



Hace 55 años

La citología vaginal y la citología del sedimento urinario en el embarazo

ALFONSO ÁLVAREZ BRAVO,
MARIO GONZÁLEZ RAMOS,
ENRIQUE GUTIÉRREZ MURILLO,
MANUEL DOSAL DE LA VEGA.
México, D. F.

A partir del descubrimiento del ciclo estral vaginal de los roedores, debido a Stockard y Papanicolaou³⁷ y de la descripción del ciclo vaginal humano hecha por Eliseo Ramírez en 1922²⁹ y en 1928,³⁰ se perfiló un método de grandes alcances, la colpocitología, que quedó francamente establecido gracias a los estudios de Papanicolaou y Traut publicados en 1925,²³ 1933²⁴ y 1943.²⁵

El método desarrolló sus grandes posibilidades en manos de numerosos investigadores y en la actualidad es ampliamente usado tanto en su aspecto de citología funcional como para el diagnóstico del cáncer ginecológico. Fue este último aspecto, el citodiagnóstico del cáncer, perfeccionado e impulsado por Papanicolaou y Traut²⁵ el que popularizó y dio un lugar definitivo a la citología vaginal en el arsenal del ginecólogo.

La aplicación del método a la obstetricia fue menos entusiasta, no obstante sus amplias posibilidades. Ya Papanicolaou,²³ en 1925, señaló en un breve artículo la importancia de la citología vaginal durante el embarazo, pero su utilidad pasó inadvertida.

Tinoco Cabral,³⁸ en 1928, hizo una magnífica descripción del ciclo vaginal grávido puerperal estudiado por el método colpocitológico. El mismo Papanicolaou,²⁴ en 1933, precisó aún más el cuadro citológico de la gravidez. Schuman,³⁵ en 1944, publicó un trabajo en que señala la utilidad del método para el estudio de los trastornos del embarazo. La magnífica monografía de Pundel y Meensel²⁸ estudia los cuadros colpocitológicos en las distintas épocas del embarazo y señala, a semejanza de Hall¹⁷ y de Henson y Traut,³ su importancia pronóstica en la amenaza de aborto. Courier⁹ se muestra entusiasta partidario del método para el control clínico de los trastornos del embarazo y Rodríguez Lima y Kamnitzer,³² en 1955, hacen un magnífico estudio de conjunto en el que reportan su experiencia tanto en el embarazo normal como en diversos trastornos de la gestación. Comen y Rubinstein⁸ y Bonimk⁸ han empleado el método para diagnóstico del embarazo y Ezfes¹⁵ para el diagnóstico del embarazo posinmaduro. Papanicolaou²³ señaló ciertas modificaciones celulares que aparecen poco antes del parto. En los trabajos de Pundel y Meensel,²⁸ Courier⁸ y otros, se menciona también la existencia de modificaciones prepartum del cuadro colpocitológico pero, sin embargo, no se les dio mayor importancia para el diagnóstico de la madurez del embarazo, probablemente por la insuficiencia de los datos encontrados en los cuadros escritos. Como se verá más adelante, este aspecto de la citología funcional ha interesado, nuevamente, a últimas fechas y

Ponencia presentado por la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia en la VI Reunión Nacional de Ginecología y Obstetricia, León, Gto., 9-17 de Octubre de 1956.
Reproducido de Ginecología y Obstetricia de México 1957;12:73-93

constituye ahora una de las aplicaciones importantes de la citología en obstetricia.

Del Castillo, Argonz y Galli Mainini,¹² en 1946, basados en los estudios de Zuckerman^{39,40} y de Cifuentes⁷ acerca de la similitud embriológica y anatómica del epitelio vésico-uretral con el vaginal, demostraron que en las células descarnadas presentes en el sedimento urinario se observan las mismas respuestas, tan ampliamente conocidas en citología vaginal, a la acción de las hormonas esteroides. Por ello idearon emplear, para la citología funcional, el estudio del sedimento urinario. Los estudios de Raynaud³¹ y Burns⁶ acerca del origen y diferenciación de los epitelios y las modificaciones inducidas en ellos por los estrógenos, corroboran también este punto de vista.

Los mismos Del Castillo, Argonz y Galli Mainini^{13,14} demostraron, posteriormente, el paralelismo de las respuestas citológicas observadas en la citología vaginal comparada con la citología del sedimento urinario, durante el ciclo menstrual.

Lencioni¹⁹ comprobó, igualmente, este paralelismo y calculó estadísticamente su correlación estableciendo entre la citología vaginal y la del sedimento urinario una media diferencia de $7.4\% \pm 2.07$, derivada de la media general de células superficiales acidófilas de 24.9% encontrada en los frotis vaginales y la de 17.5% encontrada en los frotis de sedimento urinario. Asimismo, estableció dos fórmulas reversibles para convertir los valores de la citología del sedimento urinario en los de la citología vaginal y viceversa, cuya correlación ($r : 0.77$) es altamente significativa.

El mismo Lencioni²⁰ y Pecorone, Belizan, Leoncioni y Berli²⁶ estudiaron, también comparativamente, el ciclo citológico vaginal y el del sedimento urinario durante el embarazo, encontrando una notable correlación entre ambos.

Mc Callin, Taylor y Whitehead²¹ encontraron también variaciones significativas de la citología del sedimento urinario durante el ciclo menstrual y el ciclo grávido- puerperal y Rosen³³ reportó un extraordinario paralelismo entre las células descamadas observadas en los frotis vaginales y en los del sedimento urinario de recién nacidas, sobre todo en cuanto a su respuesta a la acción de los estrógenos.

Esta importante serie de investigaciones, y nuestra propia experiencia, nos han llevado al convencimiento de que la citología del sedimento urinario empleada en su aspecto funcional, es decir, para el estudio de la acción de las hormonas esteroides, merece absoluta confianza y es del todo comparable con la citología vaginal.

La aparición de este nuevo método no tendría mayor importancia si sus ventajas se superpusieran a las de la citología vaginal, pero es evidente que la citología del sedimento urinario tiene las siguientes a su favor:

1. En los casos de infecciones e infestaciones vaginales los frotis vaginales son sucios y se presentan alteraciones celulares de ese origen, cosa que no sucede en los frotis del sedimento urinario.
2. Los frotis de sedimento urinario son incomparablemente más limpios y de más fácil lectura que los vaginales en los casos de pérdidas sanguíneas que acompañan a la gestación. Esto hace que deba preferirse cuándo se emplea la citología para el control de la amenaza de aborto.
3. Para la toma del producto no es necesario que la enferma acuda al laboratorio, cosa inconveniente en los casos que se le ha prescrito reposo, ni tiene que recurrir a una persona adiestrada en la toma del producto vaginal. Le basta con enviar una muestra de orina, después de varias horas de no haber orinado y previo aseo vulvar.

La confianza en el método de citología urinaria y las razones apuntadas nos han llevado a preferirla, sistemáticamente, como medio de citología funcional, particularmente durante el embarazo.

Citología del ciclo grávido puerperal

Los estudios mencionados en las líneas anteriores y otros a que haremos referencia a continuación han llevado al conocimiento de los cuadros citológicos del ciclo grávido- puerperal, tanto vaginal como del sedimento urinario.

Las células vaginales, cervicales y vesicouretrales descamadas durante el embarazo, salvo las particularidades a que se hará mención en su oportunidad, no se distinguen de las células encontradas fuera de la gravidez. A semejanza de lo que pasa en la citología funcional del ciclo menstrual, es la relación recíproca de los distintos elementos encontrados lo que forma los diversos cuadros citológicos del ciclo grávido- puerperal. De allí la importancia de hacer colpocitogramas y urocitogramas por medio de la cuenta celular diferencial, como lo han recomendado con grandes ventajas Ferin y Demol,¹⁶ De Allende y Orías,¹⁰ Pundel²⁷ y Schmitt.³⁴

El ciclo de descamación epitelial grávido- puerperal se caracteriza por fenómenos proliferativos y de inhibición

estrogénica, correlativos de la progresiva producción de las hormonas esteroides del ovario primero y de la placenta después, a los que sigue una fase regresiva inmediatamente anterior al parto quizá relacionada con fenómenos de senilidad placentaria, de acuerdo con los estudios de Smith y Smith.³⁶

En la primera semana del embarazo se aprecia el aspecto conocido en citología endócrina como “cuadro luteínico” pero con franca leucopenia. Predominan, pues, las células de la capa intermedia, basófilas, de bordes doblados, de núcleos vesiculosos o fusiformes, agrupadas frecuentemente en colgajos. Existen también las células “naviculares” de forma ojival y protoplasma limpio, descritas por Papanicolaou.²⁴

Hasta la cuarta semana se conserva este cuadro con ligeras variaciones y se aprecia un aumento en el número de leucocitos. Los índices cariopícnótico y acidofílico no pasan del 5%.

De la quinta a la décima semana existen variaciones evidentes caracterizadas por un aumento progresivo de la acidofilia y la cariopícnosis que según Pundel y Meensel,²⁸ Mussi y Falcoff²² y Pecorone y colaboradores²⁶ llega hasta 10 a 20%, pero que según Rodríguez Lima y Kamnitzer³² podría alcanzar valores hasta del 60 a 80% al final de este periodo. En citología urinaria los valores son inferiores. En nuestra experiencia nunca hemos encontrado índices superiores al 10%. Este fenómeno de cornificación no ha sido explicado satisfactoriamente. Quizá sea debido, como se ha supuesto,²⁸ al traspaso de la función de secreción esteroide, del ovario a la placenta. Durante este periodo vuelve, además, la leucopenia, desaparecen las células naviculares y hay ausencia, a veces completa, del fenómeno de aglutinación celular.

Del cuarto al sexto mes^{21,32} se establece el cuadro típico de embarazo, con reaparición de celdillas naviculares y leucocitos, disminución de los índices de cariopícnosis y acidofilia, incremento del fenómeno de aglutinación celular y del número de celdillas descamadas y notable reducción del número de celdillas de la capa superficial. Al cuarto mes el índice acidofílico es inferior al 10% y después baja al 5%, para ser inferior al 2% hacia el noveno mes. Hacia el séptimo mes, según Papanicolaou,²⁴ las celdillas de la capa intermedia, plegadas al nivel de sus bordes, adquieren la forma de “valvas de ostra”.

El cuadro típico de embarazo, que es la expresión de una actividad esteroide plena, ha sido descrito por dos de noso-

tros,¹ en valores porcentuales de urocitograma, de la siguiente manera: Presencia de menos del 2% de celdillas acidófilas, menos del 10% de celdillas cariopíctóticas, menos del 20% de celdillas superficiales, abundancia de celdillas de la capa intermedia y celdillas naviculares y profundas.

Al final de la gestación desaparece el cuadro gravídico y, aproximadamente, una semana antes del parto, se presentan modificaciones sugerentes de la madurez del embarazo.

Los estudios hechos a propósito de esta última semana del embarazo han sido contradictorios por sus resultados no definitivos porque han sido parciales y porque las modificaciones celulares se suceden con rapidez a través de estos últimos días del embarazo.

Ya dijimos que Papanicolaou²³ señaló modificaciones celulares precursoras del parto. Pundel y Meensel²⁸ se refirieron al aumento del índice acidofílico y De Wateville,¹¹ en 1955, llamó la atención sobre el fenómeno de desvitalización celular. También en 1955 ratificaron, parcialmente, estos hallazgos Lemberg, Siegfried y Stamm¹⁸ y Rodríguez Lima y Kamnitzer³⁸ y, en el presente año, Barnes y Zuspan.²

Nuestros estudios, hechos en 1955 y reportados en la Primera Reunión Tocoginecológica Internacional de Cuba,¹ basados en el urocitograma, permitieron describir dos cuadros en los que se toman en cuenta los diversos tipos celulares y su relación porcentual.

Estos cuadros fueron expresados en la siguiente forma:

- a) Cuadros intermedios entre el patrón típico de embarazo y el de madurez gravídica, que aparecen de 3 a 7 días antes del parto y que se consideran iniciación del proceso de senilidad placentaria. 2 a 10% de celdillas acidófilas, hasta el 30% de celdillas cariopícnóticas y hasta 40% de celdillas superficiales, con disminución proporcional de las celdillas intermedias, naviculares y profundas.
- b) Cuadro de madurez gravídica o de senilidad placentaria, que se presenta dentro de los tres días anteriores al parto: más de 10% de celdillas acidófilas, más del 30% de celdillas cariopícnóticas y más de 40% de celdillas superficiales, disminución de las celdillas intermedias y muy escasas o ausentes celdillas naviculares y profundas.

En la actualidad, como se verá en el curso de este trabajo, hemos tomado además en cuenta la presencia de

leucocitos, de fenómenos de aglutinación y de desvitalización celular y de alteraciones nucleares. Además, hemos dado importancia al hecho inusitado de que la eosinofilia predomina en las células intermediarias.

En el puerperio, el frotis es de tipo atrófico, con muy escasas celdillas superficiales y predominio de celdillas intermediarias y, sobre todo, profundas.

Dado que el paralelismo indudable entre la citología vaginal y la del sedimento urinario tienen su correlación a distintos niveles (Lencioni¹⁹) hemos preparado el siguiente cuadro que da idea de los valores comparativos del índice acidofílico, de acuerdo con los trabajos de Pecorone y colaboradores.²⁶

En el Cuadro I se aprecia que la dispersión de valores de la acidofilia en la primera mitad del embarazo es mayor para la citología vaginal que para la del sedimento urinario, la que puede deberse, quizá, a condiciones locales de la vagina, como piensan los autores de este estudio.

Cuadro I. Variación porcentual de la acidofilia del frotis vaginal y del frotis del sedimento urinario en el embarazo normal

Mes del embarazo	Colpocitograma (Promedio) %	Urocitograma (Promedio) %
I	4.60	3.10
II	10.76	4.73
III	9.08	5.11
IV	6.37	3
V	3.83	3.63
VI	1.84	2.70
VII	2.60	2.55
VIII	1.28	2.55
IX	1.63	1.93
		0.63
40 semanas	20.0	15.0

Tomado de Pecorone y col.²⁶ adicionado por nosotros con datos para el primer mes y la última semana del embarazo.

MATERIAL Y MÉTODO

Por las ventajas que para estos estudios hemos reconocido a la citología del sedimento urinario, la hemos preferido y utilizado exclusivamente en el curso del presente trabajo.

Se siguió la técnica descrita por dos de nosotros¹ con modificaciones sugeridas posteriormente por González Ramos, que permiten obtener mayor riqueza celular y eliminan las alteraciones cromáticas celulares debidas a la desecación.

Preparación del frotis.

- 1° Se utilizó casi siempre la orina de la primera micción matutina, previo aseo vulvar. En algunas ocasiones se empleó la orina de una micción indeterminada, después de más de tres horas de no haber orinado.
- 2° Se centrifugaron dos porciones de 15 cc de orina durante tres minutos a 1000 revoluciones por minuto. En los casos en que el sedimento fue escaso, se repitió el proceso una o dos veces más.
- 3° Se decantó la orina, y manteniendo el tubo invertido, se aspiró el sedimento adherido al tubo por medio de una pipeta de Pasteur. Se extendió suavemente el sedimento en dos portaobjetos que se sumergieron inmediatamente en una mezcla de partes iguales de alcohol-éter. González Ramos insiste en el hecho de mantener el tubo invertido durante la aspiración del sedimento con objeto de que no escurra orina de las paredes hacia el fondo, lo que diluye el sedimento y altera su fijación.

Coloración

El frotis puede teñirse con cualquiera de los métodos aconsejados para este tipo de estudios. Nosotros empleamos el método de coloración que hemos descrito en un trabajo previo¹ y el método clásico de Papanicolaou.

Lectura

Convencidos, como dijimos, de las ventajas que para la interpretación de los frotis tiene el hacer la cuenta celular diferencial aconsejada por diversos autores,^{10,16,27,34} no nos conformamos con apreciar el aspecto general del frotis y los caracteres celulares, sino que se hizo siempre un urocitograma diferencial, contando cuando menos 300 células de campos distintos, para expresar los valores porcentuales de celdillas acidófilas, de celdillas cariopictóticas y de celdillas superficiales. Además, se anotaron los siguientes caracteres: celdillas naviculares, características de las celdillas basófilas, fenómeno de aglutinación celular, alteraciones nucleares, fenómenos de desvitalización celular y leucocitos.

Material

Se estudiaron 3,258 frotis de sedimento urinario correspondientes a 1,198 enfermas, 871 con embarazo normal y 327 con embarazo patológico.

Se empleó el método con diferentes objetos que aparecen enlistados en el Cuadro II, en el que se señala también el número de enfermas estudiadas y el número de estudios citológicos practicados:

El método de estudio y manejo de los casos correspondientes a estos diversos grupos fue el siguiente:

Diagnóstico del embarazo. Se estudiaron 100 enfermas con diagnóstico o presunción clínica de embarazo y amenorrea de 6 a 10 semanas. En cada caso se hizo una citología del sedimento urinario y una reacción de Galli Mainini. El criterio para diagnosticar embarazo por medio de la citología fue el enunciado al principio de este trabajo en relación con el cuadro citológico de las primeras diez semanas de embarazo.

Determinación de la madurez del embarazo. Con este objeto se tomaron tres lotes distintos de enfermas. Un primer grupo de 100 casos en que se tomó la orina dentro de las primeras seis horas de parto espontáneo, a término (39 a 40 semanas de embarazo), cuando la dilatación cervical tenía 3 a 4 cm. Se seleccionaron únicamente casos con antecedentes de embarazo normal, con presentación de vértice y membranas ovulares íntegras en el momento de recoger la orina.

En el segundo grupo de 665 casos se hizo un urocitograma a las 38 semanas del embarazo. Cuando el frotis no mostró signos de madurez para el parto se repitió el estudio cada semana hasta que el parto fue inducido o se inició espontáneamente.

En el tercer grupo, de seis casos, se hizo un estudio en serie por medio de citologías practicadas cada 1 a 3 días hasta la iniciación del parto espontáneo.

Control clínico de la amenaza de aborto. Se estudiaron 185 casos de mujeres con embarazo de 6 a 16 semanas, en quienes se hizo diagnóstico clínico de amenaza de aborto. Cuando el diagnóstico de embarazo no era clínicamente evidente se comprobó por medio de reacciones de Friedman o de Galli Mainini. Para el manejo de las enfermas se procedió de acuerdo con lo siguiente:

1. Reposo y antiespasmódicos hasta tener el reporte del primer urocitograma.
2. Urocitograma diario hasta obtener cuadros de actividad esteroide normal o hasta haber ausencia total de síntomas durante siete días.
3. Se administró progesterona en los casos en que la citología mostró deficiencia de esta hormona, en las siguientes dosis: en los casos de deficiencia severa, 159 mg diarios; en las deficiencias moderadas 120 mg diarios. Cuando se reportó insuficiencia estrogénica se administraron 150 mg diarios de dietilestilbestrol. En los casos de deficiencia mixta se administraron diariamente 120 mg de progesterona y 150 mg de dietilestilbestrol.
4. Se suspendió el tratamiento cuando el cuadro citológico fue normal o cuando hubo ausencia total de síntomas durante siete días.

Cuadro II. Material de estudio del primer trabajo

<i>Objeto del estudio</i>	<i>n</i>	<i>n urocitogramas</i>
Para diagnóstico del embarazo	100	100
Para determinar la madurez del embarazo		
Estudios en las primeras horas del parto	100	100
Estudios al final del embarazo	665	885
Estudios en serie durante las dos últimas semanas del embarazo	6	37
Para control clínico de la amenaza de aborto	185	1569
Casos de aborto incompleto	42	89
Para control clínico de la amenaza de parto prematuro	131	125
Casos de embarazo ectópico	6	19
Casos de mola hidatiforme	3	15
Casos de hiperémesis gravídica	8	77
Casos de pre-eclampsia y eclampsia	39	182
Óbito fetal in útero	6	22
Casos de placenta previa	7	38
TOTAL	1,198	3,258

5. Siempre que fue posible se controló a las enfermas que continuaron su embarazo por medio de estudios citológicos semanarios durante 2 o 3 semanas.

Aborto incompleto. Para conocer el cuadro citológico urinario de esta entidad clínica se hicieron estudios en 42 enfermas. Para conocer la respuesta del epitelio uretro-vesical a las hormonas esteroideas administradas se continuó el tratamiento de progesterona y dietilestilbestrol, a pesar de su inutilidad terapéutica, y se hicieron urocitogramas diarios hasta que se practicó el legrado del útero. En todos los casos el producto del legrado mostró restos coriales.

Parto prematuro. Se hizo el estudio citológico del sedimento urinario diariamente hasta la cesación de las contracciones uterinas o hasta que se efectuó el parto prematuro.

Embarazo ectópico. Se hizo urocitograma diario, durante dos o tres días, en seis enfermas con embarazo ectópico, en proceso de aborto o de rotura. Todas ellas fueron operadas y se comprobó el diagnóstico durante el acto quirúrgico.

Mola hidatiforme. En tres casos de embarazo molar comprobado se hizo el estudio citológico urinario diariamente hasta que se hizo el vaciamiento uterino.

Hiperemesis gravídica. En este grupo se hizo un urocitograma diario hasta la desaparición del síndrome.

Preeclampsia y eclampsia. En estas enfermas se hizo diariamente el estudio citológico del sedimento urinario hasta que se controló clínicamente la gestosis o hasta que se interrumpió el embarazo.

Óbito fetal in útero. En seis casos de muerte fetal in útero, comprobados clínica y radiológicamente, se hicieron de 2 a 4 estudios citológicos. La muerte fetal prenatal se comprobó, además, al nacimiento del producto.

Placenta previa. Se hizo un estudio citológico diario en las enfermas de este grupo hasta la suspensión del sangrado o hasta que fueron intervenidas quirúrgica u obstétricamente.

RESULTADOS

Presentamos 103 resultados obtenidos de acuerdo con los grupos que fueron objeto del estudio.

Diagnóstico del embarazo. En 80 casos se obtuvieron resultados positivos de embarazo tanto con el urocitograma como con la reacción de Galli Mainini. En diez casos coin-

cidió también la citología urinaria con la reacción biológica en sus resultados negativos. En seis casos de Galli Mainini positiva, el urocitograma no mostró el cuadro citológico de embarazo y en cuatro casos en que la reacción biológica fue negativa, se hizo diagnóstico citológico positivo (Cuadro I y II). En resumen, los resultados de la citología del sedimento urinario en comparación con la reacción de Galli Mainini, le conceden una exactitud de 90%.

Cuadro III. Estudio comparativo de la citología del sedimento urinario y de la reacción de Galli Mainini para el diagnóstico del embarazo (100 casos).

Concordancia:	
Citología y R. de Galli Mainini positivas	80
Citología y R. de Galli Mainini negativas	10
Total	90
Discordancia:	
Citología negativa y R. de Galli Mainini positiva	6
Citología positiva y R. de Galli Mainini negativa	4
Total	10

Determinación de la madurez del embarazo. Los resultados obtenidos en los tres grupos estudiados fueron como sigue:

En 99 de las 100 personas enfermas en quienes se practicó el estudio citológico urinario en las primeras horas del parto espontáneo a término se apreció un cuadro citológico típico, no comparable a ninguna otra condición endocrinológica o gravídica. En un caso el cuadro fue incompleto según se verá después.

1. Relación porcentual de células:

Celdillas acidófilas: de 13 a 62% (promedio: 22.3%)

Celdillas cariopcnóticas: de 16 a 36% (promedio: 19.9%)

Celdillas superficiales: de 12 a 47% (promedio: 22.7%)

Celdillas basales: de 3 a 19% (promedio: 9%)

2. **Fenómeno de aglutinación celular:** este fenómeno se apreció solo en 4% de los casos y en ellos las agrupaciones celulares fueron poco numerosas.

3. **Fenómenos de desvitalización celular:** en 96% de los casos se encontraron alteraciones caracterizadas por disminución notable del apetito tintorial, citoplasma irregular, contornos celulares esfumados y, con frecuencia, citolisis avanzada.

4. *Alteraciones nucleares*: en 100% de los casos se encontraron alteraciones nucleares en las celdillas intermedias y basales. Estas consistieron en núcleos grandes en 50% de los casos y de células multinucleadas (2 a 6 núcleos por célula) en 66%.
5. Llamó la atención que buena parte de las celdillas acidófilas son de tipo intermedio.
6. *Leucocitos*. En 76% de los casos no había leucocitos o eran escasos. En 24% restante se encontraron en mediana abundancia.

Sólo en un caso, como ya se dijo, el cuadro fue incompleto por tener un índice acidófilo de 4% y un índice cariopícnótico de 6%. Había, sin embargo, evidentes fenómenos de desvitalización celular y alto porcentaje de alteraciones nucleares.

En resumen, *el cuadro citológico urinario del principio del parto* que encontramos en 99% de los casos se caracteriza por la disparidad entre la reacción acidófila intensa y la cariopícnosis discreta, por el buen número de celdillas basales profundas, sobre todo si se compara con el cuadro inmediatamente anterior al parto, por la ausencia de aglutinación celular, por fenómenos muy constantes de desvitalización celular, por francas alteraciones nucleares de las celdillas intermedias y profundas, y por la poca cantidad de leucocitos.

En el grupo de casos estudiados semanalmente en las últimas semanas del embarazo se encontraron los cuadros descritos por dos de nosotros¹ y que han sido recordados al principio de este trabajo. Salvo un caso que tenía un cuadro citológico al inicio de maduración y que, sin embargo, dio a luz a las 24 horas, se corroboró que el patrón citológico que hemos llamado “de madurez gravídica” aparece de 1 a 3 días antes del parto los cuadros intermedios se presentan siete días antes del parto.

En el grupo de casos estudiados para este trabajo encontramos, además de los datos de relación porcentual descritos por Álvarez Bravo y González Ramos¹ para el cuadro de “madurez gravídica”, los siguientes hechos de interés:

1. El fenómeno de aglutinación celular, que es típico del cuadro citológico del embarazo avanzado, es muy poco frecuente inmediatamente antes del parto (10%).

2. En 40% de los casos existen fenómenos de desvitalización celular que excepcionalmente llegan a los grados de citolisis encontrados por nosotros en los cuadros citológicos del principio del parto, pero que son francamente ostensibles.
3. Existen las alteraciones nucleares descritas para el cuadro citológico del principio del parto, aunque en menor proporción y menor intensidad.
4. Hay leucopenia.
5. Se aprecia el hecho inexplicable de que buena parte de las celdillas eosinófilas son de tipo intermedio.

En el grupo de casos en que se hizo una serie de estudios citológicos del sedimento urinario, cada 1 a 3 días, durante las dos últimas semanas del embarazo, se apreció el paso gradual del cuadro típico de embarazo, propio del noveno mes, a los cuadros intermedios y por fin al de madurez para el parto. Se apreció en todos ellos que las modificaciones celulares son oscilantes y relativamente lentas (en 4 a 7 días) hasta llegar al cuadro de madurez que, a veces, entra en escena súbitamente, apenas unas horas o un día antes del inicio del parto.

Control clínico de la amenaza de aborto. En 183 de los 184 casos estudiados por amenaza de aborto (99.4%) se encontraron alteraciones del cuadro citológico propio del embarazo. El caso restante mostró un cuadro normal, a pesar de existir pérdida sanguínea: se trató exclusivamente con reposo y cesó el sangrado en dos días, fue dada de alta al 59 día en buenas condiciones.

Las alteraciones del cuadro citológico encontradas en los 183 casos fueron de tres tipos:

1. En 149 casos, es decir en 80.9%, se apreció elevación de los índices acidófilo y cariopícnótico por arriba de los valores normales, disminución o desaparición del fenómeno de aglutinación celular y de las celdillas naviculares. Este cuadro, que fue considerado como de insuficiencia progesterónica, se clasificó en cuatro grados: Una cruz (+): Índices acidófilo y cariopícnótico de 10 a 15% respectivamente.

Dos cruces (++) : Índices acidófilo y cariopícnótico de 15 a 20%. Persiste el fenómeno de aglutinación celular.

Tres cruces (+++) : Índice acidófilo de 20 a 50% e índice cariopícnótico de 20 a 30%; raramente se encuentran celdillas naviculares y aglutinadas.

Cuatro cruces (+++): Índice acidofílico de 20 a 50% e índice cariopicnótico de 30 a 50%; no hay aglutinación celular ni celdillas naviculares; hay abundantes leucocitos.

2. En siete casos, o sea 3.8%, se encontró disminución ostensible del fenómeno de proliferación de la capa intermedia, con la consiguiente disminución del número de celdillas de este tipo y aumento del número de celdillas basales. Se encontraron abundantes leucocitos. Los índices eosinofílico y cariopicnótico fueron normales. Este cuadro se consideró de insuficiencia estrogénica.

3. En 27 casos (14.6%) se encontró un cuadro atrófico caracterizado por poca descamación celular, abundancia de celdillas basales, sobre todo profundas, con núcleos cromófilos de abundantes leucocitos. Este cuadro se consideró como de insuficiencia mixta grave.

En estas enfermas se controló la terapéutica por medio de citologías urinarias diarias. Las respuestas citológicas fueron irregulares pues se estableció un sistema terapéutico rígido sin empeñarnos en obtener un cuadro citológico de actividad esteroide normal. Sin embargo, en 71% de los casos se apreció una respuesta congruente con la terapéutica y con la evolución clínica de las enfermas. En 25 casos, en cambio, en que suspendió la terapéutica por ausencia total de síntomas durante siete días, el urocitograma continuó mostrando insuficiencia progesterónica + y + + a pesar de que el embarazo continuó normalmente cuando menos durante el periodo de 2 a 4 semanas en que estas enfermas fueron vigiladas. Asimismo, en dos casos en que la citología de control terapéutico mostró actividad esteroide normal, se presentó el aborto.

Aborto incompleto. En los 42 casos de aborto incompleto (100%) se encontró un cuadro citológico de tipo atrófico caracterizado por abundancia de celdillas de la capa basal, sobre todo profundas, con núcleo cromófilo, poca descamación celular y abundantes leucocitos.

Con objeto de comprobar hasta dónde llega la respuesta del urocitograma a la administración de estrógenos y

progesterona, estas enfermas fueron tratadas con dietilstilbestrol y progesterona de acuerdo con el método que empleamos para los casos de amenaza de aborto y se apreció una evidente modificación del cuadro citológico que en algunos casos llegó a tomar los caracteres propios del embarazo normal, no obstante la ausencia de un huevo activo.

Amenaza de parto prematuro. En las 31 enfermas con amenaza de parto prematuro (100%) se encontraron los cuadros citológicos regresivos descritos como propios de la última semana del embarazo normal. En todos los casos que fueron controlados y en los que continuó el embarazo, el cuadro citológico adquirió los caracteres propios del embarazo.

Embarazo ectópico. En los seis casos de embarazo ectópico (100%) se apreciaron modificaciones citológicas evidentes: dos casos (33%) dieron el cuadro citológico atrófico que descrito y 4 (66%) presentaron el cuadro de insuficiencia progesterónica calificado con cuatro cruces (+++ +). La reacción de Friedman fue positiva en cinco de estos casos y negativa en un caso.

Mola hidatiforme. En ninguno de los 15 frotis del sedimento urinario correspondiente a las tres enfermas estudiadas se encontraron alteraciones citológicas del cuadro de embarazo.

Hiperemesis gravídica. En las ocho enfermas de este grupo (100%) se apreció una intensa reacción de cornificación con índice acidofílico, hasta de 50% e índice cariopicnótico hasta de 40%. En todos los casos, también, se apreció una mejoría o normalización del cuadro citológico cuando desapareció el síndrome. Dos enfermas fueron tratadas exclusivamente e dosis altas de progesterona y seis con dieta, reposo, sugestión, sedantes y anticolinérgicos.

Preeclampsia y eclampsia. En 31 de los casos de este grupo (79.4%), en los que están incluidos tres casos de eclampsia; la citología del sedimento urinario no mostró alteración alguna. En los ocho casos restantes (20.5%) hubo elevación moderada (4 a 12 %) de los índices acidofílico y cariopicnótico. Hay que tomar cuenta, sin embargo, que todas ellas tenían de 38 a 40 semanas y que tres de ellas dieron a luz de uno a tres días después.

Óbito fetal in útero. En los seis casos de muerte fetal in útero (100%) se encontró un cuadro típico atrófico ya descrito.

Placenta previa. En 40 urocitogramas practicados a ocho enfermas con placenta previa se encontró siempre el cuadro típico de embarazo (100%).

Cuadro IV. Tipos de alteraciones citológicas del sedimento urinario encontradas en 184 casos de amenaza de aborto

	<i>n</i>	%
Cuadro normal de embarazo	1	0.5
insuficiencia progesterónica	149	80.9
insuficiencia estrogénica	7	3.8
Cuadro atrófico	27	14.6

COMENTARIO

Es evidente que la citología vaginal y la citología del sedimento urinario expresan claramente las condiciones hormonales del embarazo en lo que hace a las hormonas esteroides y que no muestran alteraciones citológicas relacionadas con el tenor de la hormona gonadotrópica. A este último propósito basta recordar que no encontramos alteración alguna en casos de mola hidatiforme en los que la increción gonadotrópica es tan intensa.

Después del estudio que se reporta en este trabajo tenemos el convencimiento de que la citología del sedimento urinario es tan sensible como la vaginal a las variaciones hormonales del embarazo y tiene sobre ella indudables ventajas ya mencionadas y que le dan un lugar de privilegio en la citología funcional y, más particularmente, durante el embarazo. El único obstáculo de la citología urinaria es la preparación del frotis, que es difícil. Sin embargo, gracias a la técnica descrita, desarrollada por uno de nosotros (González Ramos), es fácil y seguro obtener frotis con gran riqueza celular y sin alteraciones cromáticas artificiales.

La relación que hemos hecho de los cuadros citológicos encontrados y nuestra experiencia, ponen de manifiesto la necesidad de hacer "urocitogramas" en los que se aprecie de manera fácil y segura la relación porcentual de las células presentes, sobre todo para la expresión de los índices eosinofílico y cariopictónico. La cuenta diferencial da, además, una idea de la intensidad del trastorno.

A propósito de la utilidad de la citología del sedimento urinario durante el embarazo se ofrecen interesantes comentarios.

Para el diagnóstico temprano del embarazo nos parece de poca utilidad ya que su sensibilidad frente a una reacción biológica fue solamente del 90%. Esta cifra es semejante a la reportada por Bonime⁵ y ligeramente superior a la señalada por McCallin y colaboradores.²¹

Para la determinación de la madurez del embarazo nos parece un método de gran alcance y de utilidad práctica. Numerosos autores, desde Papanicolaou hasta la fecha, han encontrado alteraciones citológicas precursoras del parto. Los datos que ahora reportamos ponen claramente de manifiesto la existencia de variaciones progresivas y muy particulares de la última semana del embarazo. Sin embargo, hay anarquía de resultados y poco entusiasmo de algunos autores porque sus estudios han enfocado sólo parcialmente el problema.

Así, por ejemplo, Pundel y Meensel²⁸ han estudiado solamente el aumento del índice eosinofílico, de Watteville¹¹ ha basado únicamente sus trabajos en la presencia de celdillas desvitalizadas, Lemberg-Siegfried y Stam¹⁸ en el fenómeno de cornificación y Barnes y Zuspan² en la ausencia de celdillas naviculares, la presencia de celdillas desvitalizadas, la falta de apetito tintorial y la presencia de leucocitos y moco. Las cifras dadas por estos autores como índice de frecuencia de la aparición de los cuadros por ellos tomados en cuenta varía de 77 a 90%. En estudios cronológicamente simultáneos o anteriores a los que acabamos de referir, dos de nosotros¹ encontraron, por medio de la cuenta celular diferencial, datos evidentes para determinar la proximidad del parto y precisar la fecha de aparición de estos fenómenos. En el estudio presente se tomaron 100 orinas en las primeras horas del parto y se encontró en 99% de los casos un cuadro tan típico y particular que lo hace inconfundible. De gran importancia en el reconocimiento de este cuadro, además de la cuenta celular diferencial, son la ausencia de aglutinación celular, los fenómenos de desvitalización celular, las alteraciones nucleares y las numerosas celdillas intermediarias eosinófilas. Si se temen en cuenta todos estos factores se apreciará que los cuadros citológicos inmediatamente previos al parto, ya intermediarios o de madurez gravídica, son semejantes al cuadro del principio del parto, pero con alteraciones menos marcadas, aunque igualmente reconocibles. En nuestra experiencia, reportada en este trabajo, es posible determinar la proximidad del parto, con una antelación de 1 a 7 días, en casi 100% de los casos. De los signos encontrados en los frotis tienen particular valor para el diagnóstico de madurez, en orden de importancia semiológica, la elevación del índice acidofílico, los fenómenos de desvitalización celular, la elevación del índice cariopictónico, la desaparición de los grupos de células aglutinadas, las alteraciones nucleares y las celdillas intermediarias acidófilas. Estas últimas constituyen un fenómeno inexplicable reportado por Bernstein y Rakoff²⁴ en la amenaza de aborto.

Creemos que deben considerarse los cuatro cuadros citológicos siguientes:

- I. Cuadro de actividad esteroide plena, típico del noveno mes del embarazo.

- II. Cuadros intermediarios que aparecen de 3 a 7 días antes del parto.
- III. Cuadro de madurez gravídica para el parto.
- IV. Cuadro citológico de principio del parto.

Estos cuatro cuadros han sido ya descritos en el curso de este trabajo. La interpretación de su causa es difícil, pues ni se trata simplemente de una reacción estrogénica de cornificación, ni es propiamente un cuadro regresivo como sugieren Rodríguez Lima y Kamnitzer.³² Al lado de estos fenómenos hay otros que no podemos explicar, como la acidofilia de las células intermediarias, la disparidad entre los índices acidofílico y cariopícnótico que se presenta en el momento del parto, las alteraciones nucleares (sobre todo la aparición de células multinucleadas), que pudieran estar, quizá, en relación con algún fenómeno desencadenante del parto. Pensamos en esa posibilidad basados en el hecho de que las alteraciones iniciales, que por cierto se establecen con relativa lentitud, consisten casi exclusivamente en la elevación de los índices de acidofilia y cariopícnosis, y todos los demás fenómenos aparecen bruscamente después, mucho antes del parto, y se establecen francamente en cuanto éste empieza.

Para el control clínico de la amenaza aborto el urocitograma es un recurso de valor. Según Pecorone y colaboradores,²⁶ que hicieron un estudio comparativo, es superior a la citología vaginal por similitud de las causas de error derivadas de las secreciones locales de la vagina y dar índices uniformes. El valor de la citología vaginal urinaria para el diagnóstico de las condiciones hormonales del embarazo amenazado de parto es evidente según la estadística que reportamos y la experiencia de Bonime,⁵ Rrier,⁹ Pecorone y colaboradores, Rodríguez Lima y Kamnitzer,^{17,32} Bensosn y Traut³ y otros. El diagnóstico del urocitograma en nuestros casos fue de 99%.

Las alteraciones encontradas consisten fundamentalmente en una elevación de los índices acidofílico y cariopícnótico. Interesa, además, apreciar la deficiencia de proliferación de la capa intermedia propia de la insuficiencia estrogénica que, por primera vez, se reporta en este trabajo.

Vale la pena insistir en que tanto para reconocer fácilmente las alteraciones celulares, cuanto, sobre todo, para tener una idea de su intensidad que permita evaluar la gravedad del trastorno, es indispensable hacer la cuenta diferencial de los índices.

En otras palabras, es indispensable hacer colpocitogramas o urocitogramas.

Para el control terapéutico es también de utilidad pero debe saberse interpretar, pues refleja las variaciones hormonales tanto ováricas o placentarias como terapéuticas, de manera que puede llegar a obtenerse un cuadro citológico de embarazo normal existiendo un huevo muerto, como sucedió en los casos que hemos reportado. Además, nuestra serie de 42 casos de aborto incompleto a los que se administraron altas dosis de estrógenos y progesterona confirma también este punto de vista. Por ello, creemos que el método es útil para asegurar un nivel terapéutico adecuado de las hormonas administradas, pero no para dar una idea del estado del huevo ni del pronóstico del caso. Es indispensable, por tanto, recurrir a la exploración clínica y a la dosificación de gonadotropinas para evitar la prolongación torpe de una terapéutica inútil.

Dado su valor diagnóstico, el método es útil para el control del caso en las semanas siguientes a la supresión del tratamiento, pues con recurrencia anuncia la recaída con gran oportunidad. En ahorro de tiempo evitamos referir los casos evidentes de este tipo que tuvimos la oportunidad de observar en esta serie.

Por lo anteriormente dicho se comprende que el urocitograma en estos casos sólo es útil cuando se practica en serie, cada 1 a 3 o 7 días, según las variaciones encontradas y la evolución clínica.

En los casos de *amenaza de parto prematuro* y como era de esperarse, se obtienen cuadros citológicos semejantes a los que aparecen a término. Si se recuerda que según la experiencia obtenida en el estudio de nuestros 31 casos, los cuadros regresan cuando se estabiliza el embarazo, se comprenderá que, además de la utilidad del urocitograma para confirmar la amenaza y diferenciarla del falso trabajo prematuro, permite por comparación de los cuadros sucesivos, tener un recurso pronóstico auxiliar. Además, cuando aparece un cuadro citológico similar al que hemos descrito como de “madurez gravídica”, revela la inminencia de la expulsión del producto.

En los casos de *embarazo ectópico* en proceso de aborto o de ruptura, la citología del sedimento urinario da cuadros atróficos reveladores de la muerte del huevo que pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico diferencial con los procesos inflamatorios de la pelvis.

En nuestros casos de mola hidatiforme la citología urinaria no dio ningún dato de importancia que pudiera hacerla aplicable a la clínica de este padecimiento.

En cambio, nos parece de gran interés la intensa reacción de cornificación apreciada constantemente en los frotis de sedimento urinario en los casos de hipermesis gravídica, ya señalada previamente por Bonime,⁵ así como la regresión del fenómeno conforme mejora la paciente. Esto permite suponer que en el fondo de este trastorno existe una alteración hormonal causal o secundaria que sería muy interesante de estudiar tanto desde el punto de vista etiológico como desde el terapéutico.

Los resultados obtenidos en los 39 casos de preeclampsia y eclampsia no muestran tampoco ningún dato de interés. Los pocos casos en que se apreció una elevación del índice acidófilo estaban muy cerca del término, por lo que no pueden tomarse en cuenta ya que este signo bien pudo corresponder a los fenómenos *prepartum* que hemos encontrado como expresión de la madurez gravídica. Si ocurre, por tanto, que la senilidad placentaria invocada por Smith y Smith en las toxemias, no se confirma, al menos en lo que hace a la respuesta del efector epitelial uretro-vesical.

Nos parece de trascendental importancia diagnóstica por la constancia y precisión del cuadro citológico urinario, el valor de la citología en los casos de *muerte fetal in útero*. Este cuadro atrófico, cuyo valor diagnóstico ha sido particularmente enfatizado por Rodríguez Lima y Kamnitzer³² en sus estudios de citología vaginal, tiene su traducción exacta en citología del sedimento urinario y adquiere un valor casi patognomónico. Ya dijimos que este cuadro aparece también en los casos de muerte ovular en la primera mitad del embarazo (aborto con huevo muerto o parcialmente expulsado, embarazo ectópico roto), casos en los que tiene la misma fuerza semiológica.

Finalmente, y como era de preverse, la citología del sedimento urinario no muestra alteraciones durante el sangrado de la placenta previa, ya que en los casos en que pudiera aplicarse el método, el desprendimiento placentario es parcial y de poca importancia frente a la actividad funcional de la placenta.

El análisis de los resultados reportados en este trabajo pone de relieve la sensibilidad de la citología del sedimento urinario para revelar las variaciones del nivel hormonal esteroide, tanto en el embarazo normal como en patológico y pone de manifiesto su utilidad como precioso auxiliar de la clínica obstétrica.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se reportan y analizan los resultados obtenidos por medio del estudio citológico de 3,258 frotis de sedimento urinario correspondientes a 198 pacientes con embarazo normal y patológico.
2. No se encontraron alteraciones citológicas de importancia en los casos de mola hidatiforme, de preeclampsia y eclampsia y de placenta previa.
3. Utilizando este método de citología para el diagnóstico temprano del embarazo en comparación con la reacción biológica de Galli Mainini, se encontró un coeficiente de exactitud de sólo 90%.
4. Se apreciaron alteraciones típicas del cuadro citológico del embarazo en la última semana de la gravedad y en el principio del parto que permiten describir cuatro cuadros citológicos a saber:
 - a) Cuadro del embarazo avanzado normal que sugiere la existencia de una actividad esteroide plena.
 - b) Cuadros intermediarios, que aparecen de 3 a 7 días antes del parto espontáneo, caracterizados por una elevación moderada de los índices acidófilo y cariopícnico.
 - c) Cuadro de madurez gravídica, que aparece de 1 a 3 días antes del parto, caracterizado por una acidofilia mayor (superior 10%), aumento de la cariopícnosis (más del 30% ausencia de grupos de células aglutinadas, fenómenos de desvitalización de la célula, alteraciones nucleares (sobre todo aparición de células multinucleadas) y células intermediarias eosinófilas.
 - d) Cuadro citológico del principio del parto, semejante al anterior pero con las siguientes peculiaridades que lo hacen típico: disparidad entre los índices acidófilo y cariopícnico, ausencia de aglutinación celular, intensa citolisis y gran número de células con alteraciones nucleares.
5. En los casos de muerte del huevo o expulsión parcial de mismo (huevo muerto retenido, aborto incompleto, embarazo ectópico en proceso de aborto o de rotura y óbito tal in útero) se encontró en los frotis un cuadro atrófico, bien distante del propio del emba-

zo, en 100% de los casos, por lo que le concedemos gran valor diagnóstico.

6. En los casos de amenaza de aborto se encontraron alteraciones reveladoras de insuficiencia progesterónica en 80.9% de los casos con signos de insuficiencia estrogénica en 3.8% y alteraciones que fueron interpretadas como de insuficiencia mixta en 14.6%. El valor diagnóstico y de orientación terapéutica de la citología urinaria en estos casos nos parece indudable.
7. En el control terapéutico de la amenaza de aborto, la citología del sedimento urinario es de utilidad para proporcionar las dosis necesarias para el caso. Debido a que el urocitograma se modifica de acuerdo con las hormonas administradas terapéuticamente, deja de tener valor para revelar las condiciones hormonales propias de la gestación desde el momento en que entran en circulación los esteroides exógenos. Al suspender el tratamiento, la citología urinaria es de gran utilidad para seguir la evolución del caso.
8. En la amenaza de parto prematuro el urocitograma es útil para descartar los casos de falso trabajo de parto, para advertir la inminencia del parto y para seguir la evolución del caso que tiende a ser controlado.
9. En 100% de los casos de hiperemesis gravídica se encontró intensa reacción de cornificación que hace suponer la existencia de un fondo hormonal de estos trastornos, que merece la pena estudiarse.
10. La citología del sedimento urinario reveló una alta sensibilidad a las variaciones de la actividad esteroide placentaria, tanto en el embarazo normal como en el patológico.
11. Se insiste en la conveniencia de hacer "urocitogramas" con cuenta diferencial de células que permitan no solamente reconocer el trastorno, sino tener una idea de su intensidad.

REFERENCIAS

1. Álvarez Bravo A y González Ramos M. Ginecol Obstet Mex 1956;11:231.
2. Barnes AC, Zuspan FP. Am J Obstet 1956;71:1080.
3. Benson RC, Traut HF. Clin Endocrinol 1950;10:675.
4. Bernstein JB, Rakoff AE. Vaginal Infections, Infestations, and Discharges. The Blakiston Co. Inc. New York, Toronto, 1953; 55-56.
5. Bonime RC. Am J Obstet and Gyn 1949;58:524.
6. Burns RK. Carnegie Institut of Washington Publication 1942;541:53.
7. Cifuentes de Delatte L. Rev Clin Esp 1946;20:54.
8. Cohen MR y Rubinstein RB. Proc. Inst. Med. Chicago 1943;14:369.
9. Courrier. En: Pundel y Meensel. *Loc cit*.
10. De Allende JLC, Orias O. Cytology of the Human Vagina. Paul B. Hoeber, New York, 1950.
11. De Watteville H. Memorias del Segundo Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Tomo II. México, DF, 1955.
12. Del Castillo EB, Argonz J, Galli Mainini C. Semana Méd 1946;53:867.
13. Del Castillo EB, Argonz J, Galli Mainini C. Clin Endocrinol 1948;8:76.
14. Del Castillo EB, Argonz J, Galli Mainini C. Clin Endocrinol 1949;9:1362.
15. Ezes H. Ann Endocrinol 1953;14:463.
16. Ferin J Demol R. Ann d' Endocrinologie 1950;11:668.
17. Hall GJ. J Clin Endocrin 1945;5:34.
18. Lemberg-Siegfried, Stam M O. Genburths. u. Frauenh 1955;15:885-897.
19. Lencioni LJ. J Clin End and Metab 1953;13:263.
20. Lencioni LJ. Semana Méd 1954;104:346.
21. McCallin PF, Taylor ES, Whitehead RN. Am J Obstet and Gyn 1950;60:64.
22. Mussi F, Falcoff F. Obstet y Ginec Latino-Am 1952;10:449.
23. Papanicolaou GN. Proc Soc Exper Biol and Med 1925;22:436.
24. Papanicolaou GN. Am J Anat 1933;52:519.
25. Papanicolaou GN, Traut HF. Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear. The Commonwealth Fund. New York, 1943.
26. Pecorone R, Belizan LA, Lencio LJ, Berli R. Ginec Lat Am 1955;13:145.
27. Pundel JP. Acta Clin Belgique 1950;5:66.
28. Pundel JP, Meensel FV. Gestationi et Cytologie Vaginale. La Clini Universitairec Bruggmann. Massonet Cie 1951.
29. Ramírez E. Rev Mex de Biol 1922;2:199.
30. Ramírez E. Rev Mex de Biol 1928;8:1.
31. Raynaud, A.: Compt. Re N D.. Soco De Biol. 126:215, 1937.
32. Rodríguez Lima Y De Bf.:>It>:Inc K.-Mxitzer, M.: Reo, De Obsto)' Gin. Caracas. 15:977, 1955.
33. Rosen, M. L.: Am. J. Os«. & G.1'liec. 65:376,1955.
34. Schmitt, A.: Gebrurtsh, Un" Frau Enkh , 13: 593, 1953.
- 35.- Schuman. W.: Am. J. Obsto Ciu, 47: 808; 1944.
36. Smith, G. V. S .. Y S~lth. O. W.: J. Cu« Endo Crinol., 1: 470, 1941.
37. STOCKARD y P'APANIC01,AU., G. N.: Am. J. Anal., 22 :225, 1917.
38. Tinoco Cabral. Modificacoes das Células Epiteliais da Vagina Humana e na Gravidez en na Menopausa. Tesis. San Paulo 1928.
39. Zuckerman S. Lancet 1938;l:135.
40. Zuckerman S. Biol Rev 1940;15:231.