

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“CORRELACIÓN CITO-HISTOLÓGICA DE LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS CERVICALES DE BAJO Y ALTO GRADO CON INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA CLINICA DE DISPLASIAS DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 01 DE ENERO DEL 2012 AL 31 DE OCTUBRE DEL 2012”.

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS.
HOSPITAL MATERNO INFANTIL.

T E S I S.
**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO
DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:
M.C. ANAHÍ MINNÉ ORTEGA RUIZ

DIRECTOR DE TESIS.
ESP. EN G.O. RENÉ GILES FIERRO

REVISORES:
DR. EN C. S. VICTOR MANUEL ELIZALDE VALDES
M. EN C. MIGUEL ANGEL KARAM CALDERÓN
ESP. EN G. O. FERNANDO ÁVILA EZQUIVEL
M. EN C. I. PALOMA SIL JAIMES

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2013.

TÍTULO

“CORRELACIÓN CITO-HISTOLÓGICA DE LESIONES INTRAEPITELIALES ESCAMOSAS CERVICALES DE BAJO Y ALTO GRADO CON INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA CLINICA DE DISPLASIAS DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM EN EL PERIODO COMPRENDIDO DEL 01 DE ENERO DEL 2012 AL 31 DE OCTUBRE DEL 2012”.

Dedicado a:

A Dios por estar presente en mi vida, por bendecir mi camino, por ser mi Guía y darme la fuerza y la sabiduría en cada decisión que he tomado.

A mis padres:

Mamá, gracias por creer en mí, por ser una madre y amiga ejemplar, por transmitirme tu fortaleza, por tu paciencia, tus oraciones, desvelos, por enseñarme que los obstáculos te hacen crecer y madurar y sobretodo por tu amor incondicional.

Papá, gracias por estar a mi lado en los momentos más difíciles, por tus palabras de aliento, por tener Fe en mí, por tu compañía, tu paciencia, por enseñarme a tener fuerza de voluntad.

A los dos por ser los mejores padres, por los valores que me inculcaron, por sus consejos y por el esfuerzo que realizaron para que yo pudiera llegar hasta aquí, porque con ustedes mi vida ha sido maravillosa por amarme de la manera más sublime.

A mi hermano:

Gracias colega por cuidarme siempre, por tu apoyo desde mi infancia, por tu cariño, por tus consejos siempre pensando en lo mejor para mí, por creer en tu hermana, esto es para que te sientas orgulloso de lo que juntos hemos logrado...INDIVISA MANENT.

A mi esposo:

Gracias por ser mi compañero y mi amigo, por tu apoyo y ánimo que me brindas para alcanzar nuevas metas tanto profesionales como personales. Por amarme como soy, por darme un nuevo sentido a mi vida y enseñarme que el amor verdadero existe...TE AMO.

A mi hijo:

Mi más grande inspiración, mi motor en la vida, el regalo más grande de Dios, gracias por ser mi fortaleza y porque una sonrisa tuya ilumina mi mundo y me da la energía para luchar y alcanzar mis metas.

A mis compañeros y amigos:

Por hacer más alegres estos cuatro años, gracias por su amistad.

A mis pacientes:

Mi eterna gratitud porque sin ellos, esto no sería posible.

Al Dr. René Giles Fierro por su entrega y dedicación en este trabajo, gracias por su apoyo y sus enseñanzas.

RESUMEN

ANTECEDENTES: En la literatura revisada, la correlación cito-histológica tuvo coincidencias totales del 66.9% y discrepancias menores del 18,6%. Las discrepancias mayores fueron de subdiagnóstico citológico del 46.3% y sobrediagnóstico del 50%.

OBJETIVO: Determinar la correlación cito-histológica de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo y alto grado con infección por VPH en pacientes que acuden a la Clínica de Displasias del HMI ISSEMYM del 01 de enero al 31 de octubre del 2012.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y correlacional en una muestra no probabilística de casos consecutivos, utilizando estadística inferencial (Índice de concordancia Kappa).

RESULTADOS: Entre 100 pares citológicos de Lesión Intraepitelial Escamosa hubo concordancia global del 77%, discordancia del 23%. En las citologías de LIEBG hubo concordancia del 92.5% y en las LIEAG del 15%. Entre las discordancias, el 85% fueron sobrediagnósticos y 7.5% subdiagnósticos. El índice de concordancia fue de grado sustancial (0.72) y la proporción de coincidencias frente al total de sujetos fue de 0.77.

CONCLUSIONES: El tamizaje con citología cervico-vaginal es una medida recomendable para el diagnóstico de LIEBG y LIEAG (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación A). La biopsia de cérvix de LIEBG y LIEAG es una intervención aceptable, útil, e indicada (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación B) y finalmente nos dará el estándar de oro. En nuestro Hospital existe un bajo grado de discordancia entre la citología convencional y la biopsia de cérvix para Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo y Alto Grado.

ABSTRACT

BACKGROUND: In the literature, the cyto-histological correlation was 66.9% of total matches and 18.6% were discrepancies. The greatest discrepancies were 46.3% cytological underdiagnosis and overdiagnosis of 50%.

OBJECTIVE: To determine the cyto-histological correlation of cervical squamous intraepithelial lesions of low and high grade with HPV infection in patients attending the Dysplasia Clinic of HMI ISSEMYM of January 1 to October 31, 2012.

MATERIAL AND METHODS: An observational, retrospective, cross-sectional and correlational in a nonrandom sample of consecutive cases using inferential statistics (Kappa index).

RESULTS: Among 100 pairs squamous intraepithelial lesion cytology was 77% overall agreement, 23% disagreement. In LSIL cytology concordance was 92.5% and 15% HSIL. Among the disagreements, 85% were overdiagnosis and 7.5% were underdiagnosis. The agreement rate was substantial degree (0.72) and the matching ratio to total subjects was 0.77.

CONCLUSIONS: Screening with cervical-vaginal cytology is a measure recommended for the diagnosis of LSIL and HSIL (Evidence Level III, Recommendation Grade A). Biopsy of LSIL and HSIL cervix is an acceptable intervention, useful, and indicated (Evidence Level III, Recommendation Grade B) and finally give us the gold standard. In our hospital there is a low degree of discordance between conventional cytology and biopsy for low and high grade cervical squamous intraepithelial lesions.

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
JUSTIFICACIONES.....	18
HIPÓTESIS.....	20
OBJETIVOS.....	21
METODOLOGÍA.....	22
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	23
TAMAÑO DE MUESTRA.....	25
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	26
PROCEDIMIENTO.....	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	35
RECOMENDACIONES.....	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
ANEXOS.....	43

ANTECEDENTES

El cáncer cervico-uterino representa el segundo cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial ¹, en especial en el grupo de mujeres de 25 a 64 años de edad. ²

Cada año se diagnostican aproximadamente unos 500 mil nuevos casos en el mundo y mueren 270 mil mujeres por este cáncer. ³

La distribución es bastante irregular, siendo mucho más frecuente en los países poco desarrollados (África sub-Sahariana, Latinoamérica, Caribe, Asia Central y Sudeste Asiático) en donde se dan el 83% de los casos.^{3,4} Sin embargo la tendencia a la disminución de la mortalidad, no ha seguido su marcha en las últimas décadas; de todos modos en los países desarrollados, casi la mitad de los casos nuevos corresponden a mujeres que no se han hecho nunca una citología o no lo hicieron en los últimos cinco años. ⁵

En 2008, la incidencia de cáncer cervico-uterino en México fue de 10.06 en las mujeres de 15 años y más, siendo las veracruzanas las que tienen la mayor incidencia (25.28%), seguidas de las residentes en Coahuila (19.56%) y Oaxaca (15.25%); por su parte, las mujeres que viven en el Estado de México tienen una incidencia de 4.27% según el SUIVE SSA 2011. ⁶

Actualmente el cáncer de cervico-uterino se considera una consecuencia tardía de la infección por el virus del papiloma humano (VPH).

Los estudios clínicos o epidemiológicos que han incorporado las técnicas de biología molecular, han detectado la presencia de VPH de alto riesgo en casi el 100% de los cánceres de cérvix, cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad, llegando a descartarse la existencia de cáncer de cérvix no asociado al VPH. ^{7,8}

Así mismo el VPH se detecta en un número importante (70-90%) de las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado y en menor proporción (50-70%) en las Lesiones Intraepiteliales de Bajo Grado, éstas tienen en su mayor parte virus de bajo riesgo, por lo que difícilmente progresarán.^{9,10}

Se identifican como cofactores de riesgo: mujeres de 25 a 64 años de edad, edad del primer coito, inicio de vida sexual antes de los 18 años, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, número de compañeros sexuales, tabaquismo, desnutrición, deficiencia de antioxidantes, folatos y betacarotenos, inmunodeficiencias y nunca haberse realizado algún estudio citológico. Hay que señalar el factor protector que supone la circuncisión. El papel del preservativo como profiláctico del VPH es controvertido.¹¹

Los cofactores relacionados con la persistencia - progresión, son:

- a)** Cofactores virales: Genotipo viral, los tipos 16-18 tienen el mayor riesgo de progresión. Variaciones del VPH. Carga viral. Integración y co-infección.
- b)** Cofactores del huésped.
- c)** Cofactores medio ambientales: paridad, anticonceptivos hormonales, tabaco, inmunosupresión, infecciones asociadas (Chlamydia Trachomatis o el herpes simple tipo 2).¹²

Para poder realizar una prevención secundaria del cáncer cervical invasivo, se requiere el cumplimiento estricto del protocolo que incluye el tamizaje, el diagnóstico de las lesiones precursoras, el tratamiento y el control de curación tanto de la NIC (II y III) como del cáncer microinvasivo.¹³

La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y evoluciona de forma natural hacia la curación espontánea (más del 90% de los casos). La prevalencia del VPH se asocia a la edad, siendo más alta al inicio de las relaciones sexuales, la prevalencia puede llegar al 30-40% en mujeres menores de 25 años tras este pico, hay una disminución marcada hasta valores entre 3-10%.

En algunas poblaciones, se ha observado un segundo pico de prevalencia en mujeres posmenopáusicas cuya interpretación está siendo objeto de estudio.¹⁴

Se conocen más de 150 tipos de VPH, de los cuales más de 40 infectan el área genital y anal. De estos, unos 15 son oncogénicos, siendo el paradigma de los de alto riesgo los tipos 16 y 18.

La mayoría de las infecciones por virus de alto riesgo son subclínicas y tienden a establecer infecciones persistentes, ocasionando cambios detectables en la citología o la colposcopia. Otras veces, la infección queda latente siendo detectable únicamente por análisis del ADN viral.¹⁵

Sólo un 1% de los adultos sexualmente activos presentan lesiones clínicas en forma de condilomas acuminados.¹⁶

El objetivo del tamizaje del cáncer de cérvix, es la detección de las lesiones escamosas de alto grado (NIC II-III), el cáncer micro-invasivo y el adenocarcinoma in situ. No así las lesiones de bajo grado, ya que la mayoría desaparecen.

Una técnica de tamizaje no es una técnica diagnóstica. El estudio ideal debe ser: fiable, sencillo, reproducible, cómodo y barato. Para conseguir disminución de la mortalidad debe alcanzarse una cobertura mínima y continuada del 70% de la población.

El estudio que se ha utilizado para el tamizaje hasta ahora ha sido la citología cervico-vaginal convencional con técnica de Papanicolaou, aunque desde hace unos años se está introduciendo el análisis de ADN del VPH.¹⁷

La citología cervico-vaginal convencional con técnica de Papanicolaou es un estudio aceptado para tamizaje poblacional, que ha demostrado ser capaz de reducir la tasa de cáncer de cérvix escamoso, cuando se ha aplicado de forma programada, sistemática y continuada, hasta un 75%. En los adenocarcinomas no se ha podido demostrar esa disminución.¹⁸

George Papanicolaou.

Nacido en Kimi, en la isla de Eubea, en Grecia, fue pionero en citología y en la detección temprana del cáncer. Estudió en la Universidad de Atenas, donde se graduó

en Medicina en 1904. Seis años más tarde se doctoró de la Universidad de Múnich, Alemania.

En 1913 emigró a los Estados Unidos para trabajar en el Departamento de Patología del Hospital Presbiteriano de Nueva York y en el Departamento de Anatomía de la Universidad Cornell. Fue el inventor de la prueba de Papanicolaou, que se utiliza en todo el mundo para la detección precoz del cáncer de cuello de útero. Recibió el Premio Nobel de América por este avance tecnológico.

La sensibilidad de la citología cervico-vaginal convencional con técnica de Papanicolaou varía entre un 30% y un 87% y la especificidad varía entre un 86% y un 100%.¹⁹

Gran parte del éxito o fracaso de la citología es atribuible a la técnica: la toma exocervical ha de realizarse con la espátula de madera y la toma endocervical con el cepillo, aunque últimamente, la toma única con un cepillo de amplia base está demostrando ser efectivo.²⁰

La mayor causa de falsos negativos citológicos (50 – 75%) se atribuye a la mala realización de la toma de muestra en la zona de transformación y los errores de interpretación (30%).

Otro aspecto importante a tomar en cuenta para disminuirla incidencia de cáncer cervico-uterino, es intentar subsanar los errores relativos en la toma de muestra de la citología cervical convencional y mejorar la interpretación de los resultados de la misma.²¹

Hay un intento generalizado por unificar la terminología a utilizar, aconsejándose utilizar la Clasificación de Bethesda 2001.²²

La Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo grado se caracteriza por frotis cervical conteniendo células con citoplasma maduro y claras anomalías nucleares o los cambios citopáticos del efecto del VPH.

Las células escamosas maduras con núcleos grandes, cuatro a seis veces el tamaño de los núcleos de las células intermedias normales. Junto con este aumento de tamaño el núcleo muestra hiper cromatismo, membranas nucleares irregulares y

frecuente binucleación. La cromatina es típicamente granular fina y uniformemente distribuida, los nucléolos son raros.²³

Las células pueden mostrar cambios claros asociados con infección por VPH, el llamado efecto citopático del VPH. El marco de este cambio es el halo perinuclear citoplasmático (coilocitosis). Un coilocito diagnóstico tiene un halo perinuclear claro ópticamente bien definido, con un ribete periférico de citoplasma denso y al menos algún grado de anormalidad nuclear. Los cambios nucleares vistos pueden consistir en agrandamiento nuclear, membrana nuclear arrugada, hipercromasia, binucleación y cambios degenerativos como picnosis, resultando en cambios a menudo descritos como “en pasa”.²⁴

Las pacientes a quienes se les realiza citología cervical, cuyo resultado es LIEBG (infección por VPH, displasia leve o NIC 1); deben enviarse a una clínica de colposcopia, para realizar estudio colposcópico y se les informará que el resultado no es concluyente y que requieren el diagnóstico confirmatorio.²⁵ Ya que existe correlación cito-histológica desde el 59% hasta el 86% cuando el informe citológico da como resultado una Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado.²⁴

La Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado se caracteriza citológicamente por células con citoplasma inmaduro, núcleos anormales y aumento de la relación núcleo/citoplasma.

Las dos diferencias más importantes entre LIEBG y LIEAG es la inmadurez del citoplasma y la elevada relación núcleo/citoplasma. La categoría de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado comprende las viejas categorías de Displasia moderada y Displasia severa, NIC II (Neoplasia Intraepitelial Cervical) y Carcinoma in situ.

Las células se presentan aisladamente o en grupos o incluso en agregados sincitiales. El tamaño nuclear de las células de LIEAG es de dos a cinco veces el del núcleo de una célula intermedia.

Los núcleos son hipercromáticos con cromatina granular gruesa, las membranas nucleares tiene aspecto arrugado y hay anisonucleosis. Las células presentan un estrecho ribete citoplasmático alrededor del núcleo hipercromático.

Existe correlación cito-histológica hasta del 73.3% cuando el resultado citológico reporta Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado.²⁵

La clasificación de las neoplasias cervicales intraepiteliales tiene una baja reproducibilidad diagnóstica, tanto en material citológico como histológico, y sobre todo en las lesiones menos graves. Este hecho junto con los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical hizo que en 1989 se propusiera el Sistema Bethesda para describir las alteraciones citológicas, incluyendo nuevos conceptos relacionados con la infección por virus del papiloma humano (VPH).²⁶

En el año 2001 se realizó la más reciente modificación de dicha clasificación.

A pesar de que la correspondencia entre las diferentes categorías de las tres clasificaciones no es absoluta, a efectos prácticos se aceptan las equivalencias entre las diferentes clasificaciones que se muestran en la Tabla siguiente:

Tabla 1. Clasificaciones de las lesiones premalignas de cuello uterino.

Reagan (1953)	Richard (1966)	Sistema Bethesda (1988)
Displasia leve	NIC1	SIL de bajo grado (LSIL)
Displasia moderada	NIC2	SIL de alto grado (HSIL)
Displasia severa	NIC3	SIL de alto grado (HSIL)
Carcinoma in situ		

NIC: Neoplasia cervical intraepitelial. LSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de bajo grado.

SIL: Lesión escamosa intraepitelial. HSIL: Neoplasia cervical intraepitelial de alto grado.

Fuente: Salomón D, Davey D et. al. El Sistema Bethesda 2011. Terminología para informar los resultados de la citología cervical. JAMA 2002; 287: 2114-2119.

La biopsia cervical es un examen en el cual se obtienen muestras de tejido del cuello uterino y se examinan en busca de enfermedad u otros problemas.

El diagnóstico presuncional de una lesión escamosa intraepitelial se puede establecer por citología o colposcopia de cérvix, el diagnóstico definitivo se establece únicamente por examen histopatológico y se considera el patrón estándar en el diagnóstico de las lesiones cervicales.²⁷

El objetivo de la biopsia cervical es la obtención de una pequeña muestra de tejido de 2-5 mm de exo y/o endocérvix para diagnóstico histológico y de procesos infecciosos e inflamatorios ante lesiones sospechosas, colposcópicas o microcolpohisteroscópicas (MCH), que debe incluir epitelio y estroma, cuyas indicaciones son:

1. Citología compatible con displasia NIC o carcinoma. En caso de NIC I, sólo cuando existan imágenes colposcópicas atípicas.
2. Imágenes colposcópicas atípicas.
3. Tumores de cuello uterino: pólipos, papilomas, miomas, condilomas.
4. Endometriosis cervical.
5. Cervicitis: específicas, inespecíficas.
6. Estudio de virus: VPH, herpes simple.

En el extendido obtenido de una displasia moderada las células corresponden en general a células intermedias profundas, con mayor variación en la forma celular.

Algunas células son poligonales u ovaladas; otras presentan características citoplasmáticas de metaplasia inmadura.

También se pueden encontrar células fusadas y de formas bizarras. La variación en la forma y tamaño de los núcleos y la alteración de la relación núcleo/citoplasma es

mayor que en la displasia leve. Existe mayor hipercromatismo, pero la cromatina aún se dispone en gránulos finos uniformes y nucléolos ausentes.²⁸

Las alteraciones descritas son más marcadas en la displasia avanzada, en la que se observan numerosas células de tipo parabasal, siendo posible reconocer células poligonales y aun, en ocasiones, células aplanadas queratinizadas de citoplasma anaranjado, signo de que persiste tendencia a la diferenciación del epitelio. La relación núcleo/citoplasma es mayor a dos tercios. Puede haber nucléolos eosinofílicos, aunque generalmente están oscurecidos por la cromatina densa.²⁹

En la actualidad, muchos patólogos utilizan la terminología de Bethesda en el diagnóstico histopatológico, pero siempre deberá acompañarse del grado Richart.

El informe anátomo-patológico de una biopsia cervical debe incluir:

- El grado de anormalidad.
- La presencia o ausencia de cambios relacionados con el VPH.
- Presencia o ausencia de extensión intraglandular.

CLASIFICACIÓN CITOLÓGICA, BETHESDA 2001.

Idoneidad de la muestra

- Satisfactoria para evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales o metaplásicas)
- Insatisfactoria para valoración (especificar el motivo)
- Muestra rechazada o no procesada (especificar el motivo)
- Muestra procesada y examinada pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales (especificar el motivo)

Categorización general (opcional)

- Negativa para lesión intraepitelial o malignidad.
- Células epiteliales anormales.
- Otras normales en mujeres.

Interpretación/ resultado

Negativa para lesión intraepitelial o malignidad.

Organismos

- Trichomona vaginalis
- Hongos morfológicamente compatibles con Candida
- Flora sugestiva de vaginosis bacteriana
- Bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces
- Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple

Otros hallazgos no neoplásicos (opcional)

- Cambios celulares reactivos asociados a inflamación (incluye reparación típica), radiación, DIU
- Células glandulares post-histerectomía
- Atrofia

Células epiteliales anormales

Células escamosas

- Células escamosas atípicas (ASC) de significado indeterminado (ASC-US) no puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H)
- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL), incluye: cambios por virus del papiloma humano, displasia leve, CIN I
- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL), incluye: cambios por displasia moderada y grave, carcinoma in situ, CIN II y CIN III
- Carcinoma escamoso

Células glandulares

- Células glandulares atípicas (AGC), especificar endocervical, endometrial o sin especificar
 - Células glandulares atípicas, posible neoplasia (AGC-N) especificar endocervical o sin especificar
 - Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)
 - Adenocarcinoma
 - Otros
 - Células endometriales normales en mujer de 40 años
- Lectura automatizada y técnicas auxiliares (Incluir si precisa)

Notas didácticas y sugerencias (opcional).²²

En un estudio realizado por Yusuke Matssura durante diez años en donde la conización fue realizada en 151 pacientes con neoplasia cervical temprana previamente diagnosticada por citología, mostró que la sensibilidad de la citología y la biopsia fueron de 52% (78 de 151) y 62% (100 de 151) respectivamente. Lo que sugiere es necesario realizar el estudio citológico y toma de biopsia para una evaluación correcta.

En otro estudio realizado por Cechinni S. en Italia, la correlación entre el Sistema Bethesda y la biopsia dirigida por colposcopia que se realizó en 82 pacientes con Lesión Intraepitelial de Bajo Grado fue de 98.5% con una concordancia del 100% para el VPH y 97% para NIC 1; en 36 pacientes diagnosticados como Lesión Intraepitelial de Alto Grado fue de 92% con una concordancia de 84% para NIC 3, con una sensibilidad y especificidad de un 93%.³⁰

En un estudio realizado en el Hospital Nacional de Clínica en Argentina, la correlación cito-histológica sobre 372 casos tuvo diagnósticos equivalentes en el 85.5% (coincidencias totales en el 66.9% y discrepancias menores en el 18.6%). Las discrepancias mayores fueron de subdiagnóstico citológico en el 46.3% y sobrediagnóstico en el 50%; en el 3.7% restante se debió a tomas inadecuadas de material. La coincidencia diagnóstica (similar a la de otros autores) fue mejor en las lesiones de mayor severidad: 55% en el CIN I, 65% en el CIN II, 81.7% en el CIN III 84% en el carcinoma epidermoide invasor y 100% en el adenocarcinoma cervical.³¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La detección y el tratamiento oportuno de Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo y Alto grado con infección por Virus del Papiloma Humano disminuye la morbi-mortalidad de esta patología.

La citología cervico-vaginal convencional ha representado un importante método de tamizaje para la atención primaria de la salud porque permite detectar anomalías citológicas en la llamada zona de transición o unión escamo-columnar que es el sitio donde aparece el mayor número de lesiones neoplásicas del cérvix. Así mismo el estándar de oro para diagnóstico de certeza en las mujeres con citología cervical anormal es la revisión con colposcopio y toma de biopsia de las zonas atípicas.

Los Programas de Tamizaje con el extendido de Papanicolaou, como medida de prevención, han sido y son responsables de una disminución considerable de cáncer cervico-uterino.

Entre citopatólogos expertos, el Papanicolaou puede no detectar aproximadamente un 10 a 15% de cáncer o lesiones precursoras; en laboratorios no confiables, la cifra podría elevarse hasta 40% o más. Las discordancias diagnósticas (diferencias de interpretación) pueden ocurrir entre dos revisores o entre diagnóstico citológico y biopsia.

El Colegio Americano de Patólogos propone diversos métodos para el control de calidad en los laboratorios de citología. Uno de estos métodos consiste en comparar los diagnósticos de las citologías y biopsias con la finalidad de valorar la correlación cito-histológica en los distintos grados de lesión intraepitelial escamosa así como las causas de los falsos positivos, sobrediagnósticos e infradiagnósticos.

La utilidad de la citología cervical convencional con técnica de Papanicolaou se puede aplicar a toda la población en búsqueda de lesiones tempranas precursoras del cáncer cervical, resultando ideal por su bajo costo, se puede repetir cuantas veces sea necesario y puede utilizarse para un tratamiento específico temprano, seguimiento y controles posteriores.

La literatura internacional reporta que existe correlación cito-histológica desde el 59% hasta el 86% cuando el informe citológico da como resultado una Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado.²⁴ Y respecto a la Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado existe correlación cito-histológica hasta del 73.3%.²⁵

La correlación cito-histológica para lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo y alto grado en la Clínica de Displasias del HMI ISSEMyM no se conoce, siendo esta una patología frecuente del tracto genital femenino inferior, esto nos motiva a estudiar y conocer la correlación existente desde el punto de vista histopatológico en este tipo de lesiones, de esta forma, existirá un diagnóstico de certeza confiable e importante para la paciente, el cual tendrá repercusión en la evolución de la historia natural de la enfermedad, mejorando su pronóstico de acuerdo al tratamiento médico-quirúrgico elegido. Una vez confirmado el diagnóstico se requiere un tratamiento temprano para disminuir la carga viral, así como el reservorio del virus en el cérvix uterino contribuyendo a la disminución de la incidencia del cáncer cervicouterino en nuestro país.

Por lo anterior expuesto se realiza la siguiente pregunta de investigación:

¿Existirá correlación cito-histológica de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo y alto grado con infección por Virus del Papiloma Humano en pacientes que acuden a la Clínica de Displasias del Hospital Materno Infantil ISSEMYM en el periodo comprendido del 01 de enero del 2012 al 31 de octubre del 2012?

JUSTIFICACIONES

El cáncer cervico-uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en la población femenina de México. En este caso, resultan de gran importancia los aspectos relacionados con la prevención y el autocuidado de la salud, ya que es una enfermedad prevenible con detección y tratamiento oportuno, aún en las etapas tempranas del padecimiento para la mayoría de los casos.

La principal ventaja para nuestras pacientes conociendo la correlación cito-histológica en este tipo de lesiones, es evitar tratamientos médico-quirúrgicos innecesarios y mutilantes que pongan en riesgo su vida reproductiva.

En el 2008, la incidencia de cáncer cervico-uterino en México fue de 10.06 en las mujeres de 15 años y más, siendo las veracruzanas las que tienen la mayor incidencia (25.28%), seguidas de las residentes en Coahuila (19.56%) y Oaxaca (15.25%); por su parte, las mujeres que viven en el Estado de México tienen una incidencia de 4.27% según el SUIVE SSA 2011.

En la medida en que se determine la correlación cito-histológica de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo y alto grado con infección por VPH, se logrará sin duda disminuir el número de casos de lesiones intraepiteliales escamosas pre y/o malignas, así como la morbilidad en este grupo de pacientes, logrando secundariamente disminución del costo para nuestro Instituto.

Así mismo, promover la toma de la citología convencional con técnica de Papanicolaou en todas las mujeres derechohabientes logrará disminuir la incidencia de cáncer cervico-uterino en nuestra Institución.

El conocer si existe correlación cito-histológica de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo y alto grado con infección por VPH, en la Clínica de Displasias del HMI permitirá establecer y/o modificar el Manual de Normas y Procedimientos del Servicio. Así mismo contribuirá a mejorar la calidad de vida en las mujeres en edad productiva evitando ingresos hospitalarios por un padecimiento prevenible.

Al determinar la correlación cito-histológica de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo y alto grado con infección por VPH en este tipo de pacientes, podremos disminuir el costo-beneficio realizando un diagnóstico oportuno ya sea por tratamiento médico-quirúrgico o tratamiento conservador, redundando así en beneficio de la Salud Pública y el futuro reproductivo de las pacientes del Hospital Materno Infantil ISSEMyM.

HIPÓTESIS

Existe correlación cito-histológica de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo y alto grado con infección por Virus del Papiloma Humano en pacientes que acuden a la Clínica de Displasias del Hospital Materno Infantil ISSEMyM.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la correlación cito-histológica de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo y alto grado con infección por VPH en pacientes que acuden a la Clínica de Displasias del Hospital Materno Infantil ISSEMYM en el periodo comprendido del 01 de enero del 2012 al 31 de octubre del 2012.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el resultado citológico de las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo grado.
2. Determinar el resultado citológico de las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado.
3. Determinar el resultado histológico de las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo grado.
4. Determinar el resultado histológico de las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y correlacional para el cual se solicitó al Archivo Clínico del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM los expedientes clínicos que reunieron los criterios de inclusión de las pacientes que acudieron a la Clínica de Displasias del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM en el periodo comprendido del 01 de enero del 2012 al 31 de octubre del 2012.

Se compararon los diagnósticos citológicos de lesión escamosa intraepitelial cervical con los de las biopsias cervicales para valorar su concordancia.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Para realizar este estudio se consideraran las siguientes variables:

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala de Medición
Lesión Intraepitelial Escamosa en citología cervico-vaginal convencional.	<p>LIEBG: células con citoplasma maduro y anormalidades nucleares (coilocitosis).</p> <p>LIEAG: células con citoplasma inmaduro, núcleos anormales y aumento de la relación núcleo:citoplasma.</p>	<p>Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado.</p> <p>Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado.</p>	Cualitativa Dicotómica	Nominal
Lesión Intraepitelial Escamosa Histológica	LIEBG: incrementoleve de la actividad mitósica con atipia citológica y dispolaridad y aumento de células inmaduras de tipo basaloide. Cambios limitados al tercio inferior del epitelio.	Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado.	Cualitativa Dicotómica	Nominal

	<p>LIEAG: células de aspecto basaloide inmaduro ocupando más de un tercio del grosor del epitelio. Las células displásicas muestran dispolaridad, anisonucleosis e hiperchromasia.</p>	<p>Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado.</p>	<p>Cualitativa Dicotómica</p>	<p>Nominal</p>
--	--	--	-----------------------------------	----------------

MUESTRA

Se revisaron los expedientes de pacientes con citología cervico-vaginal convencional con técnica de Papanicolaou que reportaron Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo y Alto Grado con infección por Virus del Papiloma Humano del 01 de enero al 31 octubre del 2012.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

1. Expedientes clínicos completos de pacientes con citología cervico-vaginal convencional con técnica de Papanicolaou positiva a Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo y Alto Grado del cérvix, y con resultado de Biopsia cervical con presencia de Lesión Intraepitelial Escamosa Cervical de Bajo y Alto Grado con infección por Virus del Papiloma Humano.

Criterios de no inclusión:

1. Expedientes Clínicos de pacientes embarazadas.
2. Expedientes Clínicos de pacientes con antecedentes de Virus de Inmunodeficiencia Adquirida, enfermedades autoinmunes (Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos, Artritis Reumatoide, Transplante Renal, Síndrome de Sjogren) y colagenopatías.

PROCEDIMIENTO

Se solicitaron los expedientes clínicos de todas las pacientes con citología cervico-vaginal convencional con técnica de Papanicolaou positiva a Lesiones Intreaepiteliales Escamosas Cervicales de Bajo y Alto grado, que acudieron a la Clínica de Displasias del HMI del ISSEMYM en el periodo indicado por medio de un listado al Servicio de Archivo Clínico.

Posteriormente se seleccionaron los expedientes clínicos proporcionados, y se realizó una revisión de los mismos, reuniendo los criterios de inclusión ya mencionados.

Las biopsias cervicales se hicieron en la Clínica de Displasias del Hospital Materno Infantil ISSEMyM y los resultados histológicos de las citologías anormales se tomaron de los registros del Servicio de Patología. Para los resultados se utilizó la terminología del Sistema de Bethesda. Los resultados de las citologías cervico-vaginales fueron interpretados por una citotecnóloga capacitada y el diagnóstico de las mismas fue corroborado por el médico Patólogo responsable del Departamento de Patología del HMI ISSEMyM.

Se registró la información obtenida en la hoja de recolección de datos (ANEXO 1) para finalmente realizar tablas, gráficas y porcentajes y así analizar los datos obtenidos utilizando estadística inferencial para medir el grado de acuerdo entre variables cualitativas con el objetivo de determinar la concordancia cito-histológica de lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de bajo y alto grado con infección por Virus del Papiloma Humano.

El material de estudio de la concordancia estuvo constituido por 100 pares cito-histológicos de Lesión Intraepitelial Escamosa: 80 de Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LIEBG) y 20 de Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIEAG).

Los casos se clasificaron como de subdiagnóstico cuando el grado del resultado citológico fue menor que el grado histológico y como sobrediagnóstico cuando el grado citológico fue mayor que el grado histológico.

Se calculó el Índice de Kappa de concordancia así como la sensibilidad y valor predictivo positivo de la citología cervico-vaginal.

No se calculó ni la especificidad ni el valor predictivo negativo debido a que no se incluyeron las biopsias de pacientes con citología negativa.

Análisis Estadístico

Estadística Descriptiva: para variables cuantitativas con porcentajes.

Estadística Inferencial: Índice de concordancia Kappa.

IMPLICACIONES ÉTICAS

Se realiza el presente estudio estrictamente apegados a lo que nos marca:

La Ley General de Salud en el Capítulo I De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos:

ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se solicitó la aprobación por el Subcomité de Investigación del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM para que se lleve a cabo el presente estudio.

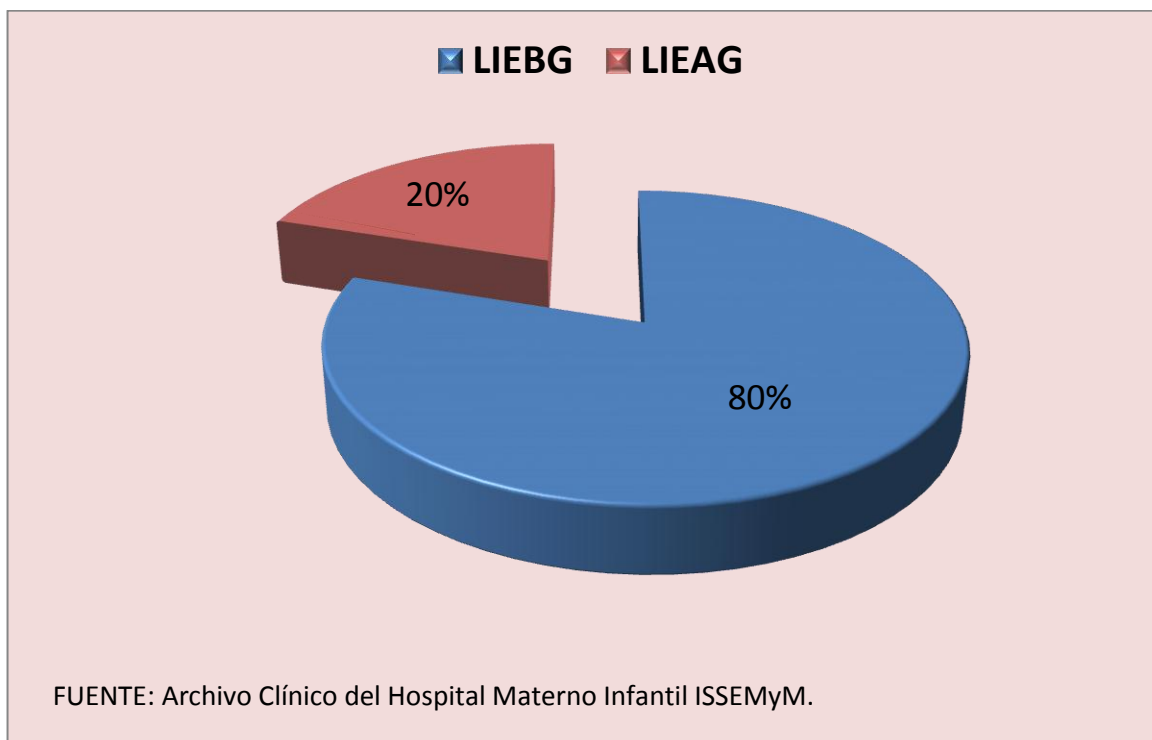
Todos los datos de las pacientes se manejaron estrictamente en forma confidencial, haciendo uso de ellos únicamente para el análisis de los resultados del estudio.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 100 expedientes clínicos de pacientes con citología cervico-vaginal con técnica de Papanicolaou con Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo y Alto Grado que acudieron a la Clínica de Displasias del Hospital Materno Infantil ISSEMyM en el periodo comprendido del 01 de enero del 2012 al 31 de octubre del 2012.

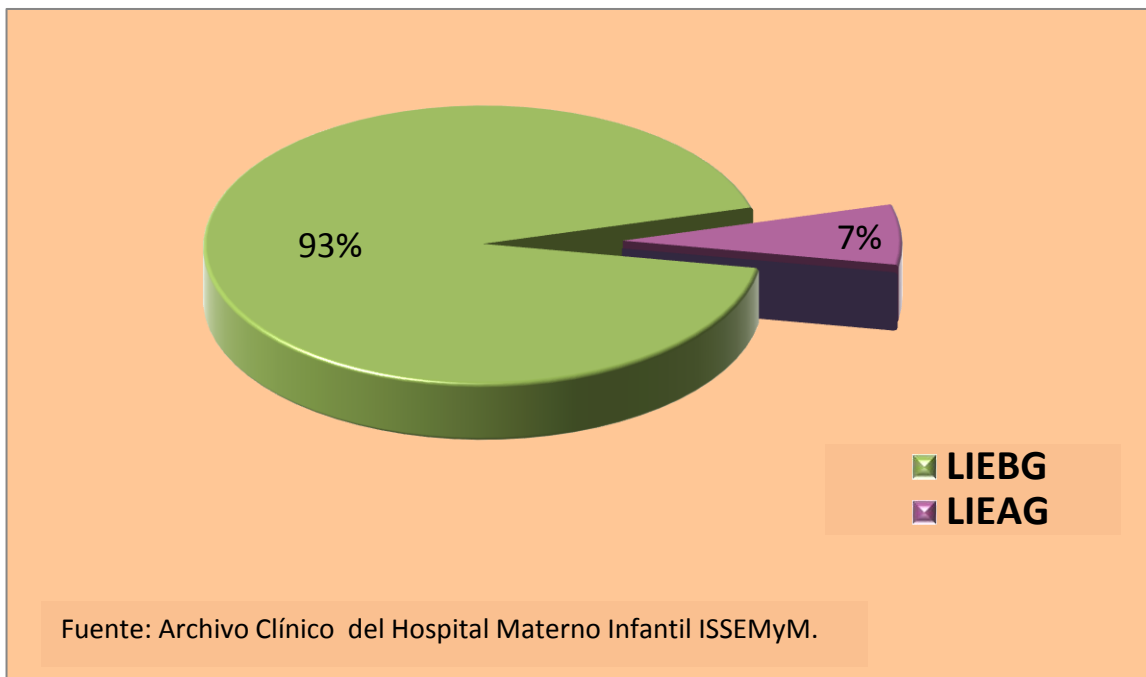
El porcentaje de citologías anormales con Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado (LIEBG) fue del 80% y el porcentaje de Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado (LIEAG) fue del 20% tal como se presenta en la Gráfica 1.

Gráfica 1. CITOLOGIA CERVICAL EXFOLIATIVA CON TECNICA DE PAPANICOLAOU



El porcentaje de biopsias cervicales anormales con LIEBG fue del 93% y el porcentaje de LIEAG fue del 7% como se presenta en la Gráfica 2.

Gráfica 2. BIOPSIA CERVICAL



Entre 100 pares citológicos de Lesión Intraepitelial Escamosa hubo concordancia del 77% y discordancia del 23%. En las citologías de LIEBG hubo concordancia del 92.5% y en las de LIEAG del 15%. Entre las discordancias, 17 (85%) fueron sobrediagnósticos y 6 (7.5%) subdiagnósticos lo cual se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Concordancia cito-histológica en 100 citologías con Lesión Intraepitelial Escamosa.

CATEGORÍA	N. citologías	BIOPSIA CON LIEBG		BIOPSIA CON LIEAG	
		n	%	n	%
LIEBG	80	74	92.5	6	7.5
LIEAG	20	3	15	17	85

Se obtuvo una sensibilidad para la citología cervico-vaginal con técnica de Papanicolaou del 79% y un valor predictivo positivo del 94%.

Finalmente la correlación de 100 citologías de Lesión Intraepitelial Escamosa y los resultados de las biopsias cervicales se muestran en la Tabla 2. El índice de Kappa de concordancia fue de grado sustancial o bueno (0.72) y la proporción de coincidencias frente al total de sujetos fue de 0.77.

Tabla 2. Correlación cito-histológica en 100 citologías de Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo y Alto Grado.

	BIOPSIA LIEBG	BIOPSIA LIEAG	TOTAL
PAPANICOLAOU LIEBG	74	4	78
PAPANICOLAOU LIEAG	19	3	22
TOTAL	93	7	100

DISCUSIÓN

El diagnóstico de una lesión intraepitelial escamosa del cuello del útero, se basa en dos métodos de investigación: la citología cervico-vaginal y la histología con la biopsia cervical. Lo ideal es que haya una concordancia del cien por ciento entre ambos métodos, pero no es así. Una de las razones, es que la citología cervico-vaginal, no es una prueba diagnóstica, sino un examen de tamizaje o escrutinio, en que tiene que disminuir la especificidad para aumentar la sensibilidad.³²

A su vez, la biopsia cervical que es el estándar de oro como prueba confirmatoria, está sujeta a error de muestreo, como también lo está la citología cervico-vaginal con técnica de Papanicolaou.

Para Volk³² existe discrepancia cito-histológica cuando hay diferencia de interpretación que puede afectar las decisiones para el tratamiento de la paciente. Según Joste³³ un par citológico es discordante cuando uno de los especímenes se informa como de lesión escamosa significativa y en el otro el resultado se da dentro de límites normales.

En nuestro estudio, encontramos que, la sensibilidad de la citología cervical con técnica de Papanicolaou fue del 79%, menor a la reportada en el estudio realizado por Sotelo⁴⁰ que fue del 89% en el Instituto Nacional de Cancerología de México.

La concordancia cito-histológica global en nuestro estudio fue del 77%, mientras que, en la serie realizada por Sotelo⁴⁰ fue del 80%. La discordancia cito-histológica global en el presente estudio fue del 23%, similar a la de Nelson³⁴ del 28% y Sotelo⁴⁰ del 19%. Tritz³⁵ y Joste³³, tuvieron porcentajes menores de discordancia, del 11% en sus respectivas series.

En nuestra serie, el sobrediagnóstico fue del 85%, y un subdiagnóstico del 7.5%, en la serie de Radsbridge³⁶ fueron del 6.1% y 12.7%, respectivamente.

En nuestro estudio, encontramos que la concordancia para LIEBG fue del 92.5%, y la discordancia fue del 7.5%, muy similar al estudio de Albújar³⁷ con un 91% y 9% respectivamente. En la serie de Yeo³⁸ la concordancia fue menor, es decir del 63.9%. En la serie de San Miguel³⁹ entre 81 citologías de LIEBG la concordancia fue del 36%.

En las citologías de LIEAG la concordancia en nuestro estudio fue del 15%, menor que en la serie de Albújar³⁷, de San Miguel³⁹ con un 81% y de Yeo³⁸ del 74.6%.

En el presente estudio encontramos que el índice de Kappa de concordancia fue de grado sustancial (0.72), mejor que el reportado en el estudio realizado por Sotelo⁴⁰ que fue de grado moderado (0.50).

La discrepancia cito-histológica cervical está relacionada con varios factores que incluyen error de muestreo citológico o colposcópico, deficiente fijación, fallas en la orientación del corte histológico, error de la lectura citológica o interpretación histológica y regresión de las lesiones antes de un examen colposcópico tardío. En la serie de Nelson³⁴ el error de muestreo fue responsable del 91% de los casos de discrepancia cito-histológica.

CONCLUSIONES

Las lesiones intraepiteliales escamosas del cuello del útero de Bajo y Alto Grado, constituyen, un importante problema de Salud Pública para el desarrollo de Cáncer cervico-uterino en nuestro País. Es un problema de salud prioritario, no sólo por su alta magnitud y trascendencia, sino porque se trata de una enfermedad que es prevenible en un 100%. Las estadísticas muestran que el 83% de las Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo Grado presentarán remisión espontánea, y el 17% aproximadamente progresarán a Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Alto Grado, Cáncer Invasor y muerte. Esta distribución no es aleatoria, este tipo de lesiones precursoras son prevenibles y fáciles de diagnosticar, y son también curables cuando se diagnostican en etapas tempranas.

El tamizaje con citología cervico-vaginal (con técnica de Papanicolaou) es una medida recomendable para el diagnóstico de este tipo de lesiones (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación A). Las nuevas tecnologías (citología en capa fina, tamizaje repetido computarizado, etc.), no muestran mayor utilidad, en términos de costo-beneficio, sobre la técnica tradicional de citología cervico-vaginal convencional (Papanicolaou), que es el patrón de referencia (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación C).

Esta prueba de tamizaje se recomienda para: mujeres con vida sexual activa, dentro de los tres años después de la primera relación sexual o hasta los 21 años de edad, cualquiera que ocurra primero y lo más importante, cualquier mujer que lo solicite.

La biopsia de cérvix de lesiones sospechosas, de alto y/o bajo grado es una intervención aceptable, útil, e indicada (Nivel de Evidencia III, Grado de Recomendación B) y finalmente nos dará el estándar de oro.

La correlación cito-histológica debe definirse como la revisión concomitante (al mismo tiempo) de los materiales citológico e histológico que se obtuvieron en un breve lapso y del mismo sitio del paciente.

En nuestro estudio encontramos una correlación del 0.72 (según el índice de concordancia) entre la citología cervico-vaginal convencional y biopsia de cérvix, la cual es mayor a la reportada a nivel nacional por la Secretaría de Salud con Sede en el Instituto Nacional de Cancerología de México realizada en el año 2006 que fue de un 0.50 (grado moderado de concordancia).

Esto demuestra que en nuestro Hospital existe un bajo grado de discordancia entre la citología convencional y la biopsia de cérvix para Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo y Alto Grado, de acuerdo al número de citologías y biopsias que se realizan en la Clínica de Displasias de nuestra Unidad Hospitalaria.

RECOMENDACIONES

- 1.- El tamizaje cervical debe de continuar realizándose aún en Centros Hospitalarios de Primer Nivel, debido a que es una prueba sencilla, útil y de bajo costo. La biopsia dirigida de cérvix deberá realizarse de manera indiscutible en todas aquellas citologías positivas a Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo y Alto grado.
- 2.- Fomentar Cursos de Capacitación en la toma correcta de la citología cervico-vaginal (Papanicolaou) para obtener células endocervicales y zona de transformación del cuello del útero, que faciliten la adecuada interpretación por el Patólogo.
- 3.- Recomendar y capacitar a Médicos Gineco-Obstetras y Colposcopistas en una toma correcta de biopsia del cérvix dirigida de algún tipo de lesión más evidente y/o significativa del cuello del útero.
- 4.- Programar sesiones Anátomo-Clínicas en aquellas citologías y biopsias de cérvix en que exista correlación para Lesiones Intraepiteliales Escamosas de Bajo y Alto Grado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics. American Cancer Society Journal. 2011; 61: 69-90.
2. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Virus del papiloma humano: Información sobre el VPH para los médicos. 2007.
3. Bosch J, Qiao YL, Castellsagué X. The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2006; 94 (1): S8-S2.
4. Rivera B, Quintero J. Prevalencia de Lesiones Intraepiteliales Escamosas y factores de riesgo. Medellín 2006: 1-58.
5. Arriagada R, Suárez E, Nazzari O. Oncogénesis viral: virus papiloma humano (VPH) y cáncer cervicouterino. RevObstetGinecolHospSantiago Oriente Dr. Luis TisnéBrousse. 2007; 2 (1): 71-78.
6. Chávez E, El papel de la colposcopia, citología e histología en el diagnóstico de cáncer de cérvix. Revista de Posgrado de la 6ª Cátedra de Medicina 2007; 175: 1-8.
7. Verdessi A, Perán F, Espinosa R. Prevalencia de displasia del cuello uterino en pacientes portadoras de Virus del Papiloma Humano, Chile. 2006; 11(2): 78-92.
8. Saúde C. El virus del papiloma humano. Rev Aten primaria. Madrid 2008; 15: 72-74.
9. Sarduy M, Martínez Y, Vasallo R, et al. Lesiones intraepiteliales cervicales de bajo grado. Regresión, persistencia y progresión a los dos años de evolución. RevCubObstetGinecol. 2009; 35 (3): 1-9.

10. Lizardo E, Alvarez F, González S, Remisión espontánea de las lesiones de cérvix de bajo grado sometidas a manejo expectante. RevMedDom 2008; 64 (1): 21-24.
11. Secretaría de Salud. Modificación a la Norma Oficial Mexicana 014-ssa2-1994, Para prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. Diario Oficial de la Federación; 31 de mayo del 2007. 27p. Disponible en: http://www.generosaludreproductiva.gob.mx/IMG/pdf/NOM-014-SSA2_31_DE_MAYO_2007-2.pdf
12. De Guglielmo Z., Rodriguez A, et. al. Virus de Papiloma Humano y factores de riesgo. RevVenezOncol 2010; 22 (1): 32-38.
13. Franco E, Duarte E, Ferenczy A, Cervical cancer: epidemiology prevention and the role of human papillomavirus infection. Montreal, Quebec. 2001; 164 (7): 1017-1025.
14. Morán RS, Fonseca C, et. al. Análisis y resultados del Programa de Detección Oportuna de Cáncer Cérvico-Uterino en mujeres de Chimalhuacán, Estado de México. RevDigUniv 2011; 12(8): 5-14.
15. Gómez D, López J. Human Papillomavirus Infection And Cervical Cancer: Pathogenesis And Epidemiology. Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology. 2007.
16. Spinoso V, Muniesa JA, El Virus del Papiloma Humano: ¿un enemigo vencido. Boletín Oncológico España 2011.
17. Documentos de Consenso. La infección por papilomavirus. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2010: 3-56.

18. Villa L, Denny L, Methods for detection of HPV infection and its clinical utility. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2006; 94 (1): S71-S80.
19. Varela S. Citología Cervical. *RevMedHondur* 2007; 73: 131-136.
20. Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. Modificación 2007.
21. Diaz J, Melo E, et. al. Citología cervico-uterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino: Una revisión sistemática de la literatura. *Actas Hispanoamericanas de Patología*. Santander, España; 2008.
22. Salomón D, Davey D et. al. El Sistema Bethesda 2001. Terminología para informar los resultados de la citología cervical. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119.
23. Sánchez M, Sardá M, Verdaguer M, et al. Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvix uterino. *RevEsp Patol* 2004; 37 (4): 395-400.
24. Alaniz A, Ortuño M, et. al. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y su correlación citocolpohistológica. *RevFacMed UNAM*; 2011; 54 (6): 13-17.
25. Casanova F, Rodríguez I, et al. Concordancia citohistológica en pacientes con lesión intraepitelial escamosa cervico-uterina de bajo y alto grado. *RevCubObst* 2010; 36 (3) 399-408.
26. Araujo E, Barroso S, et al. Infección por virus de papiloma humano en mujeres: hallazgos paraclínicos. *RevObstetGinecolVenez* 2010; 70 (2): 82-89.

27. Saslow D, Runowick CD, et. al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. CA Cancer J Clin 2009; 52: 342-362.
28. Erazo J. V. Manual de Patología Cervical. 1ª ed. Cauca; 2007.
29. García E. Guía Clínica de la Patología Cervical. Fundación Instituto Valenciano de Oncología. 2008: 1-39.
30. Puig L, Torné A, Lesión de Bajo Grado, ¿Observación o Tratamiento? Seguimiento con Colposcopia Digital. Sección de Ginecología Oncológica. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON) Barcelona. 2008.
31. Martellotto G, Matsuzaki E, et. al. Correlación cito-histológica en el carcinoma de cuello uterino y lesiones precursoras. Hosp. Nal de Clin Argentina 2011.
32. Volk E, Birdsong E. CAP Today Q&A, June 2001. Disponible www.cap.org/captoday/archive/2001/qa_0601.html
33. Joste N E, Crum C P. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytologic experience with 1582 paired cases. Am J ClinPathol 1995; 103:32-34.
34. Nelson R, Hardie M, et. al. Cytologic-histologic correlation of cervicovaginal material: a five-year retrospective review. Acta Cytologica (abstract) 1998.
35. Tritz D M, Weeks J A, et. al. Etiologies for non-correlating cervical cytologies and biopsies. Am J ClinPathol 1995; 103:594-597.
36. Radsbridge S A, Nayagam M. Discordance between cytologic and histologic reports in cervical intraepithelial neoplasia. Acta Cytologica 1995; 39:648-653.

37. Albújar P, Zavaleta A. Correlación citohistológica de Lesiones Intraepiteliales Escamosas cervicales. Acta Cancerológica 2010; 30:64-66.
38. Yeo G P, Chan K W. The accuracy of Papanicolaou smear predictions: cytologic correlation of 283 cases. HKMJ 1997;3373-6.
39. San Miguel C, Gómez M, et. al. Correlación citohistológica en lesiones escamosas intraepiteliakes como método de control de calidad en el laboratorio de citología. 2001.
40. Sotelo R, Ibarra M, et. al. Correlación citohistopatológica en el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2006. Patol RevLatin 2008; 46(4):309-14.

