

ONCOLOGIA

LESIONES
INTRA-EPITELIALES
DE BAJO GRADO

Keril Guillermo Castrillo Cárdenas*
Jorge Luis Morales Arias**

SUMMARY

Justification and objective: Now a days the intra-epithelial lesions of low-grade are one of the consultations of largest affluence of colposcopy, which makes us raise the importance that it should have, even tough, the intra-epithelial lesions of high degree, such as cervix cancer, is one of the leading causes of women death in poor countries in Latin America and the Caribbean (25-33). The objective of this study is to check the clinical behaviour spontaneous the intra-epithelial lesions of low-grade, that is early detected with the papanicolaou study and observe the natural evolution the intra-epithelial

lesions of low-grade in the area of population health at Nicoya from prevention program of cervical cancer.

Methodology: It was made a retrospective study on the total sample of colposcopy assistance, from February 2006 until July 2007, in the outpatient department "Hospital de la Anexión" in Nicoya, Guanacaste. The variables studied were the PAP referred from the doctors of basic integral assistance in the health care area, the result of the colposcopy, the taking biopsy or not taking from the cervix and the histological type of report of the biopsy.

Results: In the period from February 2006 to July 2007, there was a high affluence of visits for colposcopy intra-epithelial lesions of low-grade, which accounts for more than half of consultations with an important variability and a low percentage of high risk histological, based on the abstraction of all those women who consult their health care clinic for preventive and awareness campaigns on that theme in the region. This study sums up that the treatment of low-grade lesions must have an expectant handling way, once obtained a report as normal biopsy or confirmed as reported

* Médico - Cirujano. Hospital de la Anexión de Nicoya

** Médico- Cirujano / Ginecología - Obstetricia. Hospital de la Anexión de Nicoya

Colposcopista del Hospital La Anexión y Proyecto Epidemiológico de Cáncer de Cérnix en Guanacaste

low grade lesion. All this backed up according to national and international standards with the evaluation of low grade lesions, every 6 months with a PAP and colposcopy.

Conclusions: Give the respective importance of intra-epithelial lesions of low-grade and minimize the tenth of deaths and annual avoidable deaths complications in the mortality rate from the areas of health by intra-epithelial lesions of high-grade (such as intra-epithelial neoplasia 2 and grade cervical intra-epithelial neoplasia grade cervical 3) resulting from mishandling of injury or negligence of patients with intra-epithelial lesions of low-grade.

Descriptores: Endocérvix, exocérvix, Papanicolaou, colposcopia, lesiones intra-epiteliales de bajo grado y lesiones intra-epiteliales de alto grado.

Key words: Endocervix, exocervix, Papanicolaou, colposcopy, intra-epithelial injuries of low degree and intra-epithelial injuries of high degree.

Abreviaturas: AGUS, células atípicas glandulares; AIS, adenocarcinoma in situ; ASCUS, células atípicas escamosas de significado indeterminado; CCSS, caja costarricense del seguro social; DNA, ácido desoxirribonucleico; EBASIS, equipo de atención integral de salud; LEEP, escisión electroquirúrgica por asa; LIE, lesiones intra-epiteliales escamosas; LIEAG, lesión intra-epitelial de alto grado; LIEBG, lesión intra-epitelial de bajo grado; NIC 1, neoplasia intra-epitelial cervical grado 1; NIC 2, neoplasia intra-epitelial cervical grado 2; NIC 3, neoplasia intra-epitelial cervical grado 3; OMS, organización mundial de la salud; PAP, papanicolaou; VPH, virus de papiloma humano.

Correspondencia: Keril Guillermo Castrillo Cárdenas: dr.castrillocardenas@gmail.com o dr.castrillocardenas@hotmail.com

INTRODUCCION

El cuello uterino, es la parte fibromuscular inferior del útero con tamaños que varían según la edad, el número de partos y el momento del ciclo menstrual de la mujer. El cérvix esta recubierto por su porción intravaginal por epitelio plano estratificado no queratinizado. Teóricamente, el exocérvix está recubierto por un epitelio escamoso estratificado rosado, de múltiples capas celulares, modificándose a lo largo de la vida de la mujer; mientras que un epitelio cilíndrico rojizo de una única capa celular recubre el endocérvix. La ubicación de la unión escamoso-cilíndrica con relación al orificio cervical externo varía según la edad, el momento del ciclo menstrual y otros factores como el embarazo y el uso de anticonceptivos orales; la parte del cuello uterino en la que se producen células de epitelio plano adquieren el nombre de metaplasia escamosa y se denomina zona de transformación. Identificar la zona de transformación tiene gran importancia en la colposcopia, pues casi todas las manifestaciones de carcinogénesis cervical ocurren en esta zona (3). La prueba de citología Papanicolaou (PAP) es, en nuestro entorno, el mejor test para determinar la presencia de ciertas anomalías en el cérvix que más tarde podrían convertirse en

un cáncer. En la toma de tejido cervical y endocervical se encuentran anomalías comunes de lesiones intra-epiteliales de bajo grado (LIEBG) como las células atípicas escamosas de significado indeterminado (ASCUS), células atípicas glandulares (AGUS), neoplasia intra-epitelial cervical grado 1 (NIC 1); y las lesiones intra-epiteliales de alto grado (LIEAG) variado por el espesor epitelial que presenta las células maduras y diferenciadas. La NIC se clasifica en grados 1, 2 y 3 según la proporción del espesor epitelial que presenta células maduras y diferenciadas, siendo mayor dicha proporción del espesor epitelial con células indiferenciadas en NIC 2 Y 3 (14). La infección persistente por uno o más de los subtipos oncógenos de papilomavirus humanos (VPH) se asocia a neoplasia cervical, representando una de los problemas más frecuentes en la consulta ginecológica en nuestro medio. La mayoría de las anomalías cervicales causadas por la infección por VPH tienen escasa probabilidad de progresar a cáncer cervicouterino (7-12-13). Dentro de un programa de prevención de del cáncer de cérvix, el tratamiento de la LIEBG ocupa un lugar importante: una vez detectada la lesión precancerosa, ésta debe ser tratada para evitar su evolución a cáncer cervical invasor. La NIC de más bajo grado vuelve a la

normalidad en plazos relativamente cortos o no progresa a formas de alto grado, mucho más probable es que la NIC de alto grado se convierta en cáncer invasor, por medio de lesiones precursoras originadas del epitelio cilíndrico que se denomina adenocarcinoma in situ (AIS), que puede asociarse a NIC entre uno y dos tercios de los casos.

El tratamiento de la lesiones intra-epiteliales de bajo grado ha evolucionado en gran manera en los últimos años debido primero a la introducción a la colposcopia, después, al desarrollo de técnicas cada vez menos agresivas utilizando diferentes técnicas que básicamente se pueden agrupar en: excisionales (permiten el análisis anatomopatológico de la pieza) y destructiva (destruye el tejido) (2). En este estudio se evalúa el tratamiento de las lesiones cervicales, analizando la concordancia de diagnóstica entre la citología, la colposcopia y la biopsia. La indicación más común para la colposcopia es un resultado positivo (de LIEBG como mínimo) en las pruebas de tamizaje de PAP, y un elemento clave del examen colposcópico es la observación de las características del epitelio cervical después de la aplicación sucesiva de solución salina isotónica, solución de ácido acético del 3% al 5% y solución yodoyodurada

de Lugol. Las características de los cambios blanquecinos en las lesiones en el cuello uterino después de la aplicación del ácido acético diluido que son útiles en la interpretación de la colposcopia y para dirigir las biopsias (30-35). El diagnóstico colposcópico de la neoplasia cervical depende del reconocimiento de cuatro características principales: la intensidad (tonalidad), la acetoblancura, los bordes y el contorno superficial de las zonas acetoblancas, las características vasculares y los cambios cromáticos después de la aplicación de yodo (lugolización). La aparición de características anormales en un área localizada de la zona de transformación aumenta la probabilidad de que se trate de una lesión neoplásica. Diferenciar entre las lesiones intra-epiteliales de bajo grado, la metaplasia escamosa inmadura y las lesiones inflamatorias puede requerir una considerable destreza, y ante una duda de diferenciación debe indicarse una biopsia. Las características vasculares, como el punteado fino y los mosaicos finos en las zonas acetoblancas, pueden asociarse con NIC de bajo grado. Mientras que el punteado grueso y los mosaicos gruesos en las zonas acetoblancas tienden a ocurrir en las lesiones de alto grado. Todo esto, ayudado a un sistema de calificación como el índice colposcópico de Reid que

puede guiar la interpretación y el diagnóstico colposcópico. Cuando se le diagnostica a una mujer infección genital, hay que comenzar el tratamiento con prontitud siguiendo las normas de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Si bien puede ser preferible tener el diagnóstico de NIC firmemente establecido antes de iniciar el tratamiento, en muchos entornos de bajos recursos puede comenzarse a tratar en función de los resultados de la primera colposcopia, para maximizar la cobertura de tratamiento, con crioterapia, cauterización o la observación de la lesión cada seis meses. Todas las mujeres con lesiones NIC 2 y NIC 3 deben tratarse con escisión electroquirúrgica por asa (LEEP) (11). Las que son diagnosticadas de carcinoma invasor deben recibir tratamiento con prontitud. Puede volverse a explorar a las embarazadas diagnosticadas de NIC de alto grado alrededor de las 28 semanas de gestación. Si la enfermedad está estabilizada, se puede examinar a la mujer 2 ó 3 meses después del parto, para establecer el diagnóstico definitivo por biopsia y tratar las lesiones como convenga. Es conveniente citar a las mujeres tratadas por NIC entre 9 y 12 meses después del tratamiento ya que muchas de las LIEBG desaparecen en un lapso de 24 o 36 meses.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo con una muestra de 591 pacientes referidas de los equipos básicos de atención integral de salud (EBAIS), a la consulta externa de colposcopia de Febrero del 2006 a Julio del 2007, en el Hospital La Anexión, Nicoya - Guanacaste; con un nivel de confianza del 100%. La selección de los datos estadísticos se realizó según los tipos de LIEBG obtenidos de las tarjetas de control y seguimiento colposcópico de las pacientes.

El método clínico, seguimiento y manejo de estos casos permitió conocer aparte de la edad, nacionalidad, lugar de procedencia, de las pacientes; el buen manejo de captación temprana en el tamizaje del PAP, para referir aquellas lesiones de bajo grado. De igual forma se pudo documentar el tipo histológico de la biopsia tomada en aquellos casos abordados como colposcopias de bajo grado. Valorando todos los casos y abordándolos con considerable respeto y empatía que debe primar en la relación médico-paciente.

RESULTADOS

La recolección de datos estadísticos de la población total de la consulta de colposcopia fue de 591 pacientes, en un periodo de un año y medio, provenientes de sus respectivos EBAIS, lo cual nos reveló unas distribuciones importantes en pacientes con PAP reportadas con LIEBG. Con respecto al motivo de consultas y según los resultados de las tarjetas de control y seguimiento de las colposcopias, se observó la alta incidencia de los PAP alterados referidos a la consulta

Anexo

Cuadro 1. Número de colposcopias realizadas de Febrero 2006 a Julio 2007.

	PAP	COLPOSCOPIA			BIOPSIA		HISTOLOGIA		
	591 (100%)	Normal	Bajo Grado	Alto Grado	Si	No	Normal	Bajo Grado	Alto Grado
ASCUS	n: 87 (14,7%)	n: 73 (83,9%)	n: 14 (16,1%)	-	n: 14 (16,1%)	n: 73 (83,9%)	-	n: 13 (92,9%)	n: 1 (7,1%)
AGUS	n: 8 (1,3%)	n: 8 (100%)	-	-	-	n: 8 (100%)	-	-	-
NIC 1	n: 238 (40,3%)	n: 183 (76,9%)	n: 54 (22,7%)	n: 1 (0,4%)	n: 54 (22,7%)	n: 184 (77,3%)	n: 5 (9,3%)	n: 47 (87%)	n: 2 (3,7%)
TOTAL	n: 333 (56,3%)	n: 264 (44,6%)	n: 68 (11,5%)	n: 1 (0,2%)	n: 68 (11,5%)	n: 265 (44,8%)	n: 5 (0,8%)	n: 60 (10,2%)	n: 3 (0,5%)

de colposcopia, en LIEBG 333 (56,3%) y el resto pertenece a otro tipo de lesiones, que fueron 258 (43,7%). En el cuadro 1, se observa 87 (14,7%) casos de ASCUS; de las cuales se biopsió 14 casos y 13 fueron reportados como normales y 1 como lesión de alto grado. Un pequeño número, pero que no deja de ser importante, son las lesiones de AGUS en el cual se obtuvieron 8 (1,3%) casos, y en total con un examen colposcópico normal. Mientras que las lesiones de gran importancia como lo son los NIC 1 con 238 (40,3%) casos; se biopsió 54 casos y 47 fueron de bajo grado y 2 de alto grado, en los reportes histológicos. En resumen, del estudio total de 591 casos se obtuvo, 264 (44,6%) colposcopias normales, 68 (11,5%) de LIEBG y 1 (0,2%) de LIEAG. Se tomaron 68 (11,5%) muestras de biopsia y 265 (44,8%) no se biopsió. Del reporte histológico se obtuvo, 5 (0,8%) como normales, 60 (10,2%) como LIEBG y 3 (0,5%) como LIEAG. Lo cual se observa una distribución importante no despreciativa, en el comportamiento de las lesiones intra-epiteliales de bajo grado, por un seguimiento con pruebas periódicas de PAP en un tiempo determinado de 6 meses según como lo estable las normas nacionales e internacionales de colposcopia en lesiones de bajo grado; y con un reporte de PAP y/o colposcopia sin lesiones epiteliales, la paciente continua

control citológico en su EBAIS correspondiente.

DISCUSIÓN

La existencia de métodos para la detección oportuna de cáncer cervical no es beneficiosa por si sola, en términos de reducir la mortalidad o de prolongar la vida de personas con la enfermedad; el efecto favorable depende de que la prueba sea aplicada correctamente a la población de riesgo. Una limitación de la presente investigación radica en que, debido al carácter voluntario del estudio, las mujeres estudiadas no son representativas de la población en general. El valor del examen citológico en la detección de las anormalidades de células epiteliales, depende en gran medida de la calidad de la muestra; es por ello que uno de los aportes más importante del Sistema Bethesda ha sido el proponer normas para evaluar la adecuación del espécimen. Los criterios establecidos se basan en la celularidad, el encubrimiento parcial o total de las células por inflamación, artefactos de coloración o fijación y la presencia o ausencia de material glandular (9-16-22-32). El poco descenso en la tasa de mortalidad evitable por cáncer de útero, de unos 2.2% y su aceleración a partir de 1997 en todos los grupos de edades, nos hace tener una interrogante de

peso en mejorar la intervención en los servicios de salud de la CCSS. Viéndose reflejada en programas organizados de detección y manejo sistémico de las LIEBG y estadios temprano de aparición del carcinoma invasor de cuello de útero, en la consulta externa de los Hospitales en regiones de alto riesgo, para lograr así una reducción en la incidencia y mortalidad de esta patología (10-31). Las pacientes diagnosticadas citológicamente con LIEBG deben ser, inicialmente estudiadas con colposcopia y una vez corroborado o diagnosticado con colposcopia, se debe de dejar evolucionar de forma espontánea, ya que el 78% de los casos normaliza la citología en un año y el 89% en dos años, lo cual se reflejo en nuestro estudio de 333 casos de LIEBG solo 3 fueron diagnosticas por histología como LIEAG con un manejo expectante. El aclaramiento de los cambios menores colposcópico es gradualmente más lento que el citológico. La practica correcta de la citología y la colposcopia, forman en la actualidad el bagaje idóneo para el diagnóstico y control posterior de las LIEBG. En investigaciones realizadas por Konje (15) y Parwiti (27) las cifras son inferiores a las nuestras, ya que ellos solo incluyeron las infecciones, las anormalidades en células epiteliales se presentaron en un 3,22%; las ASCUS en un 2,30%; las LIEBG/VPH, 0,97%,

LIEAG/NIC 2 y 1 en 0,46% cáncer cervical. La frecuencia en la cual aparecen las anormalidades en células epiteliales varía entre los diferentes investigadores ya que algunos solo incluyen las ASCUS o las lesiones intra-epiteliales escamosas (LIE) y otros reportan solo las infecciones por VPH (1-4-19). En una reunión de trabajo del National Cancer Institute sugieren que en grupos de detección general la tasa de ASCUS debe ser de 5% o menos con razones de ASCUS/LIE de dos o tres a uno (17-34).

Este estudio podría considerarse satisfactorio ya que si comparamos los resultados obtenidos y observados con otras investigaciones semejantes al tema, donde es notorio que la estadística encontrada son superiores a los vistos en otros países con un nivel de desarrollo inferior al nuestro (8-21) y similares a los encontrados en países desarrollados (5-6), todo esto a la importancia en el manejo de lesiones intra-epiteliales de bajo grado, lo cual implica mejorar aún más el proceso de detección temprana y abordaje oportuno de las LIEBG (23), sobre todo en las áreas de salud de la región del Caribe de nuestro país, frontera con Panamá y algunas zonas del Pacífico Central, donde existe una alta incidencia evitable, y así se podría disminuir la grieta entre las áreas de salud. Este estudio retrospectivo se comprueba por

medio de los resultados que se pueden considerar alentadoras para las autoridades de salud del país, por una evolución mayorista hacia la curación de LIEBG, en una población en general de alta incidencia de factores desencadenantes de cáncer cervicouterino invasor, ayudado al protocolo actual en que se obliga a realizar un gran número de colposcopias, biopsias e intervenciones a pacientes con lesiones intra-epiteliales de bajo grado con poco potencial de progresión (20), y más aun si se excluyera la presencia de VPH de alto riesgo oncogénico (asociado a neoplasia cervical) en esta población de riesgo, se podría optar con una conducta menos intervencionista (28), ya que la discrepancia entre los diferentes métodos diagnóstico: citología, colposcopia y biopsia, obliga de momento a basar las decisiones terapéuticas en la combinación de todos ellos (24-28-29). Con toda seguridad la aplicación en la práctica clínica en detección del ácido desoxirribonucleico (DNA) del VPH permitirá un mayor conocimiento de la etiopatogenia y comportamiento de este tipo de lesiones y probablemente introducirá cambios en el manejo, seguimiento y tratamiento de estas pacientes (18). Otro aspecto que podría cobrar importancia, es la propuesta dada por la Organización Mundial de la

Salud para minimizar el VPH (26); la cual está siendo estudiada actualmente en el Ministerio de Salud de Costa Rica (en donde la centralización del tema es el alto costo para incluirlo en el esquema de vacunación nacional).

Agradecimiento: Este trabajo contó con el apoyo y ayuda incondicional del Dr. Jorge Luis Morales Arias, Médico – Cirujano / Ginecología - Obstetricia; Colposcopista en la consulta externa del Hospital La Anexión y Proyecto Epidemiológico de Cáncer de Cérvix en Guanacaste.

RESUMEN

Justificación y objetivo: En la actualidad las lesiones intra-epiteliales de bajo grado son una de las patologías más frecuentes en la consulta de colposcopia y algunas como el cáncer de cervix, es una de las primeras causas de mortalidad en las mujeres de países pobres de Latinoamérica y el Caribe (25-33). El objetivo del presente estudio es comprobar el comportamiento clínico espontáneo de las lesiones intra-epiteliales de bajo grado detectadas con el estudio del Papanicolaou y observar la evolución natural de las lesiones intra-epiteliales de bajo grado en la población de área de salud de Nicoya a partir de los programas de prevención de cáncer de cervix.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo a la muestra total de consultas en colposcopia, atendido, de Febrero del 2006 hasta Julio del 2007, en la consulta externa del Hospital La Anexión en Nicoya, Guanacaste. Las variables estudiadas fueron los Papanicolaou referidos del equipo básico de atención integral de salud correspondiente, el resultado de la colposcopia, la toma o no de biopsia de cérvix y el tipo histológico del reporte de la biopsia.

Resultados: En el periodo de febrero del 2006 a julio del 2007, la referencia por LIEBG a la consulta externa de colposcopia representó aproximadamente 50% de los pacientes atendidos. La mayoría fueron de bajo riesgo histológico. Este estudio resume que el tratamiento de las lesiones de bajo grado debe tener un manejo de forma expectante, una vez obtenido un reporte de la biopsia como normal o confirmado como una lesión de bajo grado. Todo esto establecido de acuerdo a las normas nacionales e internacionales de colposcopia con la evaluación de lesiones de bajo grado cada 6 meses con un PAP y colposcopia.

Conclusiones: Debe darse la importancia respectiva de las lesiones intra-epiteliales de bajo grado con el fin de minimizar las muertes y complicaciones evitables por lesiones intra-epiteliales de alto grado (como las

neoplasia intra-epitelial cervical grado 2 y neoplasia intra-epitelial cervical grado 3) consecuentes del mal manejo de las lesiones o descuido de las pacientes con lesiones intra-epiteliales de bajo grado. Con campañas en las áreas de salud dirigidas a que las mujeres se realicen la adecuada valoración de estas patologías principalmente mediante el examen de Papanicolaou, se evitarán posibles complicaciones de estas patologías.

BIBLIOGRAFIA

- Affandi M.Z, Dun T, Mantuano V, Sidhur. *Acta Cytol* 1993; 37: 175-180.
- arrasso R, Guillemotonia A, Zanardi C, Huynh B, Ferenczy A. *Human Papiloma Virus Infection A Clinical Atlas*. Berlin, Wiesbaden Ullstein Mosby 1997; 143-373.
- Belinson J. L, Pretorius R.G, Zhang W.H, Wu L.Y, Qiao Y.L, Elson P. *Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid*. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98: 441-444.
- Benedet J.L, Anderson G.H, Matisti J.P. *A Comprehensive program for cervical cancer detection and management*. 1992.
- Berrino F, Capocaccia R, Estéve J, Gatta G, Micheli A, Hakulinen T. et al. *Survival of cancer patients in Europe: The EUROCAPE-2 study*. Lyon, France: IARC, 1999.
- Brenner H. *Long-Term survival rates of cancer patients achieved by the end of 20th century: A period analysis*. *Lancet* 2002; 360: 1131-1135.
- Ferenczy A, Franco E. *Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia*. *Lancet Oncol.* 2002; 3: 11-16.
- Flores L, Zamora S, Salazar E, Lazcano P. *Análisis de supervivencia. Aplicación en una muestra de mujeres con cáncer cervical en México*. *Rev Salud Pública Mex* 2000; 42: 242-251.
- Henry J.A, Wadehra V. *Influence of smear quality on the rate of detecting significant cervical cytologic abnormalities* *Acta cytol.* 1996; 40: 529-535.
- Herrero R, Brinton L, Reeves W, Brenes M, De Britton R, Gaitan E, et al. *Screening for Cervical Cancer in Latin America: a case-control study*. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 1050-1056.
- Herrero R, Schiffman M.H, Bratti C, Ildesheim A, Balmaceda I, Sherman M.E, et al. *Design and methods of a population-based natural history study of cervical neoplasia in a rural province of Costa Rica: the Guanacaste project*. *Pan. Am. J. Public Health.* 1997; 1: 362-375.
- Ho G.Y, Bierman R, Beardsley L, Chang C.J, Burk R.D. *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 423-428.
- Ho G.Y, Burk R.D, Klein S, Kadish A.S, Chang C.J, Palan P, et al. *Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia*. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 1365-1371.
- Howard M, Sellors J, Lytwyn A. *Cervical intraepithelial neoplasia in women presenting with external genital warts*. *CMAJ.* 2002; 166: 598-599.
- Konje J.C. *Cervical cancer screening at Ibadan*. *Eur J Gynaecol Oncol* 1991; 12: 55-61.
- Koss L.G. *The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy*. *JAMA.* 1989; 59: 737-743.
- Kurman R.J, Henson D.E, Hebst al. *Toward optimal laboratory use: Interine guidelines for management of abnormal cervical cytology*. *JAMA* 1994; 271: 1869-1886.
- Larizgoitia I, *Diagnóstico precoç del cáncer cervical: coneixement actual sobre velles i noves tecnologies*. Barcelona: Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques. Servei Catalá de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Oct 2001.
- López M. *Frecuencia de cáncer y lesiones preinvasoras del cuello uterino. Trabajo de ascenso*. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela. 1995.
- Melnikow J, Nuovo J. *Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: A metanalysis*. *Obstet Gynecol.* 1998;

- 92: 727-735.
21. Nandakumar A, Anatha N, Venugopal T.C. Incidence, mortality and survival in cancer of the cervix in Bangalore, India. *Brit J Cancer*. 1995; 71: 1348-1352.
 22. National Cancer Institute Workshop. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnosis *Diagn Cytopathol* 1993; 9:235-246.
 23. Novoa R. Análisis coste-efectividad del programa de detección sistémica del cáncer cervical en la región de Algarbe Portugal. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 341-353.
 24. Osório M.T. Treatment of high grade SIL: 12ª Reunión AEPCC y HPV. *Clinical Workshop. Colposcopia y HPV*. 2000. Libro de ponencias 119-120.
 25. Organización Mundial de la Salud. Datos sobre el cáncer. Nota descriptiva N° 297, (febrero 2006). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/print.html>
 26. Organización Mundial de la Salud. Programa nacionales de control del cáncer: políticas y pautas para la gestión. OMS, Washington, D.C., 2004.
 27. Pairwiti S. Results of Pap smear examinations in 1989: *J mEd Assoc Thai*. 1991; 74: 30-34.
 28. Paraskevidis E, Kalantaridou S.N. Spontaneous evolution of human papillomavirus infection in the uterine cervix. *Aticancer Res* 1999; 19: 3473-3478.
 29. Prendeville W. Low grade SIL: To treat or not to treat. 12ª Reunión AEPCC y HPV. *Clinical Workshop. Colposcopia y HPV*. 2000. Libro de ponencias 115-118.
 30. Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanathan T, Dhakad N, Shyamalakumary B, Sreedevi Amma N, et al. Performance of visual inspection after acetic acid application (VIA) in the detection of cervical cancer precursors. *Cancer*. 1998; 83: 2150-2156.
 31. Sasiensi P, Adams J. Effect of Screening on cervical cancer mortality in Engalnd and Wales. *Analysis of trends wicth an age period cohort model*. *BMJ* 1999; 318: 1244-1245.
 32. Sherman ME, Weinstein M, Sughayer M, Cappelari J.O, Orr J.E, Eroxa Y.S, et al. The Bethesda System. Impact on reporting cervicovaginal specimens and reproducibility of criteria for assessing endocervical sampling. *Acta Cytol*. 1993; 37: 55-60.
 33. Situación de salud en las Américas: Indicadores básicos 2005. OPS, 2006. Disponible en: [hhttp://www.paho.org/spanish/dd/ais/IB-folleto-2005.pdf](http://www.paho.org/spanish/dd/ais/IB-folleto-2005.pdf).
 34. Solomon D, Frable W, Amma N, Collins R, Davey D, Meisels A. ASCUS and AGUS criteria IAC Task Force Summary *Acta Cytol*. 1988; 42: 16-24.
 35. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. *Lancet*, 1999; 353: 869-873.