18 años, procesos genito-infecciosos particularmente aquellos asociados al papilloma virus humano y al herpes simple tipo II, antecedentes personales y familiares de cáncer, no utilizar método anticonceptivo de barrera, contacto del esposo con zonas endémicas, multiparidad, tabaquismo, deficiencia de vitaminas A, E y C, consumo de estrógenos compensatorios en período menopáusico y nivel socioeconómico (Aguirre Hernández *et al.*, 2007; Cuzick *et al.*, 1996).

El VPH ha llegado a ser la causa más común de enfermedad transmitida sexualmente en el mundo, existen aproximadamente 100 tipos de este virus que se encuentran clasificados por números según las lesiones que ocasionan y el sitio de infección. Los tipos de VPH más comúnmente asociados con la aparición de cáncer cervicouterino son los HPV-16 (57% de los casos) y el HPV-18 (14% de los casos), el resto de los casos corresponden a los tipos HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -66 (Donders *et al.*, 2009).

Como ya se ha indicado, hoy se sabe que prácticamente el 100% de los casos de cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras están causadas por la infección por serotipos de alto riesgo del VPH, sobre todo el VPH-16 y el VPH-18. Se trata de un virus de transmisión sexual, y de ahí que la enfermedad sea más frecuente en mujeres promiscuas o que empezaron a tener relaciones sexuales pronto. También explica que sea más frecuente en sujetos inmunodeprimidos, como las mujeres con SIDA. En general, las tasas de progresión de las lesiones precancerosas no son uniformes, y aunque sobre todo VPH 16 está asociado con un riesgo elevado, es difícil predecir la evolución en una persona en particular (Cuzick *et al.*, 1996; de Sanjose *et al.*, 2000; Fatiregun *et al.*, 2007). El riesgo de desarrollar cáncer depende sólo en parte del subtipo de VPH, ya que también depende del estado inmunológico de la persona y de condiciones ambientales. La progresión hacia carcinoma invasivo, si llega a ocurrir, puede ocurrir en pocos meses o producirse durante más de una década (de Sanjose *et al.*, 2000).

1.1.1. Lesiones precursoras del cáncer cervicouterino

El cérvix uterino presenta lesiones asintomáticas mucho antes de la aparición del cáncer. Reciben el nombre de neoplasia cervical intraepitelial (CIN, por sus siglas en inglés) (Ambros y Kurman, 1990). Estas lesiones están causadas también por el VPH, y son las precursoras del cáncer.

Consisten en la desorganización o displasia del epitelio exocervical. Con los años, evolucionan hasta transformarse en carcinoma, aunque también pueden regresar espontáneamente. Estas alteraciones precursoras, como decíamos, son totalmente asintomáticas y sólo se detectan mediante la citología, la colposcopia y la biopsia y observación al microscopio. Según el grado de evolución que presenten al observarlas con el microscopio se clasifican en tres grados:

-CIN I: Sólo se observa displasia en el tercio inferior del epitelio. La mayoría regresan espontáneamente a los 2 años, pero el 10% progresa a CIN de mayor grado.

-CIN II: Hay displasia en los dos tercios inferiores del epitelio.

-CIN III: El epitelio es displásico en su totalidad. También recibe el nombre de carcinoma in situ. La mayoría no regresan espontáneamente, y a los 2 años el 10% se ha transformado en un carcinoma invasor (Ilijas, 1992; Michal y Koprivova, 2004).

1.1.2. Clasificación histológica

Se identifican diferentes subtipos de cáncer cervical:

1) Carcinoma de las células escamosas, que se origina a expensas del epitelio pavimentoso; es el más frecuente (aproximadamente 80% de los casos); el precursor inmediato de este carcinoma son las HSIL, lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.

2) Adenocarcinoma cervical, que constituye el 15% de los casos y se desarrolla a partir de lesiones precursoras denominadas adenocarcinoma in situ.

3) carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos, que constituyen el 5% restante de los casos.

Todos los tipos de tumores indicados están provocados por VPH de alto riesgo oncogénico (sobre todo VPH 16 y 18). Todos presentan las mismas características clínicas y los mismos factores de riesgo, pero los

adenocarcinomas, carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos se detectan peor en los análisis de rutina, por lo que suelen detectarse en fases más avanzadas (Bosze y Syrjanen, 2009; Ilijas, 1992).

Es importante recalcar que desde que surgen las lesiones más leves causadas por el VPH (CIN I) hasta la aparición del carcinoma invasor pasa una media de 12-13 años. Durante este periodo, es posible eliminar la lesión precursora mediante técnicas mínimamente invasivas, ahorrando al sujeto un enorme sufrimiento, y gastando mucho menos dinero de lo que costaría tratar un cáncer. De ahí la importancia fundamental del procedimiento para detectar precozmente (screening) las lesiones del epitelio cervical: la citología, y los procedimientos diagnósticos posteriores si ésta es positiva: colposcopia y biopsia (Ilijas, 1992; Jeronimo *et al.*, 2007).

Cuadro 1
Sistemas de clasificación de las lesiones
Precursoras del cáncer cervicouterino

Sistema Bethesda	Richart	OMS
LEIBG	IPVH	
	NIC I	Displasia leve
LEIAG	NIC II	Displasia moderada
	NIC III	Displasia severa o
		Carcinoma in situ
ASCUS		

LEIBG: Lesión intraepitelial de bajo grado
LEIAG: Lesión intraepitelial de alto grado
ASCUS: Células escamosas atípicas de significado indeterminado
IPVH: Infección papillomavirus humano
NIC: Neoplasia cervical intraepitelial

El Sistema Bethesda contempla una nueva categoría, las células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS). Estas células no satisfacen los criterios de las LEIBG; sin embargo, presentan anomalías menores que anteriormente se clasificaban como atípicas. El significado que estas células

tienen en el desarrollo de la patología cervical, aún no es claro. En México, la clasificación que se utiliza es aquella que utiliza el término displasias.

Un cáncer cervical incipiente rara vez causa síntomas, de modo que la realización sistemática (anual) de la citología es esencial. Sin embargo, cualquier hemorragia o flujo anormal de la vagina necesita inmediata investigación médica. Si bien estos síntomas pueden deberse a otros problemas, también podrían indicar cáncer cervical. El resultado anormal de una prueba de Papanicolaou, examen en el cual se extrae una muestra de células del cérvix, que luego se evalúa en un laboratorio, es el diagnóstico inicial. Los resultados de la prueba se dan en 5 "clases" que van desde clase 1 (normal) a clase 5 (cáncer invasivo presente). Las clases 2 a la 5 requieren análisis posteriores que incluyen biopsia (toma de un pequeño trocito de tejido para estudiarlo), para determinar la naturaleza y extensión de las anomalías y para diagnosticar el cáncer (Jeronimo *et al.*, 2007).

En México, en el año 1974, se implementó el Programa Nacional de Detección Oportuna de Cáncer (PNDOC), a pesar de ello la tasa de mortalidad por CaCu durante los últimos 25 años no ha disminuido, debido a la baja cobertura y bajos estándares de calidad; durante el periodo 1990-2000 se reportó un total de 48,761 defunciones por CaCu, lo cual representó un promedio de 12 mujeres fallecidas cada 24 horas, con un crecimiento anual de 0.76% (Secretaria de Salud, 2002).

La prueba que se utiliza comúnmente para detectar este tipo de cáncer y que significó un avance en la detección oportuna, y por lo tanto en evitar miles de decesos a nivel mundial es la técnica de Papanicolaou, desarrollada en los años treinta. El objetivo de esta prueba es detectar, en un estadio temprano, células neoplásicas. Es en estas etapas cuando se puede utilizar con éxito un procedimiento quirúrgico de relativo bajo costo y bajo riesgo, que permite remover dichas células y prevenir la diseminación del cáncer (Gates y Warren, 1945; Papanicolaou, 1933; Traut y Papanicolaou, 1943).

Los estudios realizados en países desarrollados coinciden en señalar que los programas de detección que utilizan la prueba de Papanicolaou son eficientes y costo-efectivos. De hecho, se ha encontrado que el aumento reciente en la sensibilidad de la prueba de Papanicolaou la ha hecho todavía más costo-efectiva. Otro estudio realizado en Holanda ha revelado que la detección oportuna es una acción costo-efectiva si se la compara con no realizarla y tener que atender a una mujer con CaCu avanzado. En otro estudio mujeres mayores de 65 años, de bajos ingresos, en EUA concluyeron, también que el programa de detección oportuna en esta población disminuye los costos de la atención y ahorra recursos en el futuro (Donders *et al.*, 2009; Kerpsack *et al.*, 1998). Para conocer un poco más sobre la prueba de Papanicolaou o citología exfoliativa, trataremos el tema en la siguiente sección.

1.2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

1.2.1. Diagnóstico de Cáncer cervicouterino

1.2.1.1. Prueba de Papanicolaou o citología

El desarrollo de la prueba de Papanicolaou se llevó a cabo por Georgious N. Papanicolau, quien nació el 13 de mayo de 1883 en Kymi, ciudad costera de la isla griega Euboea (Papanicolaou, 1933). Su padre, Nicolas Papanicolau, era médico. Su madre se llamaba Maria Georgiou Kritsouta. Tenía tres hermanos: Athanase, Marie y Helen. Cuando contaba con cuatro años su familia se trasladó a Atenas. En 1898 comenzó los estudios de medicina en la Universidad de Atenas, y finalizó a la edad de 21 años. En octubre de 1904 se enroló en el ejército para hacer el servicio militar y fue admitido en la academia de reserva para oficiales siendo promovido a ayudante de cirujano. Ni la carrera militar ni el ejercicio de la medicina le atraían demasiado. Marchó a Alemania para estudiar un posgrado de biología; estuvo en Jena con Ernst Haeckel (1834-1919), en Freiburg con August

Weismann (1834-1914) y en Munich con Richard Goldshmidt (1878-1958) en el Instituto de zoología que dirigía entonces Richard von Hertwig (1850-1937). En esta última ciudad obtuvo el doctorado con sus trabajos de investigación en zoología sobre la diferenciación sexual (Sung *et al.*, 2000). El 25 de septiembre de 1910 contrajo matrimonio con la hija de un oficial, Maria Mavroyeni, en contra de la opinión de su padre. Gracias a la influencia del coronel Mavroyeni, Papanicolaou consiguió un puesto en el centro de investigación de Mónaco. Participó como fisiólogo en una expedición oceanográfica en el Hierondelle 2, del príncipe Alberto I. Sus tareas se vieron interrumpidas por el fallecimiento de su madre y por la guerra de los Balcanes. En 1912 prestó servicio como médico de la Armada griega y fue promovido a teniente médico. Durante este tiempo pudo conocer a muchos griegos que habían emigrado a América (Sung *et al.*, 2000).

Marchó a Estados Unidos. Llegó a Nueva York con su esposa el 19 de octubre de 1913 con unos pocos dólares en el bolsillo. Al principio, el matrimonio Papanicolaou tuvo que ganarse la vida trabajando en los almacenes Gimbel. Para completar los ingresos, Papanicolau tocaba el violín por los restaurantes. Más tarde pudo ingresar en el periódico Atlantis como archivero. El zoólogo de la Universidad de Columbia, Thomas H. Morgan, que más tarde recibiría el premio nobel, conocía la tesis de Papanicolau, lo que le supuso la contratación como asistente en el laboratorio de patología del New York Hospital. En 1914 fue transferido al departamento de anatomía de la Cornell University, donde pudo continuar sus estudios sobre la diferenciación sexual. Su mujer era su asistente. Sin embargo, comenzó trabajando en los experimentos de Stockard sobre los efectos del vapor de alcohol en cobayas. Papanicolau solicitó algunas cobayas para iniciar sus propios experimentos sobre el papel de los cromosomas X y Y. Tenía que sacrificar a muchas hembras ya que en ese momento era la única forma de determinar la ovulación, fue así como Papanicolaou pensó que podía recurrir al estudio de la descarga vaginal periódica y establecer una relación entre los patrones citológicos y los cambios en el ovario y útero. Junto con

Stockard publicó sus hallazgos en el *American Journal of Anatomy*, en 1917, con el título "The existence of a typical oestros cycle in the guinea pigs – with a study of its histological a physiological changes" (Stockard y Papanicolaou, 1917; Sung *et al.*, 2000).

Este trabajo le proporcionó popularidad y le fue ofrecido un cargo en Atenas, el cual rechazó. En 1920 trabajaba con el flujo vaginal humano que obtenía de la clínica ginecológica del Cornell Medical College y del Hospital de mujeres de la ciudad de Nueva York. En 1923 pudo aislar células cancerosas y entonces se centró en el tema buscando sistemáticamente este tipo de células. Aunque el hallazgo ya se había realizado con anterioridad, lo interesante de las aportaciones de Papanicolau es que supo buscar una técnica para conservar las células con una fijación y tinción adecuadas (Lacruz Pelea y Fariña González, 2003; Sung *et al.*, 2000).

En 1928, presentó una comunicación en el Third Race Betterment Conference que tenía lugar en el Balneario de Battle Creek, con el expresivo título "New cancer Diagnosis". Este hallazgo permitiría detectar el cáncer antes de poder palparlo u observarlo directamente. Swing, uno de los más eminentes patólogos del momento, pensó que la técnica era superflua cuando se podía diagnosticar con una biopsia de cuello de útero. Papanicolau prosiguió sus trabajos, pero la comunidad médica, influida quizás por la opinión de Swing, no prestó demasiada atención (Sung *et al.*, 2000).

En aquellos momentos Hans Hinselmann (1884-1959), en Alemania, buscaba nuevos métodos de observación de la vulva. En 1924, con la ayuda de un nuevo instrumento, el colposcopio, se dedicaba a buscar un tumor del tamaño de un punto. Sin embargo, este instrumento tardó muchos años en ser admitido hasta que, más tarde, se hizo imprescindible para una lucha eficaz contra el cáncer. Hacia 1928 Walter Schiller desarrollaba un test con lugol; descubrió que el epitelio escamoso diferenciado contiene glucógeno y

podía colorearse en vivo con una solución de lugol y que, por el contrario, el epitelio anómalo y carcinomatoso no contiene glucógeno y, por tanto, no toma el colorante (test de Schiller). Hinselmann reconoció la utilidad de la técnica y la adoptó. Hinselmann asociaba la inspección colposcópica con la biopsia cervical directa. Sin embargo, esta técnica no se generalizó (Sung *et al.*, 2000).

Mientras Papanicolau presentaba su contribución en Battle Creek, Babes A. Aurel publicó un trabajo sobre la citología vaginal que apareció en La Presse Médical en abril de 1928. Utilizaba una técnica de preparación, coloración y examen diferentes a las propuestas por Papanicolau. Babes era de Bucarest y se graduó como médico en esta ciudad en 1915. En 1922 era profesor asociado del departamento de anatomía patológica. Colaboró con el ginecólogo C. Daniel para el diagnóstico precoz del cáncer cervical. Los resultados fueron comunicados a la Sociedad de Ginecología de Bucarest el 23 de enero y el 10 de abril de 1927 (Sung *et al.*, 2000).

Parece que Papanicolau desconocía estos trabajos. Joseph Hinsey sustituyó a Stockard en el departamento de anatomía en 1939. Reconociendo la importancia que tenía el desarrollo de la citología humana, prestó su apoyo a Papanicolau para que pudiera desarrollar sus estudios. Se unió al equipo de Papanicolau y su mujer, el patólogo Herbert F. Traut, Andrew Marchetti y Hashime Murayama. También colaboró Stander, que entonces dirigía el departamento de ginecología y obstetricia. En el Hospital de Nueva York se sometió a todas las mujeres del servicio de ginecología a una citología exfoliativa. Se trataba de una prueba sencilla, no dolorosa. Mediante una espátula se obtenían células del fondo de la vagina y del ectocérvix. Con un pequeño cepillo redondeado se tomaban células del interior del cuello y se procedía después al estudio citológico (Papanicolaou, 1942; Sung *et al.*, 2000).

Los resultados fueron contundentes (se recurrió a estudios estadísticos); el uso rutinario de esta técnica permitía diagnosticar un buen número de casos de neoplasia uterina asintomática que no eran visibles por el ojo y que sólo podían demostrarse por biopsia. Los resultados se dieron a conocer en el *American Journal of Obstetrics and Gynecology* en agosto de 1941 en el artículo titulado “The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus”. Señalaba que el método hallado tenía grandes posibilidades; era sencillo, económico, podía utilizarse masivamente y permitía detectar el cáncer en sus inicios o en la etapa preinvasiva. Después publicó el libro *Diagnosis of uterine cancer by the vaginal Smear* (Biografías Médicas, 2012; Sung *et al.*, 2000).

La American Cancer Society de Estados Unidos se interesó por la técnica de Papanicolau. Cuando empezó a aplicarse con regularidad, las cifras de mortalidad por cáncer de cuello de útero disminuyeron drásticamente. La Cornell University inauguró el primer curso de citología exfoliativa en 1947. Su laboratorio se convirtió en centro de referencia para el mundo. Sin embargo, el puesto de Papanicolau era de “Clinical Professor of Anatomy Emeritus”, que venía a ser de rango inferior al de “professor” (Sung *et al.*, 2000).

Papanicolau, a sus 74 años de edad hizo un viaje a Europa. Primero visitó París. La segunda etapa fue Bruselas, donde presidió el Symposium de Cytologie Exfoliative, primera de las reuniones de este tipo que contó con especialistas de dieciocho países (Sung *et al.*, 2000).

De regreso a Estados Unidos ocupó el puesto de director del Instituto de Investigación de Cáncer, en Miami. Ésta ciudad dio forma en 1961 a uno de los sueños de Papanicolau: crear un centro de investigación y de docencia. Sin embargo, poco pudo hacer porque murió de infarto de miocardio el 19 de febrero de 1962 (Sung *et al.*, 2000).

Según se dice, Papanicolau era un hombre modesto, no muy dotado para la oratoria, pero un gran maestro. El test de Papanicolau o "Pap test" es una de las aportaciones más importantes en el terreno de la medicina preventiva en el siglo XX. Sigue siendo la prueba más adecuada y empleada para el diagnóstico de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino, frente a otras pruebas disponibles. Desde 1940 el porcentaje de muertes en mujeres con cáncer cervical (cuello de útero) ha decrecido un 70%, en gran parte porque muchas mujeres se han sometido a un Papanicolau. Aunque no es infalible, este test detecta el 95% de cánceres cervicales y, lo que es más importante, los detecta en un estado en el que todavía no se ven a simple vista y, por tanto, pueden ser tratados y, casi invariablemente, curados. (Biografías Médicas, 2012; Sung *et al.*, 2000).

La causa fundamental del cáncer cervicouterino se atribuye a la infección con el virus del papiloma humano. Un programa eficaz de prevención de este tipo de cáncer debe comprender la historia natural de varios sistemas para clasificar las lesiones, por ello; el de Bethesda, es el recomendado por la organización mundial de la salud, pero no el establecido en Cuba. Así, mujeres con solamente signos de infección del virus, no se atienden en la consulta de patología de cuello. Desde el 2008 en el Hospital Ginecoobstétrico Docente "Mariana Grajales" se utiliza esta clasificación y se creó una sesión de consulta para las pacientes con lesión intraepitelial de bajo grado. El objetivo de este estudio fue describir, de los resultados de la atención a estos pacientes, la conducta seguida, su evolución y resultados colposcópicos e histológicos. Teniendo como resultado hallazgos colposcópicos normales mayormente y en alrededor de 1/3 de las mujeres, anormales; se realizó biopsia a 2/5 de las pacientes y conducta quirúrgica a la décima parte. La mayoría de las citologías evolutivas fueron normales. Más de la mitad de las pacientes estaban en seguimiento sin biopsia al final del periodo. Se concluyó que las lesiones de bajo grado se confirmaron en alrededor de la octava parte de las pacientes y hubo lesiones de alta grado en aproximadamente 1/10 de ellas (Lacruz Pelea y Fariña González, 2003).

En un estudio relacionado con el cáncer cérvico uterino en el Estado de Nayarit, donde se planteó como objetivo determinar las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y el cáncer cervicouterino en mujeres y la infección por virus del papiloma humano, los factores genéticos, socioeconómicos y demográficos, y el comportamiento sexual y ginecoobstétrico. El cáncer cervicouterino es uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo, y el de mayor importancia en los países subdesarrollados. En estos se encuentran el 80% de los casos, con las tasas más altas en África, América Latina y Asia (Ambros y Kurman, 1990; Palacio-Mejia *et al.*, 2003; Shanta *et al.*, 2000).

En México, el cáncer cervicouterino se considera prioridad por que ocupa el primer lugar en incidencia debida a tumores malignos y el tercero en mortalidad con neoplasias malignas en la población general. El cáncer cervicouterino es la primera causa de muerte en mujeres, particularmente en el grupo que va de 25 a 64 años de edad. El estado de Nayarit ocupó, 1997, el primer lugar nacional en mortalidad por dicho cáncer y, no obstante que la tasa de mortalidad disminuye progresivamente (para 2003-2004 se informan tasas de 24.67% y 16.6 por cada 100,000 mujeres de 25 años y más, respectivamente), aun es uno de los principales problemas de salud en la entidad. Además de que se desconoce la prevalencia de los virus del papiloma humano en la población. Se concluyó en este estudio que los tipos de virus del papiloma humano más frecuentes en mujeres con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y cáncer cervicouterino son el 18,35 y 58. En el análisis de regresión logística multivariada se encontró que los factores que más influyen para el riesgo de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y cáncer cervicouterino son la institución de salud, los antecedentes familiares de cáncer cervicouterino, el nivel socioeconómico, el número de parejas sexuales, los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual y la infección por el virus del papiloma humano tipos 18 y 35 (Aguirre Hernández *et al.*, 2007; Palacio-Mejia *et al.*,

2009).

En otro estudio realizado en México en el año 2010, se encontró que el cáncer cérvico uterino es la segunda causa de muerte en mujeres después del cáncer de mama. El virus del papiloma humano se relacionó con las lesiones intraepiteliales, y se detectó hasta en el 99.7% de los carcinomas cervicales. El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad diagnóstica de la inspección visual del cuello uterino con ácido acético comparada con la citología cervical. El resultado fue para la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, positivos y negativos para la inspección visual con ácido acético: 20, 97, 5 y 99%, respectivamente. Para la citología cervical fueron de 80, 99, 57 y 99% respectivamente. La fuerza de concordancia entre los interobservadores fue pobre. En las conclusiones de este estudio, la citología cervical fue más útil que la inspección visual con ácido acético para detectar oportunamente displasias o cáncer cervicouterino, ya que detectó todos los casos verdaderos positivos confirmados por biopsia (Velázquez-Hernández *et al.*, 2010).

Otro estudio realizado en Colombia nos dice que cáncer cervicouterino es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres de este país, a pesar de la implementación desde 1991 de la detección temprana basada en la citología. El objetivo en este trabajo de investigación fue evaluar la Efectividad de la citología cérvico-uterina para la detección temprana de cáncer de cuello uterino este país y los autores concluyeron que la citología sigue siendo efectiva en la detección temprana de cáncer de cuello uterino (Murillo *et al.*, 2009). La efectividad está determinada más por la calidad de la prueba que por las coberturas de la población. Es necesario revisar la normatividad del país. Los estudios de casos y controles son una herramienta útil en la evaluación de programas.

Por otro lado, se realizó un estudio en la región mixteca por el programa IMSS OPORTUNIDADES. Se estudió la detección y seguimiento por inspección visual del cérvix para la prevención del cáncer cervicouterino en

las zonas rurales de México, el estudio se inició en Octubre 1998 y terminó en Diciembre del 2000, el diseño del estudio fue de tipo ensayo comunitario, el método utilizado fue la inspección visual del cérvix con ácido acético y magnificación visual. Este método es el que tuvo mayor porcentaje de mujeres detectadas con alguna anomalía (16.3% mientras que el primer método solamente el 3.4%), así como en mujeres normales (58.5% contra 53.8% respectivamente). Por otra parte, el método de identificación visual solamente identificó a más mujeres con cambios benignos (41.2% contra el 19.6% del método con magnificación. Este último método tuvo una mayor sensibilidad ($P > 0.05$) y una menor especificidad (< 0.05). Comparado con el otro método usando como estándar la colposcopia y biopsia. Se concluyó que ambas poblaciones de estudio presentaron características similares en cuanto edad, paridad y resultados citológicos, sin embargo; los hallazgos a partir de inspección visual fueron muy distintos entre los dos grupos; el grupo de la inspección visual con magnificación identificó más lesiones confirmadas por biopsia. La utilidad diagnóstica de ambos métodos fue menor que la esperada. La capacitación práctica del personal clínico en inspección visual es crítica para la efectividad de este método (Pérez-Cruz *et al.*, 2005).

Y por último, se revisó un artículo que realizó una correlación colpohistopatológica como indicadores de calidad de la colposcopia, el estudio se llevó a cabo en la clínica de colposcopia del Hospital General de México. La colposcopia es un método para evaluar mujeres con citología anormales, debe operarse con un sistema de control de calidad y vigilancia para que se realice con estándares aceptables. En el estudio antes mencionado se obtuvieron los siguientes resultados, se registraron 349 conizaciones (11.11%), realizada a pacientes menores de 25 años de edad (10 casos en menores de 17 años de edad, sin enfermedad que la justificara). Entre las colposcopias se encontraron 2598 casos (82.86%) anormales (lesiones escamosas intraepiteliales de bajo y alto grado, cáncer epidermoide o adenocarcinoma), de los cuales solo 1163 tuvieron comprobación

histopatología (correlación colpohistopatológica de 47.77%, índice esperado >80%). La diferencia representó 1435 diagnósticos colposcopicos falsos positivos. En los 544 casos de diagnósticos normales que significa el (17.32%), por los que no se justificó la conización, el estudio histopatológico mostró que 457 (84%) tuvieron alguna alteración a lesión escamosas intraepitelial de bajo grado, cuyos diagnósticos colposcopicos fueron falsos negativos. La posibilidad de distinguir colposcopicamente las lesiones normales contra anormales mostró sensibilidad de 71.79% (baja), especificidad de 5.72% (extremadamente baja), valor pronostico positivo de 44.75% (muy bajo) y negativo de 15.99% (extremadamente bajo). Entre los bordes de conizaciones con diagnóstico mayor a lesión escamosa intraepitelial de alto grado 75.50% tenía enfermedad (Mendoza García *et al.*, 2008).

A pesar de que en México la prueba de Papanicolaou comenzó a utilizarse en 1949 en el Hospital de la Mujer, su uso masivo no se inició sino hasta 1974 con el Programa Nacional de Detección Oportuna de Cáncer (PNDC). No obstante, el CaCu sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública del país. Entre 1985 y 1995, la tasa de mortalidad por CaCu en México se incrementó de 7.7 por 100 000 mujeres a 9.6, la cual es una de las tasas de mortalidad por CaCu más altas del mundo. En el estado de Morelos, la tasa de mortalidad por esta causa es de 16.0/100 000 mujeres. No es de extrañar que 48% de las mujeres de este estado nunca se hayan realizado la prueba de Papanicolaou (Flores *et al.*, 2003; Lazcano-Ponce *et al.*, 1997a; Novoa Vargas y Echegollen Guzman, 2001; Secretaria de Salud, 2002).

En 1996, los recursos dedicados a prevenir este tipo de padecimientos alcanzaron para realizar 3 316 000 pruebas de Papanicolaou, destinadas a una población de 16 millones y medio de mujeres de entre 25 y 65 años de edad. Esta cantidad resulta insuficiente si se considera que la Norma Oficial Mexicana recomienda una prueba de detección, cada tres años, para las

mujeres que presentan resultados negativos en sus dos citologías anuales previas. Actualmente, la prevalencia del uso del Papanicolaou en México es de 53%, existen entonces ocho y medio millones de mujeres que nunca se han realizado la prueba, y dos y medio millones que se realizaron la prueba al menos tres años atrás. Esta cifra supone que 46.7% de las mujeres que afirman haberse realizado la prueba lo hace al menos cada tres años (Lazcano-Ponce *et al.*, 1997a; Lazcano-Ponce *et al.*, 1999; Lizano y Garcia-Carranca, 1997; Vacher-Lavenue, 2010). Además de la falta de recursos, el PNDC enfrenta el problema de la baja utilización de sus servicios, debido entre otros hechos, a barreras culturales y geográficas, al mal trato que reciben las mujeres por parte del personal de salud, a la mala calidad de las muestras y de su interpretación, y a la baja notificación de los resultados (Lazcano-Ponce *et al.*, 1996b; Lazcano-Ponce *et al.*, 1999; Secretaria de Salud, 2002).

Así como la Secretaría de Salud (SSA) considera a la mortalidad por CaCu como uno de los problemas prioritarios de la salud pública de México, existen otras organizaciones que no pertenecen al gobierno (ONGs) que, conscientes de este problema, han puesto en marcha programas propios de detección oportuna de este tipo de cáncer dentro del marco de programas de salud dirigidos a la mujer. Uno de los grupos pioneros en este sentido es CIDHAL (Comunicación, Intercambio y Desarrollo Humano en América Latina), una ONG ubicada en Cuernavaca, Morelos, que cuenta con un programa de detección oportuna de CaCu. El programa se realiza con dos modalidades: dentro y fuera del consultorio. En el primer caso, la toma de la citología se hace en el consultorio y el resultado se entrega allí mismo. En el segundo caso, la toma se efectúa en la casa de alguna de las parteras que colaboran con CIDHAL, o en alguna clínica de salud de la SSA, con la que existe algún acuerdo de cooperación (Secretaria de Salud, 2002).

Puesto que las instituciones públicas han enfrentado serios problemas en su intento por disminuir la mortalidad por CaCu, y dado que existen ONGs que

también están participando en esta lucha, puede ser útil evaluar la posibilidad de que este tipo de organizaciones ofrezcan servicios de esta naturaleza más amplios. El objetivo de este estudio, de hecho, fue comparar los costos y la calidad de la prueba de detección oportuna de CaCu entre una clínica de primer nivel de atención, de la SSA de Cuernavaca, Morelos, y CIDHAL, para determinar qué proveedor cuenta con un programa más eficiente y de mayor calidad. Cerca de 55 millones de pruebas de Papanicolaou se realizan cada año en Estados Unidos. De estas, aproximadamente 3,5 millones (6%) son anormales y requieren seguimiento médico (Secretaría de Salud, 2002).

Como antes mencionamos, la prevención del cáncer cervicouterino en México no ha sido exitosa a pesar del PNDOC. Para que el PNDOC pueda cumplir con su objetivo (disminuir la morbi-mortalidad) del CaCu, se requiere que todos los siguientes factores se cumplan:

1. Conocimiento y aceptación del programa por las mujeres. Esto implica que las mujeres acudan de una manera regular a realizarse la prueba y no esperen a tener sintomatología, ya que en esos casos, el objetivo del programa que es prevención se ha perdido.
2. Toma de muestra adecuada. Este factor es de gran importancia, por lo que se hace necesario que el personal encargado de realizar las pruebas esté capacitado adecuadamente para que la muestra contenga la cantidad y calidad de células suficientes para poder ser valorada, de no ser así los resultados de la prueba no son confiables. En un estudio realizado por el Dr. Lazcano Ponce, se constató que la calidad de las muestras es un punto débil en el programa. En 1994 realizó un estudio con muestras del Hospital General de México, revisó 6011 laminillas reportadas como negativas y encontró que el 64% carecían de células endocervicales o de metaplasias, lo que las hacía inadecuadas para un buen diagnóstico (Flores *et al.*, 2003; Lazcano-Ponce *et al.*, 1997a).
3. Fijación y tinción de calidad, para evitar la aparición de artefactos que pudieran interferir con las lecturas.

4. Interpretación adecuada de las laminillas por personal que esté en constante capacitación y que siga un control de calidad.

En estudios realizados en nuestro país, se ha determinado que el rango de falsos negativos en los diferentes centros de referencia se encuentra entre 1 y 54%.

A nivel mundial se ha podido determinar, que dos terceras partes de los falsos negativos son resultados de errores en la calidad de las muestras y la otra tercera parte es resultado de errores en la interpretación. Esto ha llevado al desarrollo de nuevas técnicas cuyo objeto es mejorar la calidad de la muestra y disminuir los errores de interpretación con el fin de reducir los falsos negativos (Lazcano-Ponce *et al.*, 1996a; Lazcano-Ponce *et al.*, 1997b; Lazcano-Ponce *et al.*, 1999).

1.2.1.2. Colposcopia

La colposcopia es el estudio del cérvix a través de un microscopio, para observar detalles del epitelio y vasos sanguíneos. Antes de iniciar el estudio, es necesaria la aplicación de ácido acético al 3 ó 5% para ayudar a discriminar el epitelio normal del anormal. El ácido acético es aplicado directamente en el cérvix con torundas de algodón. En los epitelios dañados hay un aumento de la permeabilidad de la membrana celular, lo que permite que el ácido penetre y cause aglutinación de proteínas, fenómeno responsable del color blanco que toma el epitelio enfermo. Inicialmente el cérvix debe ser observado a través de un lente de bajo poder para identificar el color en su conjunto y de encontrar zonas con coloración anormal, reconocerlas y situarlas topográficamente. Los cambios en el color de epitelio se clasifican en leucoplasias y epitelio aceto blanco, con varios grados de intensidad, dependiendo de la gravedad de la lesión.

Posteriormente se debe progresar hacia un mayor aumento para examinar el patrón vascular; cuyo estudio es fundamental en esta prueba. El uso del filtro verde es de gran ayuda para la visualización de la angioarquitectura, ya que los vasos sanguíneos se ven negros y son fácilmente reconocidos contra el

fondo rosado del epitelio. Cambios en los vasos sanguíneos dan como resultado imágenes de puntilleo, mosaico y vasos anormales.

La valoración colposcópica permite identificar cualquier lesión del cérvix y emitir un diagnóstico con cierto grado de certeza. Existen algunos criterios que permiten establecer si la colposcopia ha sido satisfactoria: la visualización total de la zona de transición y la identificación de los límites de la lesión.

Si ambas premisas se cumplen se puede decir que la prueba ha sido satisfactoria. Variaciones y gradaciones de los cambios de coloración de epitelio y del patrón vascular previamente mencionados pueden ser agrupadas en índices colposcópicos que son guías para el diagnóstico.

En el cáncer microinvasor la lesión presenta un borde elevado y superficie irregular; los vasos sanguíneos tienen alteraciones en la forma, tamaño, calibre, dirección y arreglo. Todas las características descritas previamente se acentúan al progresar la lesión.

La colposcopia es considerada una técnica más sensible, menos específica y de mayor costo que la citología para la detección de enfermedad cervical preinvasiva e invasiva. Su utilización puede reducir significativamente los porcentajes de falsos negativos de la citología. Diversos estudios han reportado una sensibilidad para las lesiones premalignas entre el 80 y 90% y una especificidad de 50%; sin embargo, estos valores se incrementan considerablemente (por arriba del 90%) en cáncer invasor. Una de las mayores desventajas es su baja especificidad, lo que provoca la presencia de falsos positivos, ya que algunas de las lesiones blancas presentes durante el examen colposcópico, son indicativas de cervicitis crónicas, que pueden ser confundidas con lesiones producidas por PVH o neoplasia intraepitelial cervical.

Como todo método, la colposcopia tiene limitaciones; una de ellas es la edad de las pacientes, ya que en las mujeres posmenopáusicas la unión escamo columnar tiende a introducirse en el canal endocervical, haciendo difícil su

valoración, ocasionando un 6% de falsos negativos y hasta 18% de colposcopías insatisfactorias. La colposcopia no es un método de diagnóstico definitivo; es una importante herramienta en el estudio de mujeres con resultados de citología anormal, ya que por medio de ella se verifica la presencia de una lesión, se determina su topografía, extensión y severidad, y permite tomar una biopsia dirigida. Sin embargo, el diagnóstico final y requisito indispensable para aplicar un proceso terapéutico es el histopatológico.

1.2.1.3. Histopatología

El estudio histopatológico de una biopsia de la lesión es el método diagnóstico de certeza. Las lesiones premalignas más leves son las NIC I, que consisten en la presencia de células anormales en la tercera parte inferior del epitelio, conservando las otras dos terceras partes su arquitectura normal. El siguiente cambio en el espectro de la enfermedad, consiste en la aparición de células anormales en dos terceras partes del epitelio, presentando diferenciación persistente (pero anormal) hacia las capas de células espinosas y queratinizadas. Estas lesiones entran dentro de los límites de la NIC II. A medida que la enfermedad avanza, hay una pérdida progresiva de la diferenciación que afecta a más y más capas del epitelio, hasta que éste queda sustituido totalmente por células anormales, que no muestran ninguna diferenciación en su superficie. Esta lesión pertenece a las NIC III o el llamado cáncer in situ.

Cuando las células neoplásicas del epitelio cervical logran invadir el estroma hasta la profundidad máxima de 3 mm bajo la base del epitelio y no hay datos de invasión del espacio vascular linfático se le llama cáncer cervicouterino microinvasor. Cuando la invasión excede de 3 mm o hay invasión del espacio linfático vascular, la lesión se considera como cáncer cervicouterino francamente invasor.

1.2.1.4. Detección de ADN de Papilomavirus humanos (PVH)

Actualmente existe evidencia de que la infección por ciertos genotipos de PVH es una causa necesaria para el desarrollo del CaCu, por lo que el diagnóstico de estos virus está siendo valorado como una posible herramienta más en la prevención de esta enfermedad (Flores *et al.*, 2002). En las dos últimas décadas, el desarrollo de la biología molecular ha sido explosivo, implementándose técnicas de gran utilidad para la investigación y el diagnóstico clínico. En el caso específico de los PVH, solamente existe una prueba avalada por la Food and Drug Administration de E.U.A. (FDA) para uso clínico: la captura de híbridos (Flores *et al.*, 2002; Lazcano-Ponce y Allen-Leigh, 2009).

El fundamento de esta prueba es la formación de híbridos de ARN-ADN, que se cuantifican por medio de quimioluminiscencia. Se toman células del endo y ecto cérvix con un cepillo y se depositan en un medio de transporte especial que conserva la muestra a temperatura ambiente, al mismo tiempo que lisa las células (Flores *et al.*, 2002).

El diagnóstico se realiza mezclando la muestra biológica con dos soluciones que contienen ARN de PVH. Si la muestra tiene ADN de PVH, se formará un híbrido ARN-ADN, complejo que es capturado en la superficie de una placa que contiene anticuerpos contra esta molécula híbrida. Posteriormente se añade un segundo anticuerpo conjugado con fosfatasa alcalina dirigido al complejo ARN-ADN. Para poner de manifiesto el complejo, se añade un substrato quimiolumincente de la fosfatasa alcalina (dioxetane) (Flores *et al.*, 2002).

La reacción química entre la fosfatasa alcalina y el dioxetane produce luz, la cual es medida como unidades relativas de luz en un luminómetro, cuya intensidad es proporcional a la cantidad de ADN de PVH que hay en la muestra. Esta técnica se realiza por medio de un estuche comercial que

contiene dos mezclas de ARN. Una de ellas que detecta de una manera genérica genotipos de bajo riesgo y otra de genotipos de alto riesgo; no proporciona información sobre el genotipo específico presente en la muestra. Actualmente, la captura de híbridos es considerada la prueba ideal para la detección de PVH en muestras clínicas. Las ventajas de esta prueba son: rapidez, alta sensibilidad, excelente valor predictivo negativo, la posibilidad de poder analizar muchas muestras simultáneamente, se requiere poco personal, la lectura es computarizada (por lo tanto no es subjetiva), es reproducible y no tiene diferencias inter-laboratorios. Su desventaja sería la inespecificidad en cuanto al tipo de lesión y de PVH, ya que una prueba positiva no indica el genotipo específico de PVH ni el tipo de lesión (Flores *et al.*, 2002). La principal aplicación de esta prueba, es en mujeres con resultados de ASCUS o LEIBG. La determinación de PVH por medio de captura de híbridos, podría evitar procedimientos terapéuticos innecesarios en las mujeres que tienen lesiones asociadas a virus de bajo riesgo. Mucho se ha escrito sobre el valor que pudiera tener el añadir pruebas moleculares de identificación de PVH de alto riesgo, a la citología, como método de tamizaje. En aquellos países en los cuales existe un programa de detección oportuna de cáncer (DOC) efectivo, con un buen control de calidad, bien organizado y con cobertura amplia, el añadir pruebas de PVH a la toma de citología, debe basarse en el costo-beneficio y en el aumento del valor predictivo al programa ya existente. En contraste, cuando nos encontramos en un país donde no existen programas efectivos de DOC, o éste es de baja calidad y/o de poca cobertura, mejorar la calidad del programa es una prioridad (Flores *et al.*, 2002).

Existen casos muy especiales que valdría la pena considerar de una manera aparte. En los últimos años se han realizado estudios para validar la detección de PVH de muestras de vagina tomadas por las pacientes (auto-tomas) como una posible opción de detección primaria en aquellas mujeres que no acuden a tomas de citología. Los resultados de las investigaciones han indicado que la identificación de PVH de alto riesgo, de las muestras

tomadas de vagina, tiene la misma sensibilidad que la citología para la detección de lesiones cervicales de alto riesgo en mujeres mayores de 35 años. Los resultados de los estudios anteriores abren la posibilidad de realizar detección oportuna en circunstancias especiales, en las cuales las mujeres por la vergüenza o incomodidad que presenta la toma de la muestra, especialmente en mujeres ancianas, por inaccesibilidad geográfica al servicio de salud o simplemente por cuestiones culturales no acuden al programa. En estos casos la auto-toma de células vaginales para determinación de PVH de alto riesgo podría ser una opción (Flores *et al.*, 2002; Lazcano-Ponce y Allen-Leigh, 2009).

1.3. Programa de Detección oportuna del cáncer cervical (PDOC) en México

En México se estableció un Programa Nacional de Detección Oportuna de Cáncer Cervical (DOC) en 1974. A pesar de esto, durante el período de 1980-2000 el número de muertes por cáncer cervical oficialmente reportadas por esta enfermedad fue cercano a 85,000. La baja efectividad del programa de DOC en México se atribuye a factores asociados con deficiente calidad y baja cobertura. Además, la calidad de la prueba diagnóstica de citología cervical es deficiente, se estima que en algunos centros de lectura de citología cervical (PAP), los índices de falsos negativos alcanzan cifras hasta de 50%. Otra razón es que las mujeres acuden tardíamente al realizarse un diagnóstico oportuno para detectar la enfermedad (en más de 55% de los casos de CC, la detección se hace por síntomas ginecológicos). Adicionalmente, la cobertura es muy baja, predominantemente en áreas rurales.

Se ha reportado, con información derivada de los trabajos de investigación sobre cáncer cervical de un grupo multidisciplinario del Centro de Investigaciones en Salud Poblacional, y se ha propuesto una reorganización del Programa de Detección Oportuna de Cáncer en México para mejorar su

eficiencia y efectividad. En la reorganización del programa se propone que para lograr que la detección oportuna de cáncer cervical en México y que sea efectiva, se necesita que exista una infraestructura de prevención disponible, que sea accesible y proporcione atención de calidad, en función de utilizar los métodos más deseables y factibles en el programa de detección (Lazcano-Ponce *et al.*, 1999).

La iniciativa propuesta tiene como componentes principales:

Políticas globales del programa de DOC.

- 1) Una modificación de la norma técnica para aumentar la periodicidad del Papanicolaou de uno a tres años, en mujeres con dos pruebas de Papanicolaou previas negativas.
- 2) Una regionalización del programa, con áreas de influencia no mayores de 250,000 mujeres en riesgo.
- 3) Inclusión del Papanicolaou en el paquete universal de servicios de salud en México.
- 4) Cobertura universal y gratuita.

Vigilancia epidemiológica:

5) Un sistema de vigilancia epidemiológica del programa, que es concebido como el conjunto de acciones sistematizadas y continuas tendientes a prevenir y/o resolver oportunamente problemas o situaciones que impidan el mayor beneficio o que incrementen los riesgos a los pacientes a través de cinco elementos fundamentales: evaluación, monitoreo, diseño, desarrollo y cambio organizacional. Se hace explícito que no sólo es necesario evaluar, sino también cambiar a la organización para prevenir o corregir oportunamente los problemas, así como la necesidad de un flujo de información de cada uno de los componentes del programa.

En servicios de salud:

- 6) Reorganización del programa de DOC.
- 7) Mecanismos de control de calidad en la obtención del espécimen que

incluye mecanismos de acreditación y registro de los centros de obtención de Papanicolaou.

8) Regulación institucional y gubernamental de la práctica de la citotecnología, para garantizar precisión diagnóstica, que incluye creación de escuelas de citotecnología en unidades de patología de hospitales generales, homogeneización de nomenclatura diagnóstica, así como mecanismos de acreditación y registro de centros de lectura de citotecnología, mediante certificación periódica de citotecnólogos y control de calidad interna y externa.

9) Regulación gubernamental de la práctica de la colposcopia y, mediante criterios y estándares internacionales, implementación de calidad en tratamiento.

En relación con las mujeres en riesgo:

10) Incrementar la cobertura en mujeres mayores de 35 años.

11) Implementar una difusión selectiva del Programa de DOC en cuatro escenarios: rurales, urbanos, conurbados y zonas fronterizas.

La difusión se ajustará a las especificidades de cuatro grupos poblacionales:

a) Mujeres de alto riesgo con vida sexual activa, entre 35-65 años, que viven en condiciones de pobreza, con bajos niveles de escolaridad.

b) Mujeres con vida sexual activa menores de 34 años.

c) Adolescentes que aún no tienen vida sexual activa.

d) Parejas de las mujeres de los tres grupos anteriores.

En relación con prioridades de investigación:

12) Se proponen líneas de investigación con las siguientes unidades de observación: mujeres en riesgo, servicios de salud y proveedores de atención médica, en los tres niveles de prevención. Con el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, priorizar el desarrollo tecnológico de opciones de inspección visual y diagnóstico de neoplasia cervical con

técnicas de biología molecular, así como la evaluación de la accesibilidad y calidad del programa de DOC en forma continua (Lazcano-Ponce y Allen-Leigh, 2009; Lazcano-Ponce *et al.*, 1999).

Como hemos visto, la falla en la detección oportuna del cáncer cervicouterino en países en vías de desarrollo se debe en gran medida a la falla de los programas de detección oportuna.

III. JUSTIFICACIÓN

El cáncer cervical es una de las principales causas de mortalidad en la mujer en Latinoamérica y el Caribe, ya que causa 33,000 muertes al año. Se estima que, de continuar esta tendencia, el número de muertes por cáncer cervicouterino se podría duplicar para el año 2030. De hecho, México es el país que tiene la mayor tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino (15,9 por 100.000 mujeres). Afecta a poblaciones vulnerables, como mujeres pobres e indígenas y a mujeres sin educación para la salud de primer nivel, siendo esta el objetivo de estudio del médico familiar, promover la salud en el primer nivel de atención, para así prevenir muertes en mujeres por cáncer cervicouterino. El virus del papiloma humano (VPH), es la causa de virtualmente 100% de los cánceres cervicales. Aunque recientemente existe una vacuna contra el VPH, ésta no reemplaza los programas de tamizaje, diagnóstico, prevención y tratamiento. Nuestro país ha implementado el Programa de Detección Oportuna de Cáncer Cervical (PDOC), para el combate al cáncer cervicouterino sin embargo, el hecho de que nuestro país sea el primero en número de casos de cáncer cervicouterino nos alerta de que podría ser una falla en la toma de la muestra de citología o Papanicolaou, manejo, almacenamiento o transporte, procesamiento o bien interpretación. El PDOC tiene como principal objetivo aplicar el examen de Papanicolaou a aquella mujer que lo requiera, por lo tanto se justifica este trabajo de investigación, en el sentido de que es necesario conocer la incidencia de cáncer cervicouterino en mujeres con una citología o Papanicolaou normal o negativo y con colposcopia positiva, con el objetivo de conocer si se realiza de manera adecuada. Es muy importante para el médico familiar participar en la prevención del cáncer cervicouterino, y un diagnóstico correcto favorecería el éxito y se reducirían muertes en mujeres.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cérvico uterino (CaCu) constituye un problema de salud pública en el ámbito mundial, ya que es la segunda neoplasia que más muertes ocasiona entre la población femenina. En el mundo, se estiman 500,000 casos anuales, de los cuales el 80% de ellos corresponden a países en vías de desarrollo. En nuestro país, en el año de 1998, se notificó una tasa de mortalidad por este tipo de neoplasia de 20,1 por cada 100 mil mujeres mayores de 25 años, lo que representó 4,522 defunciones. Como antes hemos mencionado, México ocupa el primer lugar de muertes por cáncer cervicouterino a nivel mundial.

El desarrollo de la citología exfoliativa, también conocida como la prueba de Papanicolaou (Pap), es utilizada para el diagnóstico oportuno de lesiones precursoras. El uso de este diagnóstico ha tenido un avance significativo en la prevención de CaCu en mujeres con vida sexual, por ello en países en vías de desarrollo se pueden prevenir numerosas muertes al usar esta prueba diagnóstica. Por el contrario la prevención, gracias al diagnóstico oportuno, no se ha observado en países en vías de desarrollo, tal es el caso de México, y a pesar de programas implementados la tasa de mortalidad por CaCu durante los últimos 25 años no ha disminuido, debido a la baja cobertura y bajos estándares de calidad. En nuestras mujeres se realiza la prueba de Papanicolaou de manera rutinaria, sin embargo desconocemos si se realiza correctamente, ya que la incidencia de muertes por cáncer continua a la alza. La colposcopia es otro método en la prevención del cáncer cervicouterino, con mejores resultados, sin embargo no se ofrece de manera gratuita, por lo tanto, es importante el conocer si la citología es realizada correctamente, por lo tanto, nuestra pregunta de investigación es: ¿Cuál es la incidencia de cáncer cervicouterino detectado por colposcopia en pacientes con citología negativa?

V. OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de Cáncer Cervicouterino en pacientes con citología negativa y colposcopia positiva.

VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar la prevalencia del Cáncer Cervicouterino y la incidencia de mujeres erróneamente diagnosticadas.
2. Comparar la efectividad de la prueba de Papanicolaou usando como estándar de referencia la colposcopia.
3. Determinar los rangos de edad y diagnósticos en las mujeres estudiadas.

VII. HIPÓTESIS

El número de resultados positivos obtenidos mediante citología (Prueba de Papanicolaou) correctamente realizada es muy similar a los resultados positivos obtenidos por colposcopia, para el diagnóstico de cáncer cervicouterino.

VIII. MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: Retrospectivo, comparativo, observacional y transversal.

Se realizó el presente trabajo de investigación en mujeres de la ciudad de Culiacán, que se realizaron las pruebas de citología y colposcopia durante los años de 2005 al 2010.

Criterios de inclusión: Se estudiaron a las pacientes con Papanicolaou y que al tiempo se realizó colposcopia. Se tomaron en cuenta resultados positivos a cáncer en cualquier estadio y/o a VPH, sin importar edad en años de la paciente solo que tenga vida sexual activa que se hayan realizado la citología y la colposcopia dentro de los años 2005 y 2010.

Criterios de exclusión: Expedientes que no tengan citología previa a la colposcopia, expedientes incompletos y que no estén dentro del periodo de estudio (2005-2010).

Análisis estadístico: Se calculó frecuencia y porcentaje de las variables nominales, se calculó media de tendencia, control y dispersión para variables numéricas. Y se determinó la incidencia de CaCu en mujeres sin especificar estadios. Se realizó determinación de especificidad y sensibilidad usando una tabla de 2 X 2 (Tabla Básica de Contingencia).

IX. RESULTADOS

9.1 prevalencia de la Enfermedad e incidencia de mujeres con resultado positivo por colposcopia y negativo con citología.

Durante el periodo de estudio se analizaron 2220 expedientes (100%), 379 (20.50%) no cumplieron con los criterios de inclusión. De los expedientes tomados en cuenta en total fueron 1841 (100%) casos, fueron 1342 (72.80%) las mujeres que resultaron negativas a CaCu tanto por colposcopia como por citología. Por otro lado, se observó que 137 (7.40%) de los casos resultaron positivos a colposcopia y a citología (Tabla 1), es decir, se les entregó un diagnóstico correcto por ambas pruebas.

Colpo Neg- Pap Neg	Colpo Pos - Pap Pos	Pap Neg- Colpo Pos	Pap Pos- Colpo Neg	Exclusiones	Biopsia Pos - Colpo Neg	Total
1342	137	120	239	379	3	2220
72.80%	7.40%	6.50%	12.90%	20.50%	0.16%	100%

Tabla 1. Datos en total de casos y porcentajes de las pacientes estudiadas.

Cuando se analizaron los casos positivos a colposcopia con un resultado negativo por citología se encontraron 120 (6.50%) casos con este comportamiento (Tabla 1). Entonces, la incidencia de casos positivos a colposcopia, con un diagnóstico de CaCu negativo por la prueba de Papanicolaou o citología fue del 6.50%.

Por otro lado, se encontraron 3 casos positivos a biopsia y negativos a colposcopia. Si tomamos en cuenta el diagnóstico de colposcopia como estándar de oro, 239 (12.90%) mujeres fueron erróneamente diagnosticadas por citología, esto es estadísticamente significativo. Por otro lado, cuando se tomó en cuenta el diagnóstico de Biopsia como estándar de otro se encontró que 3 (0.18%) mujeres fueron erróneamente diagnosticadas por colposcopia (Tabla 1).

9.2. Efectividad de la prueba de citología o Papanicolaou tomando como criterio de referencia la prueba de colposcopia

Volviendo a las pruebas de colposcopia y citología, se tomó como patrón de referencia a la prueba de colposcopia y cuando se utilizó una tabla de 2 X 2, se obtuvo que la prevalencia de la enfermedad fue del 13.98% de mujeres que presentaron CaCu, y que el 19.95 de las mujeres fueron erróneamente diagnosticadas. Además, se obtuvo que la prueba de Papanicolaou o citología presenta una sensibilidad del 53.31% y una especificidad del 84.88%, con valores predictivos positivo de 36.44% y negativo de 91.79% y cocientes de probabilidades positivo del 3.57 y 0.55, respectivamente (Tabla 2).

		Verdadero diagnóstico o criterio de referencia		Total
		Positivo	Negativo	
Resultado de la prueba diagnóstica	Positivo	137	239	376
	Negativo	120	1342	1462
	Total	257	1581	1838

		95 % I.C.	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia de la enfermedad	13.98%	12.45%	15.67%
Pacientes correctamente diagnosticados	80.47%	78.56%	82.24%
Sensibilidad	53.31%	47.01%	59.50%
Especificidad	84.88%	83.00%	86.59%
Valor predictivo positivo	36.44%	31.60%	41.55%
Valor predictivo negativo	91.79%	90.24%	93.12%
Cociente de probabilidades positivo	3.53	2.99	4.15
Cociente de probabilidades negativo	0.55	0.48	0.63

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de la prueba de Papanicolaou utilizando como prueba de referencia la Colposcopia.

9.3. Comparación de los diagnósticos por citología y colposcopia por rangos de edad.

Por otro lado, al analizarse por grupos de edad las alteraciones inflamatorias en las mujeres analizadas se encontró que un mayor número de mujeres diagnosticadas en el rango de edad de 25-44 años, y la prueba de colposcopia identificó a más mujeres con esta alteración (Tabla 3).

DIAGNOSTICOS	15-24 Años	25-44 Años	45-64 Años	65 y Mas
CITOLOGIA	3	54	16	0
COLPOSCOPIA	26	359	130	19

Citología

DIAGNOSTICOS	15-24 Años	25-44 Años	45-64 Años	65 y Mas
VPH/CITOLOGIA	17	64	20	0
VPH/COLPOSC.	33	124	20	1

Colposcopia

Tabla 3. Casos de mujeres en grupos de edad diagnosticadas con alteraciones inflamatorias por citología y colposcopia.

Cuando se clasificó el diagnóstico por lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado, la prueba de Papanicolaou o citología ligeramente detectó un mayor número de mujeres con estas lesiones, y por ambas pruebas el rango de edad más afectado fue el de 25 a 44 años (Tabla 5).

DIAGNOSTICOS	15-24 Años	25-44 Años	45-64 Años	65 y Mas
LEIBG	5	34	14	2
LEIAG	0	2	3	2

Citología

DIAGNOSTICOS	15-24 Años	25-44 Años	45-64 Años	65 y Mas
LEIBG	2	10	1	0
LEIAG	0	1	1	1

Colposcopia

Tabla 5. Diagnóstico por edades de mujeres con Lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado por citología y colposcopia.

En cuanto a displasias, la prueba de citología arrojó un mayor número comparado con la prueba de colposcopia, siendo nuevamente las mujeres en el rango de 25-44 años el más afectado (Tabla 6).

DIAGNOSTICOS	15-24 Años	25-44 Años	45-64 Años	65 y Mas
DISP. LEVE	10	39	20	2
DISP. MOD.	0	5	3	1
DISP. GRAVE	0	2	0	1

Citología

DIAGNOSTICOS	15-24 Años	25-44 Años	45-64 Años	65 y Mas
DISP. LEVE	1	0	0	0
DISP. MOD.	0	0	0	0
DISP. GRAVE	0	0	0	0

Colposcopia

Tabla 6. Diagnóstico por edades de mujeres con Lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado por citología y colposcopia.

Las mujeres analizadas presentaron diversas patologías, se puede observar en la tabla 7 que se reportaron más lesiones y hallazgos en los resultados de la prueba de Papanicolaou en comparación con la colposcopia (Tabla 7), nuevamente el rango de edad con mayor número de observaciones fue la edad de 25-44 años.

DIAGNOSTICOS	15-24 Años	25-44 Años	45-64 Años	65 y Mas
ATROFIA	0	0	0	0
ASCUS	0	12	9	3
ULCERAS	2	18	2	0
QUISTE	0	2	1	0
LESION ESCAMO	0	0	0	0
CI	0	1	1	0
EG	1	3	0	0
CONDILOMA	0	1	0	0
ANORMAL	0	6	2	2
HONGOS	0	2	0	0
BACTERIAS	2	18	2	0
HERPES	0	1	0	0
OTRAS	0	5	1	0

Citología

DIAGNOSTICOS	15-24 Años	25-44 Años	45-64 Años	65 y Mas
ATROFIA	0	0	4	0
ASCUS	0	0	0	0
ULCERAS	0	0	0	0
QUISTE	0	0	0	0
LESION ESCAMO	0	1	0	0
CI	0	5	1	0
EG	0	3	1	0
CONDILOMA	0	1	0	0
ANORMAL	0	3	2	2
HONGOS	0	0	0	0
BACTERIAS	0	1	0	0
HERPES	0	0	0	0
TUMOR	0	2	0	1
POLIPO	0	0	1	0
OTRAS	1	0	0	0

Colposcopia

Tabla número 7. Diagnósticos clasificados por patologías diversas, lesiones, microorganismos y tumores, detectados por la prueba de citología o Papanicolaou y por colposcopia.

En cuanto al diagnóstico de cáncer como tal (Ca in situ, Ca invasor y Neoplasia cervical), en la tabla número 6 podemos observar que este fue diagnosticado con mayor frecuencia cuando se realizó la prueba de colposcopia en comparación con la citología, y en este caso el mayor número de diagnósticos se reportó en el rango de edad de 45-64 años, luego siguiendo con el rango de 65 y más.

DIAGNOSTICOS	15-24 Años	25-44 Años	45-64 Años	65 y Mas
CA. INSITU	0	2	3	1
CA. INVASOR	0	1	3	0
NEOP. SEV.	0	0	0	0

Citología

DIAGNOSTICOS	15-24 Años	25-44 Años	45-64 Años	65 y Mas
CA. INSITU	0	2	1	1
CA. INVASOR	0	4	7	3
NEOP. SEV.	0	1	0	1

Colposcopia

Tabla número 8. Diagnósticos de CaCu detectados por la prueba de citología o Papanicolaou y por colposcopia.

X. DISCUSION

El cáncer cervicouterino (CaCu) es un importante problema de salud. Es la segunda causa de muerte por neoplasia en mujeres a nivel mundial y la primera en países en vías de desarrollo. En México, el CaCu ha sido la neoplasia más común en las mujeres en las últimas décadas y es la principal causa de muerte por cáncer entre mujeres mayores de 35 años (Lazcano-Ponce *et al.*, 1996a; Novoa Vargas y Echegollen Guzman, 2001).

En este trabajo, en 1841 mujeres estudiadas nosotros encontramos una prevalencia de la enfermedad de 13.98% de mujeres con Cáncer cervicouterino, otros estudios realizados en nuestro país han mostrado que el porcentaje de cáncer cervicouterino en sus pacientes estudiadas ha sido de hasta el 22%, siendo mayor el número de mujeres afectadas en otros estudios, tal es el caso de trabajos realizados en el Distrito Federal y Colima (Escandon-Romero *et al.*, 1992). Según datos del Registro Nacional del Cáncer, esta neoplasia representa el 22% de los casos de cáncer en México. A nivel estatal, las estadísticas de cáncer cervicouterino son: 2362 casos, (34.09% de los casos de cáncer en el Estado). A nivel municipal, Datos dados por el Centro Estatal de Oncología, señalan que en el municipio de Culiacán existen 1,142 casos (Secretaría de Salud, 2002).

La lenta evolución de la enfermedad y la accesibilidad de células del cérvix para su estudio permite tener tiempo y herramientas para detectar y erradicar la enfermedad, si el diagnóstico se hace oportunamente hace que el CaCu sea una neoplasia 100% prevenible. La causa subyacente primaria del cáncer cervicouterino es la infección por una o más cepas oncógenas del virus del papiloma humano (VPH), un virus corriente que se transmite por vía sexual (García-Tamayo *et al.*, 2005). La mayoría de las infecciones nuevas por el VPH ceden espontáneamente; si la infección persiste, puede desarrollarse un tumor premaligno, y si éste no recibe tratamiento, puede

transformarse en cáncer. Habida cuenta de que las lesiones precursoras causadas por el VPH normalmente tardan entre 10 y 20 años en convertirse en un cáncer invasor, la mayor parte de los cánceres Cervicouterinos pueden prevenirse mediante la detección precoz y el tratamiento anticipado de las lesiones precancerosas (Bosze y Syrjanen, 2009; Garcia-Tamayo *et al.*, 2005). En investigaciones realizadas en poblaciones de mexicanas se ha encontrado que los factores de riesgo de cáncer cervical están relacionados con características tanto del virus como del huésped, e incluyen: múltiples compañeros sexuales, una pareja masculina con muchas compañeras sexuales presentes o pasados, edad temprana en la primera relación sexual; elevado número de partos; infección persistente con un VPH de alto riesgo (como VPH 16 o 18); infección por VHS tipo II y otras ITSs (como marcadores de promiscuidad sexual, inmunosupresión, subtipos de HLA (antígenos leucocitarios humanos), uso de contraceptivos orales y uso de nicotina (Aguirre Hernández *et al.*, 2007).

Como antes mencionamos, el obtener un diagnóstico correcto hace a esta neoplasia 100% prevenible. La citología cervicovaginal, la colposcopia, la histopatología y las pruebas moleculares para detectar ADN de papilomavirus humano son métodos utilizados en el diagnóstico de esta patología. Pueden considerarse pruebas complementarias entre sí, ya que forman parte del protocolo de estudio de las mujeres con lesiones cervicales y cada una tiene una indicación especial (Escobar *et al.*, 2004; Escobar *et al.*, 2006). En muchos países en vías de desarrollo se tiene un acceso limitado a servicios de salud y la detección del cáncer cervicouterino, no se practica de forma correcta o bien, se practica en unas pocas mujeres que lo necesitan. Por lo tanto, en dichas regiones, el cáncer cervicouterino es el cáncer más frecuente en la población femenina y la primera causa de fallecimiento por cáncer en las mujeres.

Respecto a esto, tristemente, en nuestros días, México es el país que tiene la mayor tasa de mortalidad por cáncer de cuello uterino (15,9 por 100.000

mujeres) y por el contrario Grecia, es la nación con la menor tasa (1,3 por 100.000 mujeres). En este país, así como en otros países del primer mundo, el extraordinario progreso que ha experimentado la reducción de la incidencia y la tasa de mortalidad por este cáncer se debe, fundamentalmente a la introducción del empleo rutinario del examen de Papanicolaou o citología, y las agresivas campañas de educación poblacional que algunas comunidades han desarrollado para adoptar este examen como un estudio clínico cotidiano en las mujeres después del inicio de su vida sexual. Por lo tanto, seguramente que la alta incidencia en cáncer cervicouterino presente en nuestro país, podría deberse a la falta de capacitación en médicos y enfermeras, ya que no existe un programa de capacitación continua y de una rigurosa supervisión al personal encargado de la toma de muestra (Lazcano-Ponce *et al.*, 1997a).

Es importante mencionar que en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se iniciaron, desde 1960, actividades de detección de esta neoplasia; sin embargo, la evaluación del impacto sobre su ocurrencia y letalidad ha sido objeto de innumerables tropiezos para sistematizar una vigilancia epidemiológica permanente (Lazcano-Ponce *et al.*, 1996a; Secretaría de Salud, 2002). Este trabajo así como otros realizados en poblaciones mexicanas, apoyan la evidencia de que la prevención gracias al diagnóstico oportuno, no se ha sido del todo exitosa. Este mismo fenómeno se ha observado en países en desarrollo, por ello, la incidencia de CaCu es mayor. Se han realizado enormes esfuerzos, por ejemplo, en nuestro país desde 1974 se implementó el Programa Nacional de Detección Oportuna de Cáncer (PNDOC), y a pesar de ello la tasa de mortalidad por CaCu durante los últimos 25 años no ha disminuido, porque aún hay una baja cobertura y bajos estándares de calidad (Lazcano-Ponce *et al.*, 1997b).

Resultados encontrados en la presente investigación nos mostraron que aproximadamente de 1841 expedientes analizados 1342 (78.2%) mujeres resultaron negativos tanto a colposcopia como a citología. Por otro lado, se

observó que 137 (7.40%) mujeres fueron positivas a colposcopia y a citología.

La incidencia de casos positivos a colposcopia con un resultado negativo por citología se encontraron en 120 (6.50%) mujeres (falso negativo), y 239 (12.90%) mujeres se consideraron positivas a citología cuando fueron negativas a colposcopia (Falso negativo).

La sensibilidad de la prueba de Papanicolaou o citología de acuerdo a la prevalencia de CaCu en nuestras mujeres y tomando como referencia o estándar a la colposcopia, nos dieron como datos que esta prueba de Papanicolaou posee una baja sensibilidad y una baja especificidad (del 47% y del 83%, respectivamente). Recordemos que se llama “Sensibilidad” a la proporción en la cual una prueba arroja un resultado anormal cuando es aplicada a personas con el daño, mientras que se conoce como “Especificidad” a la proporción en la cual una prueba arroja un resultado normal al ser aplicada sobre quienes no padecen el daño. Al ser muy sensible identificará a casi todos los individuos que posean el daño. Si en un individuo determinado se aplica una prueba muy sensible y su resultado sugiere que no hay daño (resultado negativo), éste puede descartarse con confianza, ya que si lo hubiera la prueba habría dado anormal. Pero si la prueba sugiere que el daño está presente, no podría asegurarse que el mismo existe ya que al ser muy sensible es posible que se torne anormal frente a personas sin daño (falsos positivos). Si es muy específica, identificará a casi todos los individuos que no posean el daño. Si en un individuo determinado se aplica una prueba muy específica y su resultado sugiere la existencia de daño (resultado positivo), éste puede asumirse con confianza (Gates y Warren, 1945; Murillo *et al.*, 2009). Si la prueba sugiere que no hay daño, no podría asegurarse que el mismo no exista ya que al ser muy específica hay notorias probabilidades de que personas con daño hayan arrojado resultado normal (falsos negativos) (Girianelli *et al.*, 2006; Pozzi *et al.*, 1995). En un trabajo realizado en mujeres mestizas de

Chihuahua se consideró la histología como patrón de referencia, la sensibilidad de la prueba de Papanicolaou fue baja (53.3%) mientras que la especificidad fue buena (87.5%), y la colposcopia dio resultados de sensibilidad de 55.5% y 94.5%, respectivamente. Comparado con nuestros resultados, la colposcopia en dicho trabajo fue baja, ya que en este trabajo solamente 3 mujeres negativos por colposcopia fueron positivos a histología, en un total de 123 mujeres analizadas. Otros estudios de sensibilidad y especificidad de la prueba de Papanicolaou realizados en México y América Latina muestran valores bajos, por lo que tiene que tomarse en cuenta una buena realización de la prueba, ya que la citología exfoliativa con tinción de Papanicolaou, también conocida como Pap, es la prueba más ampliamente utilizada para la detección oportuna de CaCu. A nivel mundial se ha podido determinar, que dos terceras partes de los falsos negativos son resultados de errores en la calidad de las muestras y la otra tercera parte es resultado de errores en la interpretación (Girianelli *et al.*, 2006; Jain *et al.*, 2001; Lazcano-Ponce *et al.*, 1997b).

Se ha reportado que la citología tiene una buena especificidad y sensibilidad, que no se ven reflejados en este estudio o en otros estudios realizados en poblaciones de nuestro país (Flisser *et al.*, 2002; Lazcano-Ponce *et al.*, 1997a). Hoy por hoy, la citología exfoliativa con tinción o prueba de Papanicolaou se sigue considerando la prueba idónea para el tamizaje de detección de CaCu. Claramente se ha establecido que el frotis de Papanicolaou no es un método diagnóstico definitivo por sí solo, pues su función principal es identificar a aquellas pacientes que requieren de procedimientos diagnósticos adicionales. Aun así, a nivel mundial ha marcado el éxito en la reducción del número de muertes por esta neoplasia en mujeres de países desarrollados (Girianelli *et al.*, 2006; Lazcano-Ponce *et al.*, 1997b).

En nuestro estudio, la colposcopia fue tomada como estándar de oro o patrón de referencia, es decir, se consideró que los casos positivos a

colposcopia eran realmente positivos y los negativos realmente eran negativos. La colposcopia es un procedimiento ginecológico que se realiza normalmente para evaluar a la paciente con resultados anormales en la prueba de Papanicolaou. El colposcopio es una especie de telescopio de enfoque próximo que permite al médico ver con detalle regiones anormales del cuello uterino, a través de la vagina, por lo que es posible extraer una biopsia del área anormal y enviarlo al patólogo. Resultados secundarios a los objetivos de este trabajo nos muestran que cuando se tomó en cuenta el diagnóstico de Biopsia como estándar de oro se encontró que 3 (0.18%) mujeres fueron erróneamente diagnosticadas por colposcopia. Eso nos dice que es la colposcopia es la técnica mejor realizada en nuestro medio, y que tiene una buena especificidad y sensibilidad (Mendoza García *et al.*, 2008).

En cuanto a la validez de la colposcopia, ésta prueba es considerada una técnica más sensible, menos específica y de mayor costo que la citología para la detección de enfermedad cervical preinvasiva e invasiva. Su utilización puede reducir significativamente los porcentajes de falsos negativos de la citología. Diversos estudios han reportado una sensibilidad para las lesiones premalignas entre el 80 y 90% y una especificidad de 50%; sin embargo, estos valores se incrementan considerablemente (por arriba del 90%) en cáncer invasor (Mendoza García *et al.*, 2008).

En nuestros datos, efectivamente la colposcopia diagnosticó más pacientes con cáncer invasor comparado con la citología, y el rango de edad en las mujeres afectadas fue el de 45 a 64 años. Esto concuerda con otros resultados de investigaciones realizadas en mujeres de America Latina y otras partes del mundo. Como todo método, la colposcopia tiene limitaciones; una de ellas es la edad de las pacientes, ya que en las mujeres posmenopáusicas la unión escamocolumnar tiende a introducirse en el canal endocervical, haciendo difícil su valoración, ocasionando un 6% de falsos negativos y hasta 18% de colposcopías insatisfactorias (Giranielli *et al.*, 2006).

Cuando se analizaron los diagnósticos y clasificaciones, se encontró una discrepancia cuando se compararon los resultados por citología y colposcopia.

La colposcopia no es un método de diagnóstico definitivo; es una importante herramienta en el estudio de mujeres con resultados de citología anormal, ya que por medio de ella se verifica la presencia de una lesión, se determina su topografía, extensión y severidad, y permite tomar una biopsia dirigida (Escobar *et al.*, 2006). Sin embargo, el diagnóstico final y requisito indispensable para aplicar un proceso terapéutico es el histopatológico.

Los Programas de Detección Oportuna de Cáncer Cervical (PDOC) han mostrado ser efectivos en la gran mayoría de los países desarrollados. Una amplia cobertura y elevados estándares de calidad en los programas de detección, son factores importantes para que el cáncer haya disminuido significativamente (90%) en los países Nórdicos, Canadá y EUA, por lo que nuestro país debe de tomar en cuenta estos hechos, ya que somos el país con el mayor número de casos de cáncer cervicouterino en nuestras mujeres y con la mayor tasa de letalidad (Biografías Médicas, 2012; Murillo *et al.*, 2009).

Finalmente, consideramos que si bien es cierto que existe vacuna contra el VPH, tardará algunos años que se vea el efecto protector de ella en nuestras mujeres, por lo tanto sigue siendo importante detectar oportunamente el CaCu en las mujeres de nuestro país, porque así evitaríamos muertes en mujeres de las edades ya especificadas mundialmente y así con eso también evitar muertes maternas. El identificar los errores en la toma de la muestra e interpretación durante la realización de la citología cervical o prueba de Papanicolaou y lograr evitarlos conllevaría a realizar correctamente el diagnóstico y con ello la detección oportuna del cáncer, evitando la enfermedad y muerte de mujeres de familias de nuestro país.

XI. CONCLUSIONES

Se concluye que un porcentaje significativo de mujeres fueron erróneamente diagnosticadas (19.98%), por lo tanto, podría haber error al momento de la toma, transporte y mantenimiento, procesamiento o interpretación de la muestra, por lo que debe de tomarse en cuenta un programa de educación médica continua para evitar en lo posible un mal manejo en una mujer debido a una prueba con un falso positivo o un falso negativo, y de esta manera contribuir en la prevención del mayor porcentaje posible de muertes por cáncer cervicouterino en mujeres de nuestra población. La prueba de Papanicolaou o citología muestra un margen de error que no debería de existir, pues al paso del tiempo un resultado de CaCu no diagnosticado adecuadamente se puede convertir en un NIC o un cáncer invasor y ocasionar mala calidad de vida de la mujer afectada, altos gastos por tratamiento y atención o la muerte de la mujer, lo cual afecta a las familias pues creían estar sanas y el impacto es mucho más grande al ver el resultado letal.

XII. BIBLIOGRAFÍA

Aguirre Hernández, R., Medina Carrillo, L., Montoya Fuentes, H., Sandoval López, G., Padilla Rosas, J. G., García Silva, V. & Jáuregui Martínez, A. (2007). Factores relacionados con el cáncer cervicouterino en el estado de Nayarit, México. *Ginecol Obstet Mex* **75**, 311-316.

Ambros, R. A. & Kurman, R. J. (1990). Current concepts in the relationship of human papillomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* **7**, 158-172.

Biografías Médicas, Epónimos Médicos (2012). Test de Papanicolaou. <http://www.historiadelamedicina.org/papanicolauhtm>.

Bosze, P. & Syrjanen, K. (2009). Tissue-based classification of HPV infections of the uterine cervix and vagina (mucosal HPV infections). *Eur J Gynaecol Oncol* **31**, 605-611.

Cuzick, J., Sasieni, P. & Singer, A. (1996). Risk factors for invasive cervix cancer in young women. *Eur J Cancer* **32A**, 836-841.

de Sanjose, S., Valls, I., Paz Canadas, M., Lloveras, B., Quintana, M. J., Shah, K. V. & Bosch, F. X. (2000). [Human papillomavirus and human immunodeficiency virus infections as risk factors for cervix cancer in women prisoners]. *Med Clin (Barc)* **115**, 81-84.

Donders, G. G., Bellen, G., Declerq, A., Berger, J., Van Den Bosch, T., Riphagen, I. & Verjans, M. (2009). Change in knowledge of women about cervix cancer, human papilloma virus (HPV) and HPV vaccination due to introduction of HPV vaccines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **145**, 93-95.

Escandon-Romero, C., Benitez-Martinez, M. G., Navarrete-Espinoza, J., Vazquez-Ramírez, J. L., Martínez Montañez, O. G. & Escobedo de la Peña, J. (1992). Epidemiología del Cáncer Cervicouterino en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Pública Méx* **34**, 607-614.

Escobar, P. F., Belinson, J. L., White, A., Shakhova, N. M., Feldchtein, F. I., Kareta, M. V. & Gladkova, N. D. (2004). Diagnostic efficacy of optical coherence tomography in the management of preinvasive and invasive cancer of uterine cervix and vulva. *Int J Gynecol Cancer* **14**, 470-474.

Escobar, P. F., Rojas-Espailat, L., Tisci, S. & other authors (2006). Optical coherence tomography as a diagnostic aid to visual inspection and colposcopy for preinvasive and invasive cancer of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* **16**, 1815-1822.

Fatiregun, A. A., Yisa, I. O. & Bamgboye, E. A. (2007). Risk factors for cancer of the cervix. *Niger Postgrad Med J* **14**, 46-49.

Flisser, A., Garcia-Malo, F., Canepa Mde, L. & other authors (2002). Implementation and evaluation of a national external quality control program for cervical cytology in Mexico. *Salud Publica Mex* **44**, 431-436.

Flores, Y., Shah, K., Lazcano, E., Hernandez, M., Bishai, D., Ferris, D. G., Lorincz, A., Hernandez, P. & Salmeron, J. (2002). Design and methods of the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in Mexico: The Morelos HPV Study. *Salud Publica Mex* **44**, 335-344.

Flores, Y., Bishai, D., Lazcano, E., Shah, K., Lorincz, A., Hernandez, M. & Salmeron, J. (2003). Improving cervical cancer screening in Mexico: results from the Morelos HPV Study. *Salud Publica Mex* **45 Suppl 3**, S388-398.

Garcia-Tamayo, J., Molina, J. & Blasco-Olaetxea, E. (2005). [Human papilloma virus and cervical cancer. An historical review on the development of research on cancer of the cervix uteri in Venezuela]. *Invest Clin* **51**, 193-208.

Gates, O. & Warren, S. (1945). The Vaginal Smear in Diagnosis of Carcinoma of the Uterus. *Am J Pathol* **21**, 567-601.

Girianelli, V. R., Thuler, L. C., Szklo, M. & other authors (2006). Comparison of human papillomavirus DNA tests, liquid-based cytology and conventional cytology for the early detection of cervix uteri cancer. *Eur J Cancer Prev* **15**, 504-510.

Ilijas, M. (1992). Proposal of a modified (FIGO 1985) classification of stages I and II cancer of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* **47**, 210-215.

Jain, S., Tseng, C. J., Horng, S. G., Soong, Y. K. & Pao, C. C. (2001). Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* **82**, 177-180.

Jeronimo, J., Massad, L. S. & Schiffman, M. (2007). Visual appearance of the uterine cervix: correlation with human papillomavirus detection and type. *Am J Obstet Gynecol* **197**, 47 e41-48.

Kerpsack, J. T., Finan, M. A. & Kline, R. C. (1998). Correlation between endometrial cells on Papanicolaou smear and endometrial carcinoma. *South Med J* **91**, 749-752.

Lacruz Pelea, C. & Fariña González, J. (2003). Citología ginecológica: de Papanicolaou a Bethesda. *Editorial Complutense* ISBN: 84-7491-717-4.

Lazcano-Ponce, E., Rascón-Pacheco, R., Lozano-Ascencio, R. & Velasco-Mondragón, H. E. (1996a). Mortality from carcinoma of the uterine cervix in Mexico : Impact of screening 1980-1990. *Acta Cytol* **40**, 506-512.

Lazcano-Ponce, E. & Allen-Leigh, B. (2009). Innovation in cervical cancer prevention and control in Mexico. *Arch Med Res* **40**, 486-492.

Lazcano-Ponce, E. C., Rascon-Pacheco, R. A., Lozano-Ascencio, R. & Velasco-Mondragon, H. E. (1996b). Mortality from cervical carcinoma in Mexico: impact of screening, 1980-1990. *Acta Cytol* **40**, 506-512.

Lazcano-Ponce, E. C., Alonso de Ruiz, P., Martinez-Arias, C. & Murguia-Riechers, L. (1997a). Reproducibility study of cervical cytopathology in Mexico: a need for regulation and professional accreditation. *Diagn Cytopathol* **17**, 20-24.

Lazcano-Ponce, E. C., Najera-Aguilar, P., Buiatti, E., Alonso-de-Ruiz, P., Kuri, P., Cantoral, L. & Hernandez-Avila, M. (1997b). The cervical cancer screening program in Mexico: problems with access and coverage. *Cancer Causes Control* **8**, 698-704.

Lazcano-Ponce, E. C., Moss, S., Alonso de Ruiz, P., Salmeron Castro, J. & Hernandez Avila, M. (1999). Cervical cancer screening in developing countries: why is it ineffective? The case of Mexico. *Arch Med Res* **30**, 240-250.

Lizano, M. & Garcia-Carranca, A. (1997). [Molecular variants of human papillomaviruses types 16, 18, and 45 in tumors of the uterine cervix in Mexico]. *Gac Med Mex* **133 Suppl 1**, 43-48.

Mendoza García, B. P., González Mena, L. E., Erosa Cáceres, M. & Alonso de Ruiz, P. (2008). Correlación colpohistopatológica como indicador de calidad de la colposcopia. *Ginecol Obstet Mex* **78**, 587-596.

Michal, M. & Koprivova, M. (2004). [The WHO classification of epithelial tumors of the uterine cervix (2003). Comment on the new classification]. *Ceska Gynekol* **69**, 156-160.

Murillo, R., Ricardo Cendales, R., Carolina Wiesner, C., Marion Piñeros, M. & Tovar, S. (2009). Efectividad de la citología cérvico-uterina para la detección temprana de cáncer de cuello uterino en el marco del sistema de salud de Colombia. *Biomedica* **29**, 354-361.

Novoa Vargas, A. & Echegollen Guzman, A. (2001). [Epidemiology of cervix uteri cancer in Latin America]. *Ginecol Obstet Mex* **69**, 243-246.

Palacio-Mejia, L. S., Rangel-Gomez, G., Hernandez-Avila, M. & Lazcano-Ponce, E. (2003). Cervical cancer, a disease of poverty: mortality differences between urban and rural areas in Mexico. *Salud Publica Mex* **45 Suppl 3**, S315-325.

Palacio-Mejia, L. S., Lazcano-Ponce, E., Allen-Leigh, B. & Hernandez-Avila, M. (2009). [Regional differences in breast and cervical cancer mortality in Mexico between 1979-2006]. *Salud Publica Mex* **51 Suppl 2**, s208-219.

Papanicolaou, G. N. (1933). The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears. *American Journal of Anatomy* **52**, 519-637.

Papanicolaou, G. N. (1942). A New Procedure for Staining Vaginal Smears. *Science* **95**, 438-439.

Pérez-Cruz, E., Winkler, J. L., Velasco-Mondragón, E., Salmerón-Castro, J., García, F., Davis-Tsu, V., Escandón-Romero, C. & Hernández-Avila, M. (2005). Detección y seguimiento con inspección visual del cérvix para la prevención del cáncer cervicouterino en las zonas rurales de México. *Salud Publica Mex* **47**, 39-48.

Pozzi, M., Atlante, M., Mariani, L., Marandino, F., Martino, P., Minimo, C. & Perrone Donnorso, R. (1995). [The value of the Pap test in the diagnostic approach to HPV infection of the cervix uteri]. *Minerva Ginecol* **47**, 301-304.

Secretaria de Salud (2002). Programa de Acción: Cáncer cervico-uterino. www.salud.gob.mx.

Shanta, V., Krishnamurthi, S., Gajalakshmi, C. K., Swaminathan, R. & Ravichandran, K. (2000). Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *J Indian Med Assoc* **98**, 49-52.

Stockard, C. R. & Papanicolaou, G. N. (1917). The existence of a typical oestrous cycle in the guinea-pig-with a study of its histological and physiological changes. *American Journal of Anatomy* **22**, 225-283.

Sung, H. Y., Kearney, K. A., Miller, M., Kinney, W., Sawaya, G. F. & Hiatt, R. A. (2000). Papanicolaou smear history and diagnosis of invasive cervical carcinoma among members of a large prepaid health plan. *Cancer* **88**, 2283-2289.

Traut, H. F. & Papanicolaou, G. N. (1943). Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis. *Cal West Med* **59**, 121-122.

Vacher-Lavenu, M. C. (2010). [Cervix uteri cancer screening: update 2010]. *Ann Pathol* **30**, 28-31.

Velázquez-Hernández, N., Sánchez-Anguiano, L. F., Lares-Bayona, E. F. & other authors (2010). Comparación de la utilidad diagnóstica ácido acético y la citología cervical. *Ginecol Obstet Mex* **78**, 261-267.