



Citología cervical satisfactoria Extendido exocervical circular comparado con longitudinal

Gregorio Ramos-Ortega,^a Maritza del Consuelo Díaz-Hernández,^a
José Raymundo Rodríguez-Moctezuma,^b Francisco Guillermo
Domínguez-Gómez^c

Satisfactory cervical cytology. Circular exocervical cytologic smears against longitudinal exocervical smears

Background: In the Mexican Institute of Social Security, since 1962 the exocervical sample is normally extended with a circular motion technique (the usual technique). In 2006, the Ministry of Health established that the exocervical sample shall be extended with longitudinal technique (standard technique). We proposed a new technique: the exocervical widespread. Our objective was to evaluate the efficacy and quality of three techniques.

Methods: A quasi-experimental study in patients who applied for cervical cytology was performed. The variables analyzed were the exocervical extended technique, the cell coverage and the quality of exocervical sample. Groups were formed according to the exocervical extended technique. Cytology was processed with Papanicolaou technique and reported according to Bethesda System by three observers. Z-test, chi-squared test, Anova and relative risk were used as statistical methods.

Results: The sample size was 213 smears, 71 per group. The inadequate cellular coverage was 2.75 times more frequent with the circular extended technique than with the one we proposed. The exocervical sample quality complies with circular technique; however, with the new technique increases 1.5 times ($p < 0.05$).

Conclusions: The proposed widespread technique allows greater possibilities of exocervical cell coverage, ensuring quality-cellularity and decreasing the amount of inadequate smears.

Keywords Palabras clave

Cervix uteri Cuello del útero

Cytological techniques Técnicas citológicas

La citología cervical, prueba de tamiz para la detección oportuna de cáncer cervicouterino, consiste en la obtención de células del endocérnix y exocérnix, su extendido en el portaobjetos, la aplicación de la técnica de tinción de Papanicolaou y la observación al microscopio de la muestra para interpretar los cambios o alteraciones en la morfología de las células.¹ La detección oportuna de las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino mediante la citología cervical (descritas por George Papanicolaou en 1943)² en los últimos 50 años ha reducido la mortalidad por cáncer invasor del cérvix en países en los que se ha implementado un programa de detección oportuna de amplia cobertura y elevados estándares de calidad.³

Sin embargo, esta disminución no se ha observado en México e, incluso, la tendencia de este padecimiento va en contra de la observada en el mundo.^{4,5} En el Instituto Mexicano del Seguro Social, el Programa de Descubrimiento Oportuno de Cáncer Cervicouterino se ha realizado desde 1962,⁶ con lo que se ha logrado un descenso de la mortalidad por cáncer cervicouterino en la población derechohabiente entre 2001 y 2005.⁷ La eficacia de este programa, en términos generales, se centra en tres puntos: detección oportuna de las lesiones precursoras, su tratamiento y su vigilancia epidemiológica.

Respecto a la detección oportuna, para que este tamiz sea altamente sensible y específico es necesario que la muestra citológica contenga células del exocérnix y endocérnix, que estas sean adecuadamente extendidas en el portaobjetos y fijadas correctamente, además de la aplicación adecuada de la técnica de tinción de Papanicolaou e interpretación apropiada de los cambios morfológicos celulares.

En México, la sensibilidad y especificidad de la prueba citológica ha sido variable^{8,10} debido principalmente a dos tipos de errores: los que se cometen durante la obtención, extendido y fijación de las células, y los acontecidos durante la tinción, observación, interpretación y diagnóstico citológico.^{11,12}

La técnica de extendido del material celular exocervical propuesta desde el inicio del Programa de Descubrimiento Oportuno de Cáncer Cervicouterino en el Instituto Mexicano del Seguro Social es mediante

^aCoordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud

^bCoordinación de Planeación en Salud y Enlace Institucional

^cLaboratorio de Citología del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Zona 57

Instituto Mexicano del Seguro Social, Estado de México, México

Comunicación con: Maritza del Consuelo Díaz-Hernández
Teléfono: (55) 5310 1322, extensión 51315

Correo electrónico: diaz.hernandezmaritza@gmail.com

Recibido: 13/02/2014

Aceptado: 03/07/2014

Introducción: en el Instituto Mexicano del Seguro Social, la muestra del frotis del cuello uterino se extiende en el portaobjetos mediante movimientos circulares (técnica habitual) desde el año de 1962. En 2006, la Secretaría de Salud estableció que el extendido exocervical se realizara de forma longitudinal (técnica convencional). El objetivo de la investigación que se presenta fue evaluar la eficacia y calidad de la técnica de extendido exocervical habitual, convencional y una nueva que se propone.

Métodos: estudio cuasiexperimental en mujeres que solicitaron prueba citológica cervical. Las variables analizadas fueron técnica de extendido, cobertura celular y calidad de la muestra exocervical. Se conformaron grupos según la técnica que se aplicó. Los

estudios citológicos fueron procesados con técnica de Papanicolaou y los resultados fueron informados por tres observadores conforme al sistema Bethesda. Se utilizó prueba Z, χ^2 , Anova y riesgo relativo.

Resultados: la muestra estuvo integrada por 213 frotis (71 por cada grupo de estudio). Con la técnica de extendido circular, la cobertura celular inadecuada fue 2.75 veces más frecuente que con la propuesta. Si bien la calidad de la muestra exocervical fue adecuada con la técnica circular, con la de extendido que se propone se incrementó 1.5 veces ($p < 0.05$).

Conclusiones: la técnica de extendido que se propone permite mayores posibilidades de cobertura celular exocervical, asegura muestra celular de calidad y disminuye cantidad de citologías inadecuadas.

Resumen

movimientos circulares, la cual ha tenido algunas variantes.^{13,14} Sin embargo, la Secretaría de Salud, en el marco del Programa de Acción de Cáncer Cervicouterino, en 2006 emitió el *Manual de procedimientos para la toma de la muestra de citología cervical*, cuya finalidad es establecer criterios homogéneos de los procedimientos para la toma de la muestra, su extendido y fijación del material celular, que permitan la adecuada interpretación y diagnóstico citológico de las alteraciones precancerosas y cancerígenas.

Entre estos criterios se establece que el extendido exocervical en el portaobjetos se realice con movimientos lineales (longitudinales).¹⁵ En cuanto a la calidad de la muestra, el sistema Bethesda, recién incorporado a la *Norma oficial mexicana NOM-014-SSA2-1994*, utiliza las siguientes categorías de reporte:

- Satisfactoria para evaluación (con la especificación de si existen o no elementos de la zona de transformación).
- Insatisfactoria para evaluación (cuando el espécimen no se encuentra identificado, la laminilla está rota o existen elementos que impiden su interpretación, como sangre o inflamación).

Este sistema de reporte establece los criterios mínimos de celularidad y visibilidad, tanto glandular como escamosa, y subraya la importancia de las células endocervicales o de la zona de transformación como indicador principal para la calidad de la toma de la muestra. Con ello deja en otro rango los elementos celulares del exocérnix (células escamosas), puesto que éstas no califican para decidir si la muestra es satisfactoria para evaluación y únicamente se refiere a indicadores de calidad, entre los que destacan celularidad mínima (8000 a 12 000 células escamosas) y visibilidad de las mismas (mínimo 25 % de células escamosas sobrepuestas).¹⁶

Dado que en el Instituto Mexicano del Seguro Social no se realiza la técnica de extendido exocervical

de manera longitudinal establecida por la Secretaría de Salud, el objetivo del presente trabajo fue evaluar si la técnica de extendido exocervical (de movimientos circulares, la técnica de movimiento longitudinal y una nueva técnica que proponemos aquí) influye en la eficacia y calidad de la muestra citológica exocervical.

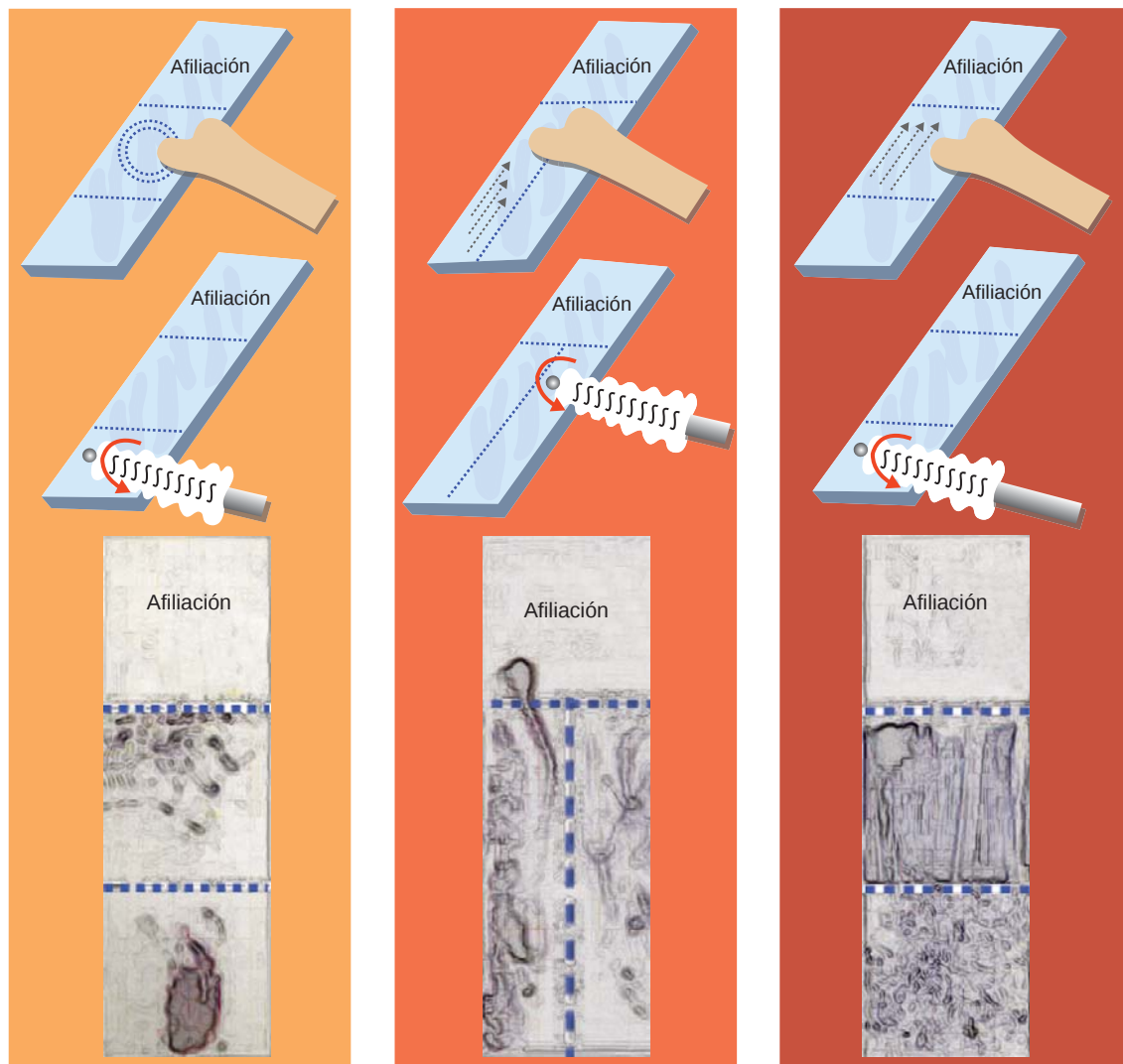
Métodos

Estudio cuasiexperimental realizado en los consultorios de salud pública del Hospital de Ginecoobstetricia con Unidad de Medicina Familiar 60 y en el Laboratorio de Citología Exfoliativa del Hospital General de Zona 57, en el Estado de México. Se calculó un tamaño de muestra de 71 estudios por grupo, considerando un nivel de confianza de 95 % para una prueba bilateral con potencia estadística de 95 %. Las variables de interés fueron el número de campos con más de 1000 células exocervicales, diferencia mínima de dos campos con más de 1000 células exocervicales y varianza de 11.

Se incluyeron las mujeres que acudieron espontáneamente al Servicio de Salud Pública del hospital referido y quienes solicitaron su prueba de detección oportuna del cáncer cervicouterino, con edad entre 15 a 85 años, sin histerectomía. Los criterios de exclusión fueron haber tenido relaciones sexuales en los tres días anteriores a la toma de la citología, haber recibido tratamiento local por 21 días antes de la toma de la muestra o estar en periodo de menstruación.

Las mujeres recibieron información sobre la prueba específica que se les iba a practicar, el significado y las consecuencias de un posible resultado positivo, así como la disponibilidad de tratamiento en el Instituto; una vez hecho lo anterior se les solicitó la decisión y el consentimiento informado para realizar la prueba citológica cervical.

La toma de la citología cervical y el extendido de la muestra citológica se asignaron a un grupo de tres:



Técnica de extendido circular.
La muestra se extiende con uniformidad en el tercio medio de la laminilla; empleada en el Instituto Mexicano del Seguro Social

Técnica de extendido longitudinal A.
La muestra se extiende con uniformidad en el tercio inferior o izquierdo de la laminilla; convenida por la Secretaría de Salud

Técnica de extendido longitudinal B.
La muestra se extiende con uniformidad en el tercio medio de la laminilla; propuesta por los autores

Figura 1 Técnicas para extender el material celular exocervical

- *Grupo 1 (habitual)*, conformado con estudios citológicos cuya muestra exocervical se extendió mediante técnica circular.
- *Grupo 2 (longitudinal A o convencional)*, integrado por los estudios citológicos cuya muestra exocervical se extendió mediante técnica longitudinal.
- *Grupo 3 (longitudinal B o propuesta)*, constituido con estudios citológicos cuya muestra se extendió con técnica de extendido exocervical lineal propuesta para este estudio.

Una auxiliar de enfermera en salud pública y una citotecnóloga fueron previamente capacitadas para manipular las muestras citológicas y estandarizar las técnicas.

Las muestras fueron llevadas al laboratorio de citología exfoliativa del Hospital General de Zona 57, en donde se procesaron. Posteriormente fueron observadas en el microscopio con un aumento de 400× por un patólogo y dos citotecnólogos acreditados por la Dirección General de Salud Reproductiva y el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica.

Variables de estudio

- *Técnica de extendido exocervical.* La maniobra de esta variable se realizó según el grupo de estudio, como se puede observar en la figura 1.

- **Cobertura celular exocervical.** La medición de esta variable se llevó a cabo mediante la siguiente fórmula:

Área ocupada por material celular exocervical

Área disponible para la muestra exocervical $\times 100$

El cálculo del área ocupada por el material celular exocervical se realizó con el programa libre UTHSCSA Image Tools 3.0 (<http://compdent.uthscsa.edu/dig/itdesc.html>) mediante la siguiente fórmula:

$$A = \text{base} \times \text{altura}$$

Se consideró adecuada si el índice de ocupación expresado en porcentaje resultó mayor de 85 % e inadecuado si fue menor a 85 %.

- **Calidad de la muestra citológica exocervical.** Se definió conforme a las recomendaciones del sistema Bethesda respecto a los atributos vinculados a la celularidad y visibilidad de las células escamosas. La celularidad fue adecuada cuando se observaron ocho campos con 1000 células y visible cuando se observaron tres o menos campos con células escamosas sobrepuestas en el frotis.
- La medición se llevó a cabo contando el número de campos con 1000 células, así como el número

de campos con células sobrepuestas en el área ocupada por la muestra exocervical.

Para el análisis de los datos se realizó estadística descriptiva para lo cual se obtuvo coeficiente de correlación intraclase para evaluar la fiabilidad de las observaciones, prueba Z para comparar los porcentajes de las muestras citológicas calificadas como inadecuadas/ade cuadas y Anova por separado para cada variable dimensional. Para estimar la asociación entre el porcentaje de ocupación de la muestra exocervical, la calidad de la muestra citológica exocervical y la técnica de extendido se empleó la χ^2 . Para explorar la influencia de la técnica de extendido como factor de riesgo para muestra inadecuada, se calculó el riesgo relativo. Todo el análisis inferencial se realizó con un nivel de significación de 0.05.

El presente estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y de Ética del Hospital General de Zona 57 en el Estado de México, con el registro R-2010-1406-14.

Resultados

Se incluyeron 213 muestras de mujeres (71 por cada grupo). Todas las muestras se colectaron con citocepillo y espátula de Ayre y se fijaron rociando una capa uniforme de solución hidrosoluble en aerosol inme-

Cuadro I Características ginecológicas y obstétricas de 213 mujeres que participaron en el estudio

		<i>n</i>	%
Edad (años)	19-29	40	22
	30-39	47	30
	40-49	63	18
	50-59	39	10
	60-69	22	1
Última citología	Primera vez en su vida	134	15
	Un año o menos	32	9
	Dos años	19	13
	Tres o más años	28	63
Condiciones ginecoobstétricas a la detección	Dispositivo intrauterino <i>in situ</i>	35	16
	Tratamiento hormonal	6	3
	Obstrucción tubárica	67	31
	Otro tratamiento ginecológico	56	26
	Posmenopausia	147	69
Al momento de la toma citológica presentó	Flujo	147	69
	Prurito o ardor vulvar	16	8
	Sangrado anormal	13	6
	Ninguno	56	26
A la exploración	Cuello aparentemente sano	126	59
	Cuello anormal sin tumoraciones	68	32
	Cuello anormal con tumoraciones	6	3
	No se observó cuello	13	6
	Presencia de células endocervicales	168	79
	Presencia de células de la zona de transformación (metaplasia)	160	75

Cuadro II Valores dimensionales para calcular la cobertura celular exocervical en 213 muestras citológicas cervicales según la técnica del extendido

		Técnica		
		Circular* (habitual) <i>n</i> = 71	Longitudinal A* (convencional) <i>n</i> = 71	Longitudinal B* (propuesta) <i>n</i> = 71
Área en mm ² exclusiva para la muestra exocervical		600.00	600.00	600.00
Área en mm ² ocupada por material celular exocervical	Media	338.76	502.90	540.75
	Mediana	342.00	520.00	550.00
	Desviación estándar	116.71	87.06	57.35
	Valor mínimo	102.00	176.00	399.00
	Valor máximo	550.00	600.00	600.00
Índice de ocupación celular exocervical	Media	0.57	0.83	0.90
	Mediana	0.57	0.87	0.92
	Desviación estándar	0.19	0.14	0.09
	Valor mínimo	0.17	0.29	0.67
	Valor máximo	0.92	1.00	1.00
Porcentaje de ocupación celular exocervical	Media	56.46	83.81	90.12
	Mediana	57.00	86.67	91.67
	Desviación estándar	19.45	14.51	9.551
	Valor mínimo	17.00	29.00	67.00
	Valor máximo	91.67	100.00	100.00

*Prueba de Kolmogorov-Smirnov, $p > 0.05$

diatamente a su extendido y se tiñeron con tinción de Papanicolaou según método regresivo. En el cuadro I se resumen los datos ginecoobstétricos de las pacientes. De acuerdo con el sistema de Bethesda, las muestras fueron satisfactorias para la evaluación y el diagnóstico citológico. En todas el resultado fue negativo para lesión intraepitelial o malignidad.

Cobertura celular exocervical

Para calcular el índice de ocupación celular en el frotis (expresado también en porcentaje) se obtuvieron 426 fotografías digitales (dos por cada caso), seleccionando una para medir el área ocupada por material celular exocervical. El área disponible para la muestra resultó de 600 mm². En el cuadro II se detallan los valores del área ocupada por material celular exocervical y del área disponible para la muestra exocervical, así como del índice de ocupación celular. En el cuadro III se describe la distribución de las muestras citológicas calificadas por su cobertura celular exocervical.

Calidad de la muestra citológica exocervical

Existió correlación excelente entre observador A contra observador B, donde el coeficiente de correlación intraclase fue de 0.967, IC 95 % = 0.957-0.974; en la comparación de observador A contra observador C, el coeficiente de correlación intraclase fue de 0.987

IC 95 % = 0.983-0.990; en la comparación de observador B contra observador C, el coeficiente de correlación intraclase fue de 0.979, IC 95 % = 0.973-0.984, $p < 0.05$. El análisis con Anova se pueden observar en el cuadro IV. En el cuadro V se muestra la técnica de extendido aplicada y su relación con la ocupación celular exocervical, celularidad y visibilidad exocervical.

Discusión

En México se han estudiado los instrumentos y los procedimientos con los que se obtienen las muestras citológicas cervicales, para indagar si influyen en la calidad del material celular, lo cual evidencia la importancia del instrumento de recolección del material citológico cervical y de la capacitación para la obtención de células endocervicales y se da menor importancia a la obtención de las células exocervicales.¹⁷⁻²¹

En 2012, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se realizaron 3 276 045 pruebas citológicas,²² en las que el material celular exocervical se extendió mediante la técnica circular, como hace más de 50 años,²³ aun cuando en 2005 la Secretaría de Salud recomendó la técnica de extendido exocervical longitudinal.²⁴

En las bases bibliográficas se buscaron aspectos comparativos relevantes sobre las técnicas de extendido exocervical, sin que identificáramos información al respecto. Por ello nos enfocamos en la comparación

Cuadro III Distribución de 213 muestras citológicas calificadas por su cobertura celular exocervical conforme la técnica del extendido

	Técnica de extendido								
	Circular (habitual)			Longitudinal A (convencional)			Longitudinal B (propuesta)		
	<i>n</i>	%	IC 95 %	<i>n</i>	%	IC 95 %	<i>n</i>	%	IC 95 %
Inadecuada	66	93	83.65-97.38	31	44	32.10-55.91	17	24	14.94-35.80
Adecuada	5	7	2.62-16.35	40	56	44.09-67.90	54	76	64.20-85.06

Prueba de comparación de proporciones para cobertura celular exocervical adecuada

Circular contra longitudinal A $Z = 6.31, p = 0.000$

Circular contra longitudinal B $Z = 8.34, p = 0.000$

Longitudinal A contra B $Z = 2.48, p = 0.013$

de factores que indican la cobertura del material celular exocervical y la calidad del extendido exocervical en el portaobjetos en función de la técnica de extendido aplicada posteriormente a la toma de la muestra citológica.

Por el movimiento lineal al extender la muestra y el área dispuesta para ello (tercio medio de la laminilla), con la técnica de extendido longitudinal B se obtuvo una mayor cobertura celular exocervical. La forma geométrica rectangular irregular (24×25 mm), situada en el tercer tercio del portaobjetos, propicia que el extremo bifurcado de la espátula de Ayre se despliegue con mayor comodidad de forma lineal y en mayor superficie de contacto, a diferencia de la técnica longitudinal A, en la que el área, que también corresponde a un rectángulo (12×50 mm) se despliega sin lograr una mayor super-

ficie de contacto que con la técnica propuesta. Respecto a la técnica habitual en el Instituto Mexicano del Seguro Social, si bien el área para extender la muestra también es rectangular (24×25 mm), la localización (tercio medio del portaobjetos) propicia que con los movimientos circulares para depositar la muestra, las células se enrollen y no se adhieran al portaobjetos.

Un resultado esperado se refiere al número de campos con células exocervicales sobrepuestas con las tres técnicas analizadas. Una posible explicación es que si bien la integridad de las uniones celulares disminuye a medida que las células epiteliales intermedias son incitadas hacia la superficie, donde se convierten en capa córnea y pierden todos los contactos celulares exfoliándose,²⁵ el movimiento del extendido (circu-

Cuadro IV Comparación de técnicas de extendido celular exocervical en 213 muestras citológicas cervicales

	Técnica de extendido		
	Circular (<i>n</i> = 71)	Longitudinal A (<i>n</i> = 71)	Longitudinal B (<i>n</i> = 71)
Cobertura celular			
Área ocupada (mm ²)			
Media $\pm$ DE	338.76 $\pm$ 116.71	502.90 $\pm$ 87.06	540.75 $\pm$ 57.35
Rango	311.140-366.39	482.29-523.51	527.17-554.32
Anova: $F = 100.26, p = 0.000$			
Índice de ocupación celular			
Media $\pm$ DE	0.5654 $\pm$ 0.194	0.838 $\pm$ 0.145	0.902 $\pm$ 0.095
Rango	0.519-0.611	0.804-0.873	0.879-0.924
Anova: $F = 100.06, p = 0.000$			
Porcentaje de ocupación celular			
Media $\pm$ DE	56.46 $\pm$ 19.45	83.81 $\pm$ 14.55	90.12 $\pm$ 9.55
Rango	56.85-61.06	80.38-87.25	87.86-92.38
Anova: $F = 100.26, p = 0.000$			
Calidad de la muestra citológica			
Campos con más de 1000 células			
Media $\pm$ DE	8 $\pm$ 3	11 $\pm$ 5	12 $\pm$ 5
Rango	7-9	10-12	10-13
Anova: $F = 12.65, p = 0.000$			
Campos con células sobrepuestas			
Media $\pm$ DE	3.01 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2
Rango	3-4	3-4	3-4
Anova: $F = 0.081, p = 0.922$			

Cuadro V Ocupación celular, celularidad y visibilidad según la técnica de extendido exocervical en 213 muestras citológicas

		Técnica		
		Circular (n)	Longitudinal A (n)	Longitudinal B (n)
Cobertura celular	Adecuada (n = 104)	5	40	54
	Inadecuada (n = 109)	66	31	17
	Total (n = 213)	71	71	71
	Riesgo relativo	2.7500	0.7948	0.3695
	IC 95 % (RR)	2.1655-3.4921	0.5868-1.0765	0.2399-0.5692
	χ^2 72.13, p = 0.0000			
Celularidad	Adecuada (n = 104)	40	55	60
	Inadecuada (n = 109)	31	16	11
	Total (n = 213)	71	71	71
	Riesgo relativo	2.2962	0.7619	0.4680
	IC 95 % (RR)	1.4935-3.5305	0.4619-1.2566	0.2599-0.8456
	χ^2 15.40, p = 0.0000			
Visibilidad celular	Adecuada (n = 104)	38	39	43
	Inadecuada (n = 109)	33	32	28
	Total (n = 213)	71	71	71
	Riesgo relativo	1.1000	0.7901	0.8615
	IC 95 % (RR)	0.8027-1.5074	0.5889-1.0599	0.6136-1.2095
	χ^2 0.802, p = 0.670			

Longitudinal A = técnica convencional; Longitudinal B = técnica propuesta

lar o longitudinal) no es de tal magnitud para romper estas uniones entre las células y, por lo tanto, estas son depositadas en grandes grupos sobrepuestos.

Aunque se demostró significación estadística a favor de la técnica de extendido longitudinal B (que proponemos) contra la de extendido circular (habitual en el Instituto Mexicano del Seguro Social) y la de extendido longitudinal A (recomendado por la Secretaría de Salud), aún queda por demostrar las diferencias de alto impacto para el Programa de Detección Oportuna de Cáncer Cervicouterino, por lo que creemos conveniente incorporar la técnica que proponemos al programa institucional y realizar un seguimiento que incluya un mayor número de pruebas citológicas cervicales para evaluar la efectividad de esta modalidad en el diagnóstico de certeza de las lesiones escamosas del cérvix.

La guía para la aplicación de esta técnica se puede conseguir mediante la comunicación directa con la

Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas de la Delegación Estado de México Oriente del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Agradecimientos

Al personal del Laboratorio de Citología Exfoliativa del Hospital General de Zona 57, a los directivos de las unidades médicas participantes, así como a la Coordinación de Educación en Salud del Instituto, por el apoyo invaluable para la realización de este trabajo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Secretaría de Salud. [Sitio web]. Modificación a la Norma oficial mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento control y vigilancia epidemiológica del cáncer cér-

- vico uterino. México: Diario Oficial de la Federación del 31 de mayo de 2007. Texto libre en <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m014ssa294.pdf>
2. Papanicolaou GN, Trout H F. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New York: The Commonwealth Fund; 1943.

3. Schneider V, Henry MR, Jiménez-Ayala M, Turnbull LS, Wright TC. Cervical cancer screening, screening errors and reporting. *Acta Cytol.* 2001;45(4): 493-8.
4. Carrillo AM. Entre el 'sano temor' y el 'miedo irrazonable': la Campaña Nacional contra el cáncer en México. *História, Ciências, Saúde –Manguinhos*, Rio de Janeiro. 2010;17(Suppl 1):89-107. Texto libre en <http://www.scielo.br/pdf/hcsm/v17s1/06.pdf>
5. Palacio-Mejía LS, Lazcano-Ponce E, Allen-Leigh B, Hernández-Ávila M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. *Salud Publica Mex.* 2009;51(Suppl 2): S208-19. Texto libre en http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800011&lng=en&nrm=iso&tng=en
6. Álvarez-Alva R, Ordoñez-de la Mora BR. Programa del I.M.S.S. para el descubrimiento oportuno de cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 1965;4 (3):202-10.
7. Gutiérrez-Trujillo G, Martínez-Montañez OG, Fernández-Gárate IH, Mejía-Rodríguez I, Alvarado I, Reyes-Morales H. Análisis del descenso de la mortalidad por cáncer cervicouterino en el IMSS, 1991-2005. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(Suppl 1): S129-34.
8. Alonso-de Ruiz P, Lazcano-Ponce EC, Duarte-Torres R, Ruiz-Juárez I, Martínez-Cortez I. Reproducibilidad diagnóstica del Papanicolaou en dos zonas de México: necesidad de mecanismos de control de calidad. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1996;121(6):518-25.
9. Lazcano-Ponce EC, Alonso de Ruiz P, López-Carrillo L, Nájera-Aguilar P, Ávila-Ceniceros R, Escandón-Romero C, et al. Validity and reproducibility of cytologic diagnosis in a sample of cervical cancer screening centers in Mexico. *Acta Cytol.* 1997;41(2): 277-84.
10. Lazcano-Ponce E, Palacio-Mejía LS, Allen-Leigh B, Yunes-Díaz E, Alonso P, Schiavon R, Hernández-Ávila M. Decreasing cervical cancer mortality in Mexico: Effect of Papanicolaou coverage, birthrate, and the importance of diagnostic validity of cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(10):2808-17.
11. Safaia M, Solomon D, Castle PE. Prevención del cáncer cervical. Cribado cervical: ciencia y evolución. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2007;34(4): 739-60.
12. Rodríguez-Reyes ER, Cerda-Flores RM, Quiñones-Pérez JM, Cortés-Gutiérrez EI. Validez de tres métodos utilizados para la detección incipiente del cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2008;46(3):267-72.
13. Juárez-Vergara P, Meza-Banda S. Toma de muestras para examen citológico. En: Instituto Mexicano del Seguro Social, Subdirección General Médica. Cáncer cérvicouterino. *Histología normal y citología exfoliativa.* México: IMSS; 1986.
14. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programa para la vigilancia, prevención, diagnóstico, tratamiento y control del cáncer cérvico uterino. México: IMSS;1998.
15. Secretaría de Salud. Manual de procedimientos para la toma de la muestra de citología cervical. México: Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2006.
16. Birdsong GG, Davey DD, Darragh MT, Elgert PA, Henry M, Solomon D. Calidad de la muestra. En: Solomon D, Nayar R, editores. *El sistema Bethesda para informar la citología cervical: definiciones, criterios y notas aclaratorias.* Buenos Aires: Journal; 2006.
17. Tolentino-López JA, Martínez-Monsalvo SE, Álvarez-Valero H, González-Becerra JE, Tamariz-Herrera E, Camacho-Alcántara G. Estudio comparativo para valorar la calidad de la muestra citológica en una doble toma utilizando la brocha de polietileno. *Rev Esp Med Quir* 2013;18(3):223-7.
18. Trejo-Solórzano OA, Rodríguez-Arellano E, Tamariz-Herrera E, Casco-Munive R, Díaz-Ortiz E, López-Mariscal C. Estudio comparativo y aleatorizado para evaluar la calidad de la muestra celular obtenida con la brocha de polietileno vs la espátula de Ayre más el cytobrush. *Rev Fac Med UNAM.* 2010;53(1):8-10. Texto libre en <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2010/un101c.pdf>
19. Pérez-Casas Beltrán JA, Pérez-Casas Lozoya L, Pérez-Casas Lozoya J, Jaramillo-Rodríguez Y, Pérez-Freyre JA, Martínez-Borunda P, et al. Análisis comparativo de la calidad de muestra citológica utilizando la espátula de madera de Ayre vs. brocha de polietileno. *Arch Med Actual Tracto Genital Inferior.* 2012;3 (6):9.
20. Vela-Lara OL, Soler-Huerta E, Blanco-Cornejo AV, Spinoso-Torre CI, Molín-Santiesteban MC, Flores-Robles F. Estrategia educativa para la toma de citología cervical. *Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc.* 2011;19(1):29-34.
21. González-Losa MR, Amaro-Camacho A, Domínguez-Reyes A, Castro-Sansores C. Calidad de la toma de muestra de citología cervical de la Unidad Médica de Medicina Familiar No. 57 del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Biomed.* 2006;17(2):102-6.
22. Instituto Mexicano del Seguro Social. [Sitio web]. Memoria estadística 2012. Capítulo V. Salud pública. Detección de padecimientos por delegación. 2000-2012. Cáncer cervicouterino Cuadro No. V.3. México: IMSS. Disponible en <http://201.144.108.20/imssdigital/conoce/estadisticas/Pages/memoria2012.aspx>
23. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía para medicina familiar. En: Programa para la Vigilancia, Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Control del Cáncer Cérvico Uterino. México: IMSS; 1998.
24. Organización Panamericana de la Salud. Planificar y organizar la captación de muestras. En: Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Manual de procedimientos de laboratorio de citología exfoliativa. Publicación del Programa de Enfermedades Crónicas no transmisibles. Washington: OPS; 2002.
25. Blaskewicz CD, Pudney J, Anderson DJ. Structure and function of intercellular junctions in human cervical and vaginal mucosal epithelia. *Biol Reprod* 2011; 85(1):97-104. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3123383/>