

Lesión intraepitelial de bajo grado en endocérnix: conducta

Dras. Dayana Coromoto Alvarado Bolívar*, Diana Lorena Mantilla Méndez*, Mireya González Blanco**

Servicio de Ginecología, Maternidad "Concepción Palacios".

RESUMEN

Objetivo: Describir la evolución espontánea de las lesiones intraepiteliales de bajo grado en endocérnix, bajo seguimiento cito-colposcópico e histológico.

Métodos: Estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo en el que se incluyeron 25 pacientes con lesiones intraepiteliales de bajo grado endocervical evaluadas con citología, colposcopia de exo y endocérnix cada 4 meses e histológicamente al año de seguimiento.

Ambiente: Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios"

Resultados: Las lesiones intraepiteliales de bajo grado de endocérnix presentaron un 92 % de regresión espontánea, 8 % de persistencia y no hubo ningún caso de progresión.

Conclusión: Las lesiones intraepiteliales de bajo grado en endocérnix presentan una elevada frecuencia de regresión espontánea. Recomendamos el tratamiento conservador y prolongar el seguimiento de los casos negativos para descartar falsos negativos.

Palabras clave: Lesión intraepitelial. Endocérnix. Colposcopia.

SUMMARY

Objective: To describe the spontaneous evolution of low-grade squamous intraepithelial lesions in endocervix, under control by cytology, colposcopy and biopsy.

Methods: There were 25 patients with diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesions in endocervix, in were evaluated with cytology and colposcopy of ectocervix and endocervix every 4 months and we made an endocervical sampling at the end of the first year. The evolution was registered.

Setting: Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepcion Palacios"

Results: We found 8 % of persistence, 92 % of spontaneous regression, and there was no case of progression.

Conclusion: Endocervical low-grade squamous intraepithelial lesions have a high frequency of spontaneous regression. We recommended the preservative treatment and to prolong the control of the negative cases to discard false negatives.

Key words: Low-grade squamous intraepithelial lesions. Endocervix. Colposcopy.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que, tanto los cánceres invasores como las lesiones precursoras, están asociadas en un alto porcentaje de casos con la presencia de virus del papiloma humano (VPH) (1,2). La mayor parte de estas infecciones se resuelve de forma espontánea y sin consecuencias. La persistencia del VPH ocurre en un 5 % de las mujeres después de los 35 - 40 años.

Este subgrupo constituye el de mayor riesgo para desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (LIE Ag) y cáncer cervical (3).

En 1989 se propuso el sistema Bethesda (4) para describir las alteraciones citológicas y se incluyen nuevos conceptos sobre infección por el VPH, además se asocian los simples cambios producidos por el

* Médicas especialistas en Obstetricia y Ginecología, egresadas del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela con sede en Maternidad "Concepción Palacios".

** Médica especialista en Obstetricia y Ginecología, Jefa de Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios" y Coordinadora del Curso de Especialización en Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela con sede en ese hospital.

VPH con el NIC I. Se introduce el término lesión escamosa intraepitelial (LIE), con dos categorías: bajo grado y alto grado, en donde hay un crecimiento anormal mínimo (bajo grado), y progresa en espesor hasta llegar a la capa más superficial del epitelio (alto grado).

Numerosas son las investigaciones dirigidas a conocer más acerca de la historia natural de la patología cervical, mejorar los procedimientos diagnósticos, innovar en los mismos, así como en la terapéutica; pero es importante destacar que todas estas investigaciones se han realizado predominantemente en la patología cervical del exocérnix. En el informe de Broadstock (5) para la *New Zealand Health Technology Assessment* (NZHTA) se recogen los siguientes datos:

NIC I: regresan 60 %, persisten 30 %, progresan 10 %, carcinoma invasor 1 %.

NIC II: regresan 40 %, carcinoma invasivo 5 %.

NIC III: regresan 33 %, carcinoma invasivo 12 %.

La Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) en la Conferencia de Consenso, realizada en Bethesda en el año 2001, recomendó, en pacientes con diagnóstico histológico de LIE Bg y colposcopia satisfactoria, el seguimiento sin tratamiento como la opción preferida. Asimismo, recomienda realizar legrado endocervical en pacientes con colposcopia insatisfactoria o colposcopia satisfactoria pero con lesión no identificada. Aquellas pacientes con legrado endocervical positivo para LIE Bg en quienes se visualicen los límites de la lesión, son susceptibles de terapia conservadora, así como aquellas pacientes en situaciones especiales como embarazadas, posmenopáusicas o inmunosuprimidas (6).

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomienda igualmente la conducta conservadora, repetir el frotis cuando existe citología anormal, si la anormalidad está presente nuevamente en la citología, aconseja referir a la paciente a colposcopia. Otra alternativa es realizar tipificación viral para VPH, y si ésta resulta de alto riesgo, derivar a la paciente a colposcopia, de no encontrarse virus de alto riesgo, se recomienda repetir la citología en 12 meses (7).

Dada la posible regresión espontánea de la LIE Bg, el tratamiento sistemático representa, en muchos casos, un sobre-tratamiento y por todo ello, la abstención terapéutica y control puede ser una opción válida. La observación sin tratamiento puede estar indicada en las pacientes con diagnóstico de LIE Bg por biopsia, que reúnan las siguientes condiciones: edad menor de 40 años, citología concordante, ausencia de LIE

previo, ausencia de inmunosupresión, colposcopia satisfactoria, lesión con cambios menores (totalmente visible), posibilidad razonable de seguimiento y sin ansiedad por parte de la paciente o del médico.

Un enfoque de conducta conservadora sería especialmente recomendable en pacientes que no han completado su descendencia. Los fundamentos de una conducta expectante están dados porque la mayoría de las pacientes con LIE Bg, no tendrán lesión cervical al finalizar el seguimiento, ya que la mayoría de estas lesiones regresarán sin tratamiento o serán escindidas completamente con la biopsia (8).

En la literatura consultada no se encontraron investigaciones que estudien el comportamiento de las lesiones intraepiteliales de bajo grado ubicadas específicamente en endocérnix, las cuales, presentan la misma asociación con la presencia de VPH, la misma descripción histológica e igual clasificación según el sistema Bethesda; lo que hace por tanto que sean susceptibles al mismo tratamiento que las LIE Bg exocervicales, con conducta conservadora, basada en la observación de la lesión, mediante controles cito-colpo-histológicos, siempre que sea visible la lesión en toda su extensión.

Es por ello que planteamos la siguiente interrogante ¿Cuál será la evolución espontánea de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIE Bg) en endocérnix, bajo seguimiento cito-colposcópico e histológico, en un grupo de pacientes que acudieron al Servicio de Ginecología de la “Maternidad Concepción Palacios” (MCP) durante el período agosto 2005 – agosto 2006.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo cuya población estuvo representada por las pacientes que acudieron al Servicio de Ginecología de la Maternidad “Concepción Palacios” con diagnóstico histológico de LIE de bajo grado, de las cuales se obtuvo una muestra constituida por 25 pacientes seleccionadas con base a la fórmula para poblaciones finitas, con error estándar del 0,5 y un intervalo de confianza del 95 %, que cumplieran con los siguientes criterios:

Inclusión

- Pacientes con diagnóstico histológico de LIE de bajo grado en endocérnix.

Exclusión

- Pacientes con diagnóstico cito-histológico de LIE de alto grado o lesiones de mayor grado en exocérnix.

LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO

- Pacientes inmunosuprimidas: embarazadas, HIV positivo, uso de esteroides, enfermedades del colágeno.
- Pacientes de difícil seguimiento.
- Pacientes con estenosis cervical.

Una vez seleccionada la muestra, previa autorización de las pacientes mediante firma del consentimiento informado, se les practicó colposcopia de exocérvix y endocérvix, y biopsia dirigida en caso de haber lesiones. Se les llenó el formulario en el cual se registraron todos los datos de identificación y localización de las mismas, se describieron los resultados de las citologías, las colposcopias de exocérvix y de endocérvix, así como los diagnósticos histológicos.

Las pacientes fueron instruidas para acudir a la consulta de patología cervical cada 4 meses hasta completar el año, en todos los controles se les realizó citología, colposcopia de exocérvix y endocérvix. El estudio histológico fue realizado nuevamente sólo en caso de observar la presencia de un nuevo hallazgo citológico, o cambio colposcópico durante el período de seguimiento; y a todas las pacientes, independientemente de haber lesión endocervical visible, al final del estudio.

El estudio colposcópico fue realizado con equipos de colposcopia del Servicio de Ginecología de la MCP (Olympus, Welch Allyn y Leisegang) y la toma de biopsia endocervical con cureta de Duncan; el material obtenido fue colocado sobre papel de filtro y fijado en formol. Todas las muestras fueron analizadas en el servicio de anatomía patológica de la institución.

Las pacientes que presentaron durante el estudio alguna lesión de alto grado o mayor, o aquellas que al final del mismo presentaron persistencia de las lesiones, fueron derivadas a la consulta de patología cervical para su tratamiento según las pautas del Servicio de Ginecología de la MCP.

Todos los datos son descritos mediante frecuencias absolutas, media, desviación estándar y porcentajes, analizados y comparados mediante diferencia de Z y Chi cuadrado (X^2) para una $P < 0,05$.

RESULTADOS

El Cuadro 1 describe las características epidemiológicas de la muestra en donde la edad promedio fue $36,88 \pm 11,77$ años, con extremos de 18 y 59. El promedio de edad de inicio de relaciones sexuales fue 18,36 años, el número de parejas sexuales en promedio fue 2,20 y los hábitos

tabáquicos estaban presentes al momento del estudio en 28 % de las pacientes. Asimismo, el Cuadro 2 muestra las indicaciones para la realización de la biopsia de canal.

Cuadro 1

Características epidemiológicas

Características epidemiológicas	Estadístico
Edad en años	$36,88 \pm 11,77$ *
Inicio de actividad sexual en años	$18,36 \pm 3,38$ *
Número de parejas sexuales	$2,20 \pm 1,47$
Hábitos tabáquicos	28 **

* $X \pm DE$

** %

Cuadro 2

Distribución de pacientes según las indicaciones para la realización de la biopsia de canal

Indicaciones	Frecuencia	%
Cambio colposcópico del endocérvix	14	56
Control postratamiento de LIE Bg en exocérvix	5	20
Cambios colposcópico del exocérvix	4	16
Citología anormal	2	8
Total	25	100

$Z 0,57 P > 0,05$

Los cambios celulares benignos fueron el hallazgo citológico más frecuente, seguido de las citologías dentro de límites normales y las células epiteliales anormales (LIE Bg) no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($X^2 0,35 P > 0,05$) al comparar la evolución citológica al año, como lo muestra la Figura 1.

Catorce (56 %) de las pacientes al inicio del estudio presentaron hallazgos colposcópicos anormales en el endocérvix, el más frecuente fue el epitelio acetoblanco fino (EAB fino) con 13 (52 %) y en menor porcentaje (4 %) el epitelio acetoblanco grueso (EAB grueso) con 1 caso. Al final del estudio, 19 de las 25 pacientes (76 %) no presentaron lesión alguna,

5 (20 %) presentaron como cambio colposcópico EAB fino y una (4 %) EAB grueso (Figura 2). Hubo diferencias estadísticamente significativas, cuando se comparan los hallazgos colposcópicos endocervicales obtenidos al inicio y al final del seguimiento ($X^2 5,33 P < 0,05$).

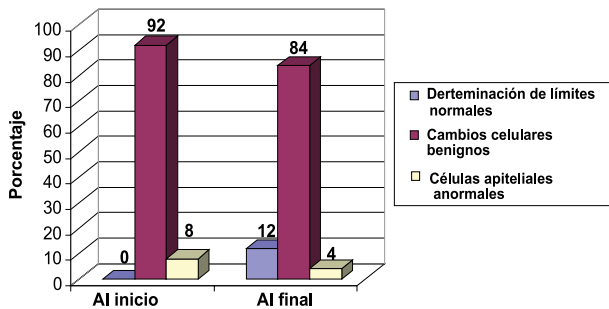


Figura 1. Distribución de pacientes según los hallazgos citológicos al inicio y al año de seguimiento. $X^2 0,35 P > 0,05$

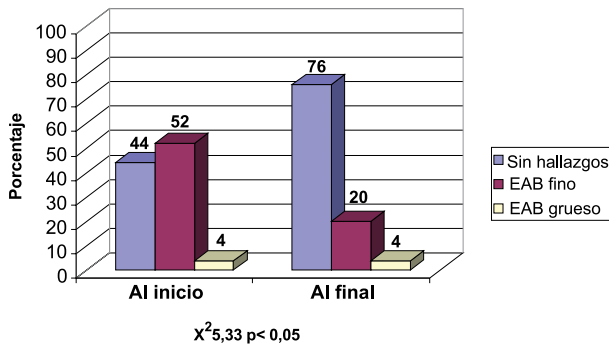


Figura 2. Distribución de pacientes según las modificaciones en los hallazgos colposcópicos del endocervix. $X^2 5,33 P < 0,05$

En cuanto a la distribución de pacientes según la lesión histológica del endocervix. Al inicio del estudio, el 84 % presentó condiloma y el 16 % NIC I. Al año de seguimiento, 92 % de los casos no presentaron atipias y solo 8 % presentó LIE Bg condiloma, por lo que la diferencia fue significativa al comparar los hallazgos histológicos del inicio con respecto al final ($X^2 42,59 P < 0,05$) (Figura 3).

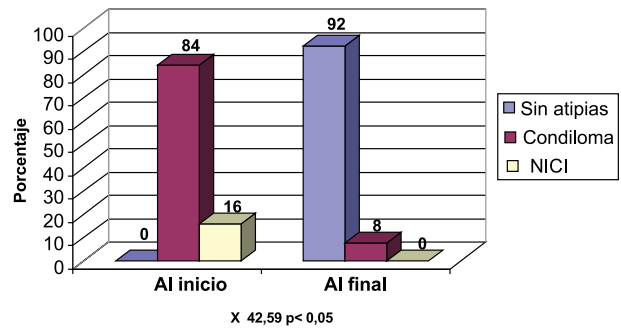


Figura 3. Distribución de pacientes según los cambios en el diagnóstico histológico del endocervix al año de seguimiento. $X^2 42,59 P < 0,05$

Al inicio del estudio se asoció lesión de exocervix (LIE Bg) y endocervix en 14 de las pacientes, mientras que las otras 11 presentaron lesión de endocervix exclusivamente. Al año de seguimiento 21 casos no presentaron lesiones exocervicales ni endocervicales, 2 casos presentaron LIE Bg en exocervix exclusivamente. De los 2 casos que presentaron LIE Bg endocervical (condiloma), uno presentó concomitantemente LIE Bg (NIC I) en exocervix (Cuadro 3). Fue estadísticamente significativa la diferencia entre la relación de patología exocervical y endocervical al inicio del estudio con respecto al año de seguimiento ($P < 0,05$).

Cuadro 3

Relación entre la histología exocervical y endocervical

Exocervix	Endocervix		Sin lesión	%
	inicial	final		
	LIE Bg	LIE Bg		
LIE Bg	14	1	2	8
Sin lesión	11	1	21	84
Total	25	2	23	92

$X^2 10,78 P < 0,05$

Al final del estudio, se observó un 92 % de regresión de las LIE Bg endocervicales y 8 % de persistencia, no hubo casos de progresión de la enfermedad, siendo estadísticamente significativo ($Z 5,66 P < 0,05$) (Figura 4, 5 y 6).

LESIÓN INTRAEPITELIAL DE BAJO GRADO

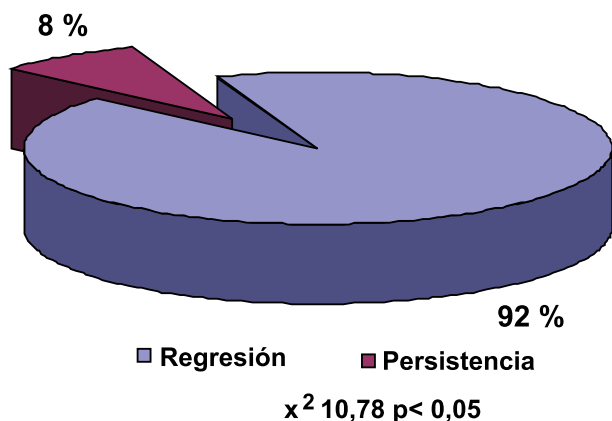


Figura 4. Porcentaje de regresión y persistencia de las LIE Bg de endocérnix al año de seguimiento. $\chi^2 10,78 P < 0,05$

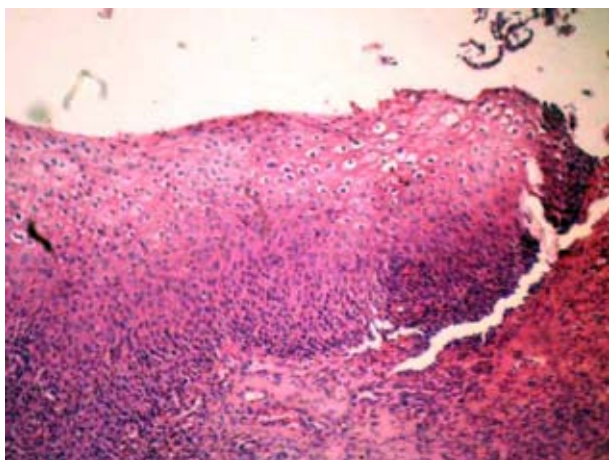


Figura 5. Microfotografía de NIC I y condiloma en biopsia de endocérnix al inicio del estudio.

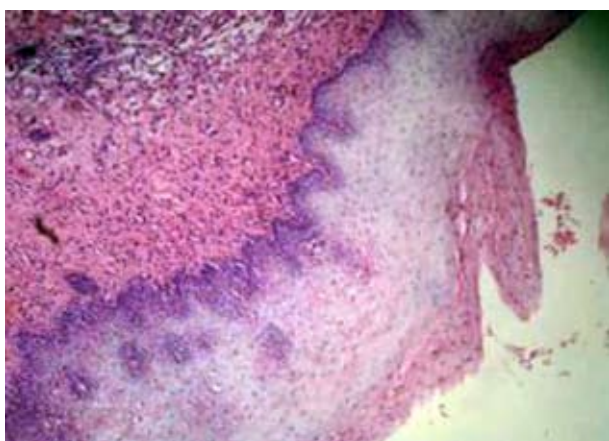


Figura 6. El mismo caso al final. Se aprecia el epitelio sin lesión (regresión).

DISCUSIÓN

Dentro de las lesiones premalignas, la historia natural de las LIE Bg sin tratamiento, se caracteriza por una alta tasa de regresión espontánea (57 %) y una baja progresión a lesiones de alto grado, incluyendo el cáncer (11 %) (9).

No existe un método definitivo actualmente que permita identificar cuáles lesiones de bajo grado regresarán espontáneamente y cuáles persistirán o progresarán; las lesiones premalignas del cuello uterino son clasificadas por su apariencia histológica como de bajo y alto grado, pero su potencial biológico no puede ser establecido, por lo que el tratamiento de estas lesiones se hace problemático a la hora de decidir una conducta expectante o intervencionista. Según la Guía de Consenso para el manejo de la mujer con neoplasia intraepitelial cervical 2001, no hay acuerdo sobre cuál es la mejor conducta a seguir, observación o tratamiento, sobre todo en mujeres jóvenes o en situaciones especiales (sin descendencia, inmunosuprimidas, embarazadas y posmenopáusicas) con diagnóstico histológico de LIE Bg (9).

Debido a que la mayoría de los casos con LIE Bg regresan espontáneamente sin tratamiento, realizamos el seguimiento de 25 pacientes durante 12 meses con controles cito-colposcópicos, como lo recomendado por la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) (6) y la Federación Internacional de Obstetras y Ginecólogos (FIGO) (7) y biopsia de canal al año de seguimiento, para determinar la evolución espontánea de la LIE Bg en endocérnix. Para ello se incluyó una población cuyas características epidemiológicas fueron similares a la población estudiada por otros autores, donde el inicio temprano de las relaciones sexuales, número de parejas y hábitos tabáquicos, se han relacionado como factores predisponentes en las lesiones epiteliales del cuello uterino, y que son susceptibles de modificaciones con los programas de salud pública, en las poblaciones de riesgo (10).

Los hallazgos citológicos más frecuentes en las pacientes incluidas con diagnóstico histológico inicial de LIE Bg en endocérnix fueron los cambios celulares benignos, lo que se relaciona con lo encontrado por Alejo y col. (11) quienes obtuvieron citologías sin anomalías epiteliales o negativas en el 98,8 % de los casos evaluados en 24 meses de seguimiento. Estos hallazgos tienen además relación con el estudio de Gaitán y col. (12) los cuales hallaron una prevalencia del 48 % de lesión intraepitelial asociada a citologías con cambios inflamatorios severos y además, están en

relación con la sensibilidad del estudio que ha sido señalado por múltiples autores como de 50 % - 90 % (13,14). Además, las cifras de falsos negativos han sido señaladas por múltiples autores en un amplio rango, que van desde valores tan bajos como 6,12 % hasta cifras de 58 % (15). Este rango varía en función del método de recolección de la muestra y del tipo de lesión considerada, con una más baja tasa en lesiones de alto grado y en citologías de base líquida (13,16).

Si tomamos en cuenta que en muchos aspectos epidemiológicos la patología premaligna del cérvix guarda enormes semejanzas con la epidemiología de las infecciones de transmisión sexual, las infecciones podrían enmascarar las células anormales por lo que aumentarían los falsos negativos de la citología, lo cual tiene relación con los hallazgos citológicos reportados en nuestro estudio. Dentro de la conducta establecida en estos casos, se plantea el tratamiento antibacteriano específico según la clínica, y realizar el control citológico 8 a 12 semanas postratamiento, esperando así una evaluación más confiable de las células descamadas. Sin embargo, en vista que nuestras pacientes tenían indicaciones precisas para la biopsia de canal, decidimos no retrasar el estudio histológico, independientemente de que se les indicó el tratamiento médico adecuado. En estos casos específicos, repetir la citología posterior al tratamiento, prolongaría innecesariamente la obtención de los resultados.

En 14 pacientes se observaron cambios colposcópicos anormales en el endocérnix al inicio del estudio. De ellos 13 (86 %) fueron epitelio acetoblanco (EAB) fino, lo que tiene relación con lo encontrado por Contreras y col. (17) quienes señalan que el EAB es el hallazgo colposcópico anormal más frecuente en pacientes con lesiones intraepiteliales; ello se debe a la evolución natural de las lesiones del epitelio cervical, según la cual la alteración histológica inicial ocurre como una paraqueratosis, hiperqueratosis e hiperplasia epitelial, lo que se traduce en una mucosa cervical blanca al ponerse en contacto con el ácido acético (18). Por otro lado, llama la atención que al final del seguimiento, no hubo hallazgos colposcópicos anormales en 19 casos, (76 %) lo cual concuerda con los hallazgos histológicos finales de regresión de la LIE Bg en 92 % de las pacientes; y en las pacientes en que persistió la lesión, el EAB fue el hallazgo colposcópico anormal encontrado.

Al inicio del estudio, al relacionar la histología de las lesiones exocervicales y endocervicales se encontró que la mayoría de las pacientes presentaban concomitantemente lesiones en ambas áreas, sin

embargo, resulta interesante la ausencia de hallazgos histológicos exocervicales en 11 casos con LIE Bg endocervical. Ello destaca la importancia de la evaluación colposcópica del endocérnix en todas aquellas pacientes con indicación para colposcopia, independientemente de los hallazgos del exocérnix, inclusive en casos en que el mismo sea normal. Evidentemente, la decisión de la toma de muestra para estudio histológico dependerá de los hallazgos (19).

Luego de un año de seguimiento, cuando evaluamos los resultados histológicos del endocérnix, encontramos un 92 % de regresión, 8 % de persistencia y ninguna progresión, lo que en líneas generales concuerda con la evolución de las LIE Bg en exocérnix (5). Podemos plantear que, aunque el porcentaje de regresión obtenida es mucho mayor al reportado por la literatura en general, el comportamiento de las LIE Bg endocervicales es similar a las de exocérnix, con una alta tasa de regresión espontánea y bajo porcentaje de persistencia y progresión (5).

Los estudios previos sobre comportamiento biológico de las LIE Bg, han sido realizados en pacientes con lesiones de exocérnix, no encontramos trabajos que evalúen la evolución de las LIE Bg de endocérnix, por lo que no tenemos un patrón de comparación. Si nos basamos en que las lesiones de endocérnix presentan las mismas características histológicas de las de exocérnix, podemos asumir que su evolución espontánea será similar y por ello, comparamos nuestras frecuencias de regresión con las señaladas para exocérnix. En este punto llama la atención que en el mismo grupo, cuando analizamos el comportamiento de las 14 pacientes con lesiones de exocérnix, hubo 3 casos (21 %) de persistencia, para un porcentaje de regresión del 79 %.

No encontramos una explicación satisfactoria que justifique esta diferencia: 96 % de regresión en endocérnix y 79 % de regresión en exocérnix. Cuando se habla de conducta conservadora en lesiones endocervicales, generalmente se observa resistencia por parte de los clínicos quienes temen ante las limitaciones obvias para la evaluación del canal. Las lesiones de exocérnix pueden ser vistas completamente con la frecuencia que el clínico decida, sin ninguna limitación. La colposcopia de endocérnix, por su parte, requiere una experiencia adicional en la utilización del espéculo endocervical y en el reconocimiento e identificación de las lesiones. Es posible que estas limitantes, produzcan un porcentaje de falsos negativos que aún está por establecerse y ello podría explicar el alto porcentaje de regresión

que se obtuvo. Nosotros sugerimos la conveniencia de prolongar el seguimiento en el tiempo, a fin de descartar que se trate de falsos negativos.

Independientemente de ello, existe la posibilidad cierta de una alta frecuencia de regresión, la cual hace que tratamientos quirúrgicos que implican al menos la resección parcial del canal, no se justifiquen inicialmente.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las LIE Bg de endocérnix presentan un alto porcentaje de regresión espontánea (96 %) y baja persistencia.

Se observó un alto porcentaje de falsos negativos en relación con la citología, que puede estar en relación con la presencia de procesos infecciosos.

El cambio colposcópico anormal que se asoció con más frecuencia a LIE Bg endocervicales fue el epitelio acetoblanco fino.

El 56 % de las pacientes con LIE Bg en endocérnix presentan lesiones de la misma naturaleza en exocérnix.

Portodo lo anteriormente expuesto recomendamos:

1. El tratamiento conservador de las LIE Bg endocervicales.
2. El seguimiento prolongado de estas pacientes para descartar los eventuales falsos negativos.

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *MMWR*. 2002;51:1-82.
2. Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini M, Musiani M, et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecologic Oncology*. 2003;90:358-365.
3. Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsaguè X, et al. Papillomavirus research update: Highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol*. 2001;54:0-12. National Cancer Institute Workshop.
4. The 1989 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic Diagnoses. *JAMA*. 1989;262:931-934.
5. Broadstock M. Effectiveness and cost effectiveness of automated and semiautomated cervical screening devices. A systematic review of the literature. *NZHTA Report*, en: www.nzhta.chmeds.ac/nzhtainfo/csv3n1.pdf. 2000.
6. Conferencia de Consenso de la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical para determinar el tratamiento óptimo de la paciente con neoplasia intraepitelial cervical. *ASCCP Bethesda*, 2001.
7. Pecorelli S, Ngan HYS, Hacker NF. Staging Classifications and Clinical Practice. Guidelines for Gynaecological Cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000;70:207-312.
8. Lonky NM, Sadeghi M. The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytological results. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:560-566.
9. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *AJOG Reviews*, 2003;189.
10. Parazzini F, Sideri M, Restelli S, Schettino F, Chatenoud L, Crosignani PG. Determinants of high-grade dysplasia among women with mild dyskaryosis on cervical smear. *Obstet Gynecol*. 1995;86:754-757.
11. Alejo M, Sardá M, Verdaguer M, Llongueras S, Autonell J. Evolución de las lesiones escamosas de bajo grado del cérvix uterino. *Revista Española de Patología*. 2004;37:4.
12. Gaitán H, Rubio J, Eslava J. Asociación de la citología cervico-vaginal inflamatoria con la lesión intraepitelial cervical en pacientes de una clínica de salud sexual y reproductiva. *Rev Salud Pública, Bogotá*. 2004;6:3.
13. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología. Documentos de consenso: La infección por Papilomavirus año 2002. En: www.aepcc.org/congreso/pdf/CONS-VPH.pdf.
14. Al-Nafassi AI, Caluhoun MK, Williams ARW. Accuracy of cervical smear in predicting the grade of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 1993;3:89.
15. Martínez G. Control de calidad en un programa de screening para cáncer de cuello uterino. Correlación diagnóstica entre primera y segunda lectura citológica de frotis de Papanicolaou. 1º Congreso Nacional de atención primaria de la salud, 2002. En: www.pap.mendoza.gov.ar
16. González Merlo J, González J. *Ginecología Oncológica*. 2ª edición. España: Editorial Masson; 2000.
17. Contreras A, Colmenares E. Compromiso endocervical en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical en exocérnix. (Trabajo especial de investigación). Caracas (DC): Universidad Central de Venezuela; 2006.
18. Apgar B, Brotzman G, Spitzer M. *Colposcopia, principios y práctica*. México, 2002.
19. Drescher Ch, Peters W, Roberts J. Contribution of endocervical curettage in evaluating abnormal cervical cytology. *Obstet Gynecol*. 1983;62:343-347.

Correspondencia: Dra. Mireya González Blanco. Avenida El Ejército, Residencias Emilia, Piso 7, Número 13. El Paraíso. Caracas. mgonzalezb6@hotmail.com