

Citología vaginal: la importancia de la zona de transformación y cómo obtener una muestra adecuada

José de Jesús Curiel-Valdés*

Recepción versión modificada 04 de enero del 2001; aceptación 14 de febrero del 2001

Resumen

La citología es el método más utilizado para detección del cáncer cérvico uterino. De acuerdo a la literatura nacional existe una deficiencia en la toma de la muestra evaluada por la presencia o no de células endocervicales, de hasta el 64%. Existen múltiples instrumentos para la toma de la muestra, en el análisis comparativo entre ellos no existe diferencia estadísticamente significativa para obtener una buena muestra en condiciones ideales, sin embargo, a pesar de ello en nuestro país la toma sigue siendo muy deficiente, deduciendo que la manipulación del instrumento es inadecuada. En este artículo se revisa la metodología haciendo mención de las causas de las fallas, que van desde el desconocimiento de la anatomía del cérvix, la manipulación y la fijación de la muestra, entre otras, y se hacen observaciones para su corrección, mismas que no están contempladas en la mayor parte de la literatura publicada. Se describen los instrumentos más frecuentemente usados en México, se evalúan sus ventajas y desventajas de acuerdo al tipo de cérvix de donde se va a obtener la muestra, haciendo énfasis en algunos detalles sobre la zona de transformación del cérvix uterino, que es donde se debe obtener siempre la muestra, y qué instrumento es el más adecuado para ello. Se señalan las condiciones ideales para la fijación e identificación de la muestra. Con ayuda de estas instrucciones, de acuerdo con la literatura se logró mejorar el material adecuado de un 45 % al 77 %.

Palabras clave: Citología vaginal, control de calidad, virus del papiloma humano, detección de cáncer.

Summary

Cytology smear is the test most frequently used to detect cancer of the uterine cervix. Much is written concerning it in its three phases, analytical, post-analytical, and pre-analytical; the later implies sampling and preservation and is the purpose of this review. According to the national literature, result of the sampling is deficient in 64% of cases. Many instruments have been developed to take good samples, and statistically there is no difference between these in terms of achieving the goal of taking a good sample; despite this in Mexico bad samples persist. In this paper it is analyzed the source of these errors that are principally from ignoring the anatomy of the cervix, the handling and fixation of the sample, among others, and some observations are made that are not described in other articles in the same field. Some of the most popular instruments available in Mexico to take samples are the endocervical brush, spatula, and brush (Pappette) here described; their advantages and disadvantages are included, according to the type of cervix in which is going to be used, stressing some details concerning the transformation zone and how to select the best instrument. The results improved with these observations from 45 to 77% in taking good samples.

Key words: Vaginal cytology, quality control, human Papillomavirus, cancer detection.

* Departamento de Patología. Sanatorio Notre Dame. Asociación Mexicana de Patólogos A.C. ASCP FICS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. José de Jesús Curiel Valdés. Hamburgo 304 Col Juárez. CP (06600 México D.F, Correo Electrónico ppcuriel@prodigy.net.mx Tel 5211-4339 Fax 5286-0275.

Introducción

La citología vaginal sigue siendo un tema de actualidad, ya que es uno de los métodos más útiles para la detección del carcinoma cérvico uterino, aunque la prueba tiene ya más de 50 años, es objeto de controversias, de discusión y sigue siendo tema de publicaciones recientes debido principalmente a la baja sensibilidad y especificidad de esta técnica, que está dada por una deficiente toma e interpretación de la muestra.¹⁻³ En ella como en todo proceso de laboratorio existen tres fases, la analítica, la preanalítica y la postanalítica. La primera implica todo lo referente a la manipulación de una muestra o espécimen desde su recepción hasta la obtención de un resultado, es la parte más importante del proceso. La postanalítica implica la interpretación del resultado y su traducción clínica en el manejo de las pacientes. Ambas han sido objeto de múltiples análisis y publicaciones que son claves para la interpretación de la citología vaginal y el tratamiento subsiguiente. La fase previa, motivo de esta revisión, involucra todos los pasos previos a la interpretación del estudio, desde las instrucciones hasta el momento de realizar el análisis de la misma. En México la toma inadecuada hasta en el 64 % de las muestras es una realidad¹⁻⁷ y es la parte más importante de esta fase preanalítica. Esta cifra incluye instituciones tanto públicas como privadas. Los artículos publicados sólo mencionan las cifras (Cuadro I) y comentan la trascendencia de esta deficiencia y su repercusión en el subdiagnóstico del carcinoma cérvico uterino;¹⁻⁷ sin embargo, se limitan a señalar la deficiencia sin hacer sugerencias de cómo corregirla, sólo en un artículo se aplican algunas estrategias para corregir esta deficiencia, y logran mejorar la calidad de la toma del 45% al 77%⁸ el cual es un resultado estadísticamente significativo ($P=0.0001$). Debido a la persistencia de las cifras del carcinoma epidermoide del cuello uterino y a que sigue ocupando el primer lugar como causa de muerte por cáncer en mujeres, en México y que parte de ello se debe a la deficiencia en la toma de la muestra, se justifica una revisión de la metodología con énfasis en los pasos para la toma adecuada y los instrumentos para realizarla, así como en la experiencia obtenida en estudios previos⁷⁻¹⁹ y que han corregido los defectos en la toma de la muestra.

Antecedentes históricos

Podemos considerar dos etapas dentro de la citología vaginal. La primera desde sus inicios y la clasificación original en cinco grupos por el Dr. Papanicolaou en 1941⁹ y la segunda a partir del Sistema Bethesda (SB),¹⁰⁻¹³ creado para uniformar los reportes de citología vaginal, como una necesidad ante una llamada de atención sobre

el control de calidad en las tres fases del proceso analítico, y que estableció, bases más adecuadas para dicho proceso. El SB sólo contempla si la etapa preanalítica es adecuada o no, pero no menciona cómo corregir la deficiencia, si la hay. Es indudable que las cifras de mortalidad por cáncer cérvico uterino en los países desarrollados han disminuido importantemente a partir del SB; no ha sido lo mismo en los países en vías de desarrollo y México está incluido entre ellos.^{6-8,14} En la primera etapa, el concepto era "citología exfoliativa" es decir recoger las células ya desprendidas, sólo había dos instrumentos para la toma, el hisopo y la espátula de Ayre,¹⁵ una tercera opción es el abatelenguas cortado longitudinalmente a la mitad, que actualmente se sigue usando con mucha frecuencia en México. Para que una muestra sea adecuada, según el SB, deben existir células endocervicales (CE), ya sean normales o metaplásicas (CM); esto ha fomentado el desarrollo y perfeccionamiento de instrumentos que puedan obtener muestras con estas células. Actualmente hay una gran variedad de instrumentos mismos que han sido extensamente evaluados¹⁶⁻¹⁹ en cuanto a su capacidad para tomar una buena muestra y han sido comparados entre sí, Se ha demostrado que cualquier instrumento o la combinación de dos de ellos, generalmente cepillo endocervical y espátula, son adecuados para obtener una muestra útil de acuerdo al SB (Cuadro II), es decir, que contenga CE. Chakrabarti,¹⁸ encontró que el número de casos normales era menor cuando la muestra era obtenida con el cepillo 58.2% contra 73.7% de la espátula; sin embargo, existió un 17.6% de casos sobre diagnosticados con el cepillo: en citología fueron diagnosticados como lesiones de alto grado y en la biopsia se encontró una lesión de bajo grado o con alteraciones inflamatorias. En la mayor parte de los estudios no se hace suficiente énfasis en que el objetivo es obtener la muestra de la zona de transformación (ZT), ya que es en ella en donde se desarrolla el carcinoma epidermoide que es por mucho el más frecuente y la presencia de células endocervicales normales no indica necesariamente que la muestra se ha tomado de la ZT. El marcador fiel de que se ha hecho un muestreo de la ZT es la célula endocervical metaplásica. El SB acepta que en una muestra adecuada exista moco endocervical; sin embargo, esto puede no ser suficiente ya que este moco puede cubrir una lesión y por consiguiente a las células neoplásicas que pueden no ser aún obtenidas si el moco es abundante. Otro factor es el exceso de exudado que diluye y oscurece la muestra. El tamaño y forma del cérvix, y el sitio donde se encuentra la zona de transformación también son importantes. El objeto de esta revisión es analizar los instrumentos más usados para comprender cómo se obtiene con ellos el material cervical en un determinado tipo de cuello, comentar los datos de la literatura, separados en dos aspectos, la detección de la

cifra de muestras inadecuadas¹⁻⁷ y la estrategia para corregir dicha anomalía,⁸ y precisar las instrucciones adecuadas para la fijación e identificación de la muestra.

Cuadro I. Cuantificación de muestras inadecuadas (Células Endocervicales) en estudios de citología vaginal en varios países

Referencia	% De muestras inadecuadas	País
Curiel 1996	55	México
Lazcano 1992	64	México
Matsura 1993	48	Japón
Sherman 1993	29.4	USA

Cuadro II. Resultados comparativos del uso de diferentes instrumentos para la obtención de muestras para citología vaginal

Referencia	Instrumentos utilizados	% de muestras*
Broso	Unicum/espátula-Cepillo	95/95
Chakrabarti	Cepillo/Espátula	94/63
Cannon	Brocha/Cepillo-Espátula	60.5/65.2
Olivas	Accelon/Espátula	81/63
Sherman	Cepillo/Espátula	88.2/70.6
Curiel	Cepillo/Espátula/Hisopo	47/41/29

* de muestras adecuadas

El objetivo la zona de transformación (ZT)

Es en la zona de transformación donde se desarrolla el cáncer epidermoide del cuello uterino. Se define como el sitio de unión entre el epitelio endocervical y el exocervical (Figura 1), histológicamente la unión entre el epitelio cilíndrico y el epitelio plano estratificado no queratinizado, en casi todas las mujeres, pero principalmente durante la vida sexual activa existe entre estos dos una tercer zona de epitelio que tiene células de tipo metaplásico, que representan la transformación de las células cilíndricas distribuidas en una sola capa, en células del epitelio exocervical, que son más chicas y distribuidas en varias capas, lo que las hace más resistentes que las endocervicales. En este sitio es donde la transformación neoplásica existe con mayor frecuencia. Si conocemos las células que ahí existen, nuestro objetivo es buscarlas en el frotis del estudio citológico; una muestra con material óptimo es la que incluye CE, CM y células exocervicales (CX), todas ellas distribuidas en una capa delgada, fijadas inmediatamente y que pueden ser examinadas adecuadamente al microscopio. La cantidad de estas células puede variar ya que la zona de metaplasia puede ser extensa. La ZT no es un sitio anatómico con

morfología y situación constante, sufre desplazamientos amplios tanto hacia adentro como hacia fuera, y puede ser ondulante, todo ello de acuerdo a las alteraciones individuales secundarias a inflamación, partos, tamaño de cuello, etc. Es importante tomar en cuenta todas estas variaciones para seleccionar el instrumento que se va a utilizar y la manera de manipularlo. En la mayor parte de las mujeres esta zona tiene abundante moco, que es lo que aísla el exterior del interior, es espeso para no permitir la entrada de bacterias. Cuando existe moco muy abundante, éste debe retirarse (ver más abajo) para permitir que el instrumento, cualquiera que sea, obtenga células de esta zona. Si el moco o el exudado no son retirados, no se obtendrá material adecuado, sólo se observarán las células contenidas en el moco, que son inflamatorias, en su mayor parte, y algunas descamadas del epitelio endocervical. Este concepto de ir a buscar las células en el tejido en donde están, reemplaza al antiguo proceso de la citología exfoliativa, en donde se recogían las células desprendidas espontáneamente y que se juntaban en el fondo del saco vaginal.

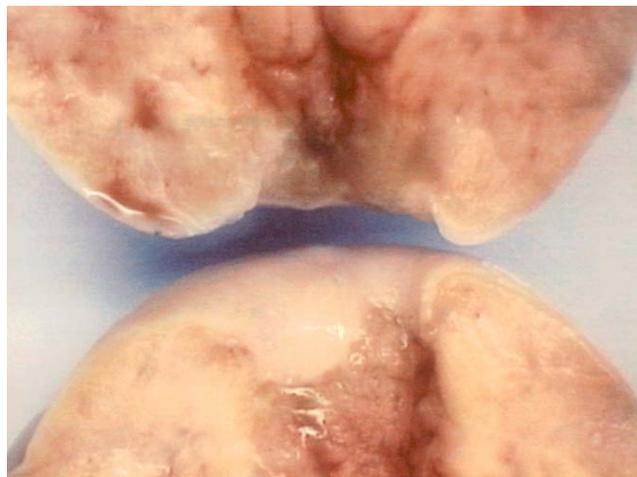


Figura 1. Corte longitudinal de cérvix de una mujer nulípara para ilustrar lo irregular de la zona de transformación: abajo es irregular y no sería visible desde el orificio cervical, en el labio superior tiene una disposición longitudinal y sí sería visible desde el orificio.

Los instrumentos

Como ya se mencionó, en cada mujer la ZT es distinta y puede estar desplazada hacia fuera o hacia adentro, por eso se debe seleccionar el instrumento más adecuado para la toma de la muestra. En el análisis de los instrumentos para obtener material endocervical mostró que

todos son adecuados para obtener este tipo de material (Cuadro II) y aunque hay diferencias numéricas expresadas en cifras absolutas, dichas diferencias no son significativas.¹⁵⁻¹⁹ Sólo en uno de los trabajos⁷ (Cuadros III al VI) se analiza quién realiza dicha toma y con qué instrumento, y se observó que con el mismo instrumento diferentes manos obtenían material de diferente calidad, lo cual se corrigió mediante⁸ instrucciones sencillas. De esta forma queda claro que no es el instrumento que se usa, sino cómo se usa y en qué paciente lo que determina la calidad de la muestra. En México existen tres instrumentos que son los más comúnmente utilizados: el cepillo endocervical, la espátula de Ayre y la brocha.

Cuadro III. Resultados de citologías vaginales comparando los instrumentos y el personal que toma la muestra

Instrumento	Número total de muestras	Número de muestras con CCE	%
Cepillo			
Médicos	340	236	69
Técnicos	710	257	36
Total	1050	493	47
Espátula de Ayre			
Médicos	102	43	42
Técnicos	42	16	38
Total	144	59	41
Hisopo			
Médicos	33	11	33
Técnicos	152	42	28
Total	185	53	29
Varios instrumentos			
Médicos	26	24	92
Dato no disponible	73	42	58
Total	1478	671	45

CCE= Células endocervicales, normales o metaplásicas

Cuadro IV. Resultados de citologías vaginales según el personal que obtuvo la muestra en relación con su habilidad para tomar buenas muestras

	Número total de muestras	Muestras con CCE	%
Médicos	501	314	63
Técnicos	977	357	37
Total	1478	671	45

CCE= Células endocervicales, normales o metaplásicas

Cuadro V. Resultados de citologías vaginales tomadas antes y después de instrucciones, efecto sobre la habilidad para tomar una muestra adecuada

	Número total de muestras	Muestras con CCE	%
Antes	1478	671	45
Después	1141	877	77

CCE= Células endocervicales, normales o metaplásicas

Cepillo endocervical

Es recto y cilíndrico (Figura 2), deben introducirse al menos tres cuartas partes en el canal endocervical y girarse, no más de 15° ya que tiene cerdas en los 360°, con este pequeño giro se logra obtener material adecuado de toda la circunferencia, el girarlo más puede provocar un sangrado y diluir la muestra. Es eficiente cuando la zona de transformación está alrededor de un orificio redondo pequeño como el de una nulípara, o bien en donde no se ve la zona de transformación que está situada hacia el canal endocervical, como sería el caso de un cérvix con atrofia. No es adecuado cuando existe un ectropión (eversión) extenso ya que la ZT se ha desplazado hacia fuera del orificio y aunque el material va a ser reportado como adecuado, ya que siempre va a contener CE, no será así porque no contiene CM pues la ZT no fue tocada por el instrumento y pueden existir zonas de displasia en la periferia que no serán depositadas en la laminilla.

Espátula de Ayre

Fue diseñada por el Dr. J. Ernest Ayre, canadiense, contemporáneo del Dr. Papanicolaou. Su forma recuerda al extremo superior del Fémur (Figura 2), de modo que la prominencia y el ángulo que tiene embonen en el orificio endocervical y el exocérvix para así obtener material de la ZT. La manipulación del instrumento es girándolo también y no se deben dar más de dos giros completos, para evitar el sangrado. Este instrumento es útil cuando la ZT está situada en la vecindad externa del orificio cervical y dichas curvaturas, la del instrumento y la del cérvix coinciden. Desde luego el cérvix, en la mayor parte de las pacientes, tiene cierta elasticidad y se acopla al instrumento. Debe tenerse la precaución de que el tamaño del orificio sea adecuado y que el instrumento realmente penetre a través de él. Se debe saber donde está la ZT y evaluar si éste es el instrumento adecuado para obtener material de esa zona.

Brocha (*Pappette*)

Consta de cerdas flexibles de hule y tiene la forma de un techo de dos aguas con las cerdas más largas en el centro, (Figura 2) que son las que entran al orificio cervical, y las más cortas en la periferia, que se quedan en el exterior. El instrumento se manipula introduciendo por el orificio las cerdas más largas y girándolo 360° entre tres y cuatro veces, el giro se suspende si hay sangrado. Al girar van "barriando" todo el sitio de contacto que generalmente es amplio; el material se deposita en la laminilla en forma longitudinal, se tiene en la parte central el material endocervical, en la intermedia hacia ambos extremos el material de la ZT y en la periferia el exocérvix. Este sería aparentemente el instrumento ideal; sin embargo, en orificios pequeños las cerdas no entran en el canal, en cuellos con ectropión amplio y en orificios muy alargados no se obtiene material de la ZT.

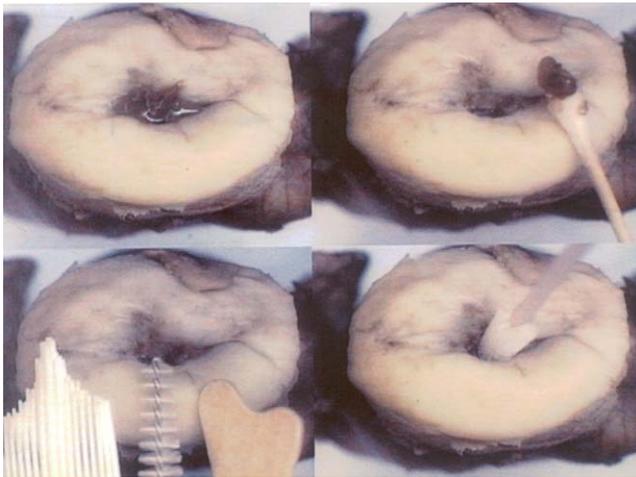


Figura 2. Cuatro imágenes en la que se aprecia: 1) superior izquierda el cervix con moco, 2) la superior derecha el moco removido con un hisopo. 3) en la imagen inferior izquierda los tres instrumentos de toma de citología juntos y frente a un cervix con zona de transformación irregular y visible. De izquierda a derecha, brocha, cepillo y espátula de Ayre. En especial en este cuello uterino el cepillo sería un instrumento adecuado para tomar material de la zona de transformación.

Otros instrumentos

Se han desarrollado varios instrumentos derivados de estos tres: 1) un cepillo más largo que se flexiona dándole la forma individual del cervix, 2) un instrumento de dos valvas con cerdas finas unidas en el extremo superior que se flexiona al entrar al cervix y como es muy elástico se adapta a su curvatura, 3) un instrumento con forma de "T", con cerdas finas en la superficie de contac-

to con el tejido, en la cual, el vástago de la T se introduce en el endocérvix y la parte horizontal de la T que es curva, raspa el exocérvix. Con todos ellos es posible obtener material adecuado, el secreto es localizar la ZT y obtener las células, no el moco o exudado que lo cubre. El hisopo que ha sido utilizado por muchos años puede ser un instrumento útil; sin embargo, es el que menos material adecuado obtiene⁷ (Cuadro III). Además tiene varios inconvenientes: es de algodón absorbente y puede secar de inmediato el material, la punta es muy gruesa y sólo en orificios muy amplios podrá tomar muestra endocervical; puede ser útil cuando la ZT está por fuera del orificio, como en el ectropión y cuando el orificio es amplio, transversal y con ZT visible.

No existe un instrumento ideal para la toma adecuada de muestras, todos tienen inconvenientes y ventajas, es la mano y la mente del que toma la muestra la que lo convierte en el instrumento adecuado, vale la pena enfatizar que no existe un instrumento que por sí solo sea ideal para todos los casos, por lo que es recomendable que se tengan cuando menos dos instrumentos para realizar una toma, quedando como opción usar uno o los dos, en una misma paciente.

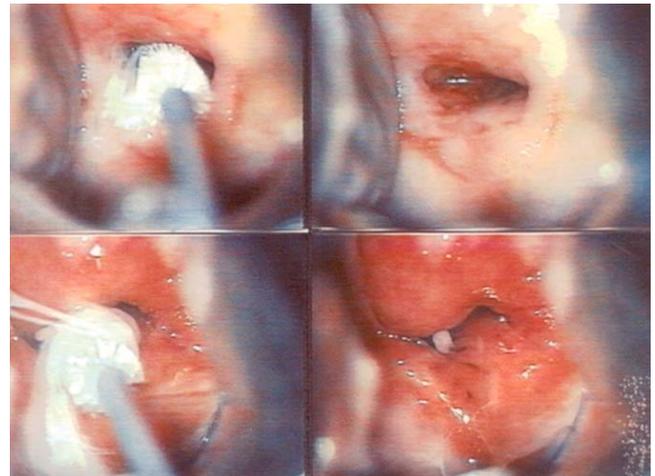


Figura 3. Cuatro imágenes, en las izquierdas se aprecia el cervix con moco, siendo removido al girar suavemente, sin rozar el cervix y en las imágenes del lado derecho la superficie cervical libre de moco y lista para obtener una muestra ideal; la superior muestra la zona de transformación en el orificio, la inferior tiene un ectropión y la zona de transformación está desplazada hacia el exterior del orificio y muy irregular.

La toma de la muestra

Un requisito indispensable es el adecuado conocimiento de la zona anatómica, esto parece demasiado obvio; sin embargo, en México la mayor parte de los estudios

citológicos, tanto privados como institucionales, son tomados por personal no médico (técnicos de laboratorio, enfermeras, químicos), que necesitan saber reconocer adecuadamente el cérvix, con sus variantes anatómicas y saber que existe una ZT. También se requiere un espejo adecuado al tipo de vagina y, muy importante, tener una iluminación adecuada, la mayor parte de las fuentes de luz utilizadas están situadas entre el observador y la paciente y dan una iluminación poco adecuada, existen espejos con una luz propia o fuentes de luz que se adaptan al espejo e iluminan adecuadamente. Además tanto la paciente como la persona que toma la muestra deben tener una posición adecuada. Una vez colocado el espejo, se visualiza el cérvix y se localiza el orificio cervical, se debe tener la precaución de no confundir el cérvix con un pliegue vaginal, para diferenciarlo se debe tratar de introducir un cepillo por el orificio y si éste desaparece se trata de un pliegue vaginal. Debe apreciarse qué cantidad de moco o exudado hay, si existe se debe retirar de manera muy suave, sin frotar el cérvix, esto puede realizarse si es exudado con un hisopo y si es moco girando un cepillo endocervical para enredar el moco, con la precaución de no rozar la superficie (Figura 3). Este moco puede ser eliminado del cepillo con ayuda de la bolsa de plástico del espejo o de los guantes, así, el mismo cepillo puede utilizarse posteriormente en la toma endocervical, y no es necesario usar dos cepillos en una misma paciente. Una vez limpio el cérvix, se localiza la ZT, ésta es el sitio donde termina una superficie blanca, generalmente lisa (que es el exocervix) y inicia una zona más roja, generalmente más rugosa y que puede ser el endocervix, epitelio metaplásico delgado o epitelio exocervical de reepitelialización, de cualquiera de estas variantes es de la ZT de donde se debe obtener la muestra para que sea adecuada, idealmente se deben abarcar tanto la ZT como la externa e interna a ella. Como ya se mencionó es conveniente tener cuando menos dos instrumentos para la toma de muestras, dos recomendables son el cepillo y la espátula, y se puede tener también la brocha como una alternativa más. Si se va a tener un solo instrumento es preferible la brocha; sin embargo, seguramente van a existir un número de casos en los que será imposible introducir la punta de la brocha por el orificio cervical. El costo de cada instrumento es muy semejante, no sufren deterioro con el tiempo, de manera que pueden conservarse indefinidamente y no es muy caro tener los tres.

El material debe fijarse inmediatamente, esto traducido en tiempo son fracciones de segundo entre el momento que se deposita la muestra en la laminilla y su fijación. Si se utiliza un frasco con alcohol la fijación de la(s) laminilla(s) es más rápida que cuando se usa spray, esto se debe a que hay que colocar la muestra, dejar la laminilla, tomar el spray, calcular la distancia y apretar la

válvula. Si se toman dos laminillas deben fijarse una por una y no esperar a tener el material en las dos para fijarlas. Un material mal fijado (desecado) no es de utilidad y siempre será necesario repetir el estudio. La identificación de la laminilla con el nombre o número de estudio es indispensable en el momento mismo de la toma, esto es para eliminar la posibilidad de confusión. Existen laminillas con un extremo esmerilado que pueden ser rotuladas con lápiz, las que carecen de este extremo deben ser rotuladas con lápiz diamante. Los datos clínicos son indispensables para una buena interpretación ya que un hallazgo como la presencia de células endometriales no significa lo mismo en una persona joven que en una mujer posmenopáusicas. En el análisis del material recibido de medios privados Curiel y cols.,⁷ reportan que después de instrucciones y consideraciones semejantes a las aquí descritas y con ayuda de fotografías,⁸ se observó una mejoría del 45% al 77% en la calidad de las muestras obtenidas, sin que el personal modificara el tipo de instrumento usado inicialmente, sólo descartó el uso del hisopo. En el cuadro III, se muestra que el laboratorio que tuvo varios³ instrumentos disponibles logró un 92% de tomas adecuadas ya que, dependiendo del tipo de cérvix se utilizó uno, dos o los tres instrumentos. En una campaña de detección de cáncer, en la zona norte del D.F., en 1997²² se revisaron 5,356 estudios citológicos y se encontró que había un 29.6% de casos con CE y había moco en un 24.2% y un 55.9% de las muestras eran inadecuadas.

Cuando se realizan simultáneamente la toma del estudio citológico y la colposcopia es posible apreciar que en un número significativo de casos existe una lesión, tal vez por virus del Papiloma Humano, (VPH) por fuera de la zona muestreada, donde no tocó el instrumento y que por lo tanto no va a ser apreciada en el estudio citológico. Esto explica un número de casos de muestras que son clasificadas como negativas aunque sí exista una lesión (falsos negativos), además existen hasta un 40% de casos de VPH que no son detectados por citología debido a que no se han manifestado en las células los cambios citopáticos que pueden ser demostrados al microscopio.²⁰

Conclusión

El estudio citológico es uno de los estudios más útiles y más frecuentemente usado para el diagnóstico temprano del cáncer cérvico uterino. En México tiene importantes fallas que llegan a ser hasta en el 64% en la toma de las muestras, por las causas aquí enumeradas, entre ellas: el desconocimiento del uso de los instrumentos en los diferentes tipos de cuello uterino, el desconocimiento de que la zona de transformación es el sitio que más

importe y es de donde se deben tomar células que deben ser de tipo endocervical, preferentemente metaplásicas, de esta forma se logra una toma adecuada de muestra para esta importante prueba.

Referencias

1. **Sherman M, Mendoza M, Lee K, Ashfaq R, Birdsong G, Corkill M, McIntosh K, Inhom S, Zahniser, Barber G, Barber C, Stoler.** Performance of liquid-based, thin-layer cervical cytology: correlation with reference diagnoses and human papilloma virus testing. *M. Mod Pathol* 1998;11:837-43.
2. **Lazcano Ponce EC, Alonso de Ruiz P, López Carrillo L, Vázquez Manriquez ME, Hernández Avila M.** Índice de calidad en citología en una muestra probabilística en la Ciudad de México. *Patología* 1992;30:201-203.
3. **Lazcano Ponce EC, Alonso de Ruiz P, Martínez Arias C, Murguía Riechers L.** Concordancia diagnóstica en citología ginecológica. *Rev. Invest. Clin* 1997;49:11-116.
4. **Milla Villeda RH.** Carta al editor *Ginecología y Obstetricia de México* 1998;66:351.
5. **Ahued A JR.** Citología vaginal Ed. *Ginecol Obstet Méx* 1997;65:227-228.
6. **Lazcano Ponce EC, Alonso de Ruiz P, López Carrillo L, Najera Aguilar P, Avila Cisneros R, Escandón Romero C, Cisneros MT, Hernández Avila M.** Validity and reproducibility of cytologic diagnosis in a sample of cervical screening centres in México. *Acta Cytol* 1997;41:277-284.
7. **Curiel Valdés JJ, Briones J.** *Mundo Médico* 1996;23:67-69.
8. **Curiel Valdés JJ.** Simple methodology for improving cervical-uterine samples. en prensa
9. **Papanicolaou G.** *New Cancer Diagnosis. Third Race Batterment Conference in Battle Creeck, Mich.* 1928.
10. The 1991 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Developed and approved at the National Cancer Institute Workshop, April 29-31, 1991.
11. **Kurman RK, Solomon D.** The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer-Verlag, 1994.
12. **Sherman ME, Weinstein M, Sughayer M, Cappellari JO, Orr JE, Erozan YS, Schiffman MH, Kurman RJ.** The Bethesda System. Impact on reporting cervicovaginal specimens and reproducibility of criteria for assessing endocervical sampling. *Acta Cytol* 1993;37:55-60.
13. Rapid communication. The Bethesda System for reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses: report on the 1991 Bethesda workshop. *JAMA* 1992;267:1892.
14. Registro histopatológico de Neoplasias en México Ssa, Dirección General de Epidemiología J GH Editores 1999.
15. **Ayre JG.** The vaginal Smear "precancer" cell studies using a modified technic. *Am J ObstetGynecol* 1949;58:1205-1219.
16. **Broso P, Ruffetti G, Fabbrini T, Francone P, Orlassino R.** The unicum and cytobrush plus spatula for cervical cytologic sampling: a comparison. *Acta Cytol* 1 996;40:222-5.
17. **Metcalfe KS, Sutton J, Moloney MD, Brown LA, Peel KR, Baines A.** Which cervical sampler? A comparison of four methods. *Cytopathology* 1994;5:219-25.
18. **Chakiabarti S, Guijon FB, Paraskevas M.** Brush vs. spatula for cervical smears. Histologic correlation with concurrent biopsies. *Acta Cytol* 1994;38:315-8
19. **Cannon JM, Blythe JG.** Comparison of the cytobrush plus plastic spatula with the cervex brush for obtaining endocervical cells. *Obstet Gynecol* 1993 Oct;82:569-72.
20. **Curiel Valdés JJ.** Detección citológica de virus del papiloma humano y su correlación con PCR: estudio prospectivo de 55 casos. *Rev. Mex. Pat. Clin* 1999;46:74-78.
21. II Congreso Internacional de colposcopia Ciudad de México septiembre 2000, CMN Siglo XXI.
22. Observación personal del autor.

