

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"DISPLASIA EPITELIAL DEL CUELLO UTERINO"

(Estudio en 1008 pacientes que acudieron al De

partamento de Ginecología del Hospital

General San Juan de Dios

durante junio y julio de 1985)

"INDICE"

- 1- Título
- 2- Introducción
- 3- Definición y Análisis del Problema
- 4- Justificación
- 5- Objetivos
- 6- Revisión Bibliográfica
- 7- Materiales
- 8- Metodología
- 9- Resultados
- 10- Análisis y Discusión de resultados
- 11- Conclusiones y Recomendaciones
- 12- Resumen
- 13- Referencia
- 14- Apéndices

"INTRODUCCION"

La displasia epitelial del cuello uterino es una de las lesiones más importantes de la patología del cérvix, y por ende, del aparato genital femenino.

Por ser una lesión transitoria en un epitelio sometido a un cambio continuo y constante; es capaz de sufrir alteraciones morfológicas que van desde situaciones benignas hasta evolucionar a Carcinoma In Situ o Carcinoma Escamoso Invasivo.

Además la Displasia es la más común de las reacciones proliferativas anormales del epitelio cervical detectadas citológicamente en la mujer asintomática (5).

A pesar de la importancia de dicha entidad; en nuestro medio no existía ningún tipo de estudio que proporcionara datos objetivos y concretos sobre la frecuencia de la misma, el tipo más frecuente, y la edad de las pacientes en la cual hay mayor prevalencia.

Se estudiaron prospectivamente 1000 frotos de pacientes Gineco-obstétricas comprendidas entre las edades de 16 a 60 años que consultaron al área de Consulta Externa de Gineco-obstetricia del Hospital General San Juan de Dios; durante los meses de Junio y Julio de 1985 efectuándose el mismo por medio de la Citología Exfoliativa, técnica de coloración de Papanicolaou.

"DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA"

1- NATURALEZA DEL PROBLEMA:

Hoy en día la citología se ocupa no solo de las dos enfermedades cervicales clásicas (Carcinoma In-situ, Carcinoma Escamoso Invasivo), sino también de una entidad mórbida cuya importancia ha sido reconocida solo recientemente. (2, 5).

Probablemente esta entidad nosológica existe desde la antigüedad, pero actualmente gracias a mejores técnicas de laboratorio y al mejoramiento de los métodos de diagnóstico, así como el interés cada vez mayor que suscita puede apreciarse mejor su extensión y consecuencias -- clínicas en los sectores de salud de la sociedad, que rebasan la esfera tradicional de la citología (16, 18).

De acuerdo con las propias observaciones del Dr. Federico Castro, en el departamento de Patología del Hospital General San Juan de Dios podemos decir que el epitelio de revestimiento del cuello uterino, es capaz de sufrir alteraciones morfológicas, que van desde lo normal hasta lo neoplásico. De éstas la Displasia epitelial es la más importante, por su naturaleza de ser una lesión transitoria en un epitelio sometido a un cambio continuo y constante.

La displasia epitelial del cuello uterino es una de las lesiones más interesantes de la patología del cérvix, y por ende, del aparato genital femenino por múltiples razones.

a) La displasia epitelial ha sido descrita con un sinnúmero de sinónimos por los diferentes investigadores que se han ocupado de estudiarla,

- b) Existe aún en la actualidad, controversia acerca del curso clínico de la misma, a pesar de múltiples estudios hechos al respecto.
- c) Debido a que se desconocen él o los agentes etiológicos que la producen, la mantienen, la hacen progresar o regresar, invita dicha lesión a realizar estudios de investigación, tanto en humanos como en animales, para conocerla mejor.
- d) Por estar localizada en un sitio de fácil acceso, como lo es el cuello uterino, esta lesión permite ser estudiada de cerca en su habitat natural, en forma directa por la colposcopia, e indirectamente por citología exfoliativa.
- e) Existe todavía controversia acerca del papel desempeñado por la displasia en la génesis del carcinoma escamoso In-situ, y por consiguiente del carcinoma escamoso invasivo.

El término displasia del cuello uterino se ha usado para describir diversas lesiones y, por consiguiente, se le ha descrito con un sinnúmero de sinónimos, tales como: Anormalidades epiteliales, atipia, atipia simple, atipia progresiva, atipia benigna, anaplasia celular subclínica, anaplasia intraepitelial disociada, complejo celular precanceroso, células espinosas atípicas, discariosis, disqueratosis, epitelio irregular, epitelio irregular atípico, Hiperplasia atípica, Hiperplasia epitelial atípica, Hiperplasia o hiperactividad de células basales, inestabilidad epitelial, leucohiperqueratosis, lesiones atípicas mayores, lesiones en los límites discutibles, metaplasia escamosa atípica, metaplasia escamosa precancerosa, (16)

De lo anterior se deduce que el término displasia ha sido aplicado a

Sin embargo debe quedar claro que la nomenclatura es de interés secundario, lo que realmente es importante en esta lesión es el reconocimiento de su naturaleza y su comportamiento biológico, así como la manera adecuada de observarla, diagnosticarla y tratarla.

2- IMPORTANCIA DEL PROBLEMA:

Los estudios efectuados por Stern y Neely en relación con dos grupos de mujeres, unas con exámen citológico normal, y otras con displasia comprobada por biopsia, se encontró que la aparición del carcinoma In-situ en grupos de mujeres con displasia inicial fue 106 mayor que para las mujeres en las que el primer estudio no presentó anomalías. Otros estudios de seguimiento de las displasias hechos - por Ierch, Koss, Fox, Richat, convergen con los resultados de Stern y Neely (2, 5, 6, 16, 18).

Por lo que a continuación exponemos porque consideramos nosotros que la displasia definitivamente, es una lesión preneoplásica, que si no se trata va a progresar inexorablemente a Carcinoma In-situ, y más tarde tiende a Carcinoma Escamoso Invasivo.

- a) La progresión de displasia de un grado a otro más alto es constante, y guarda relación con la edad.
- b) Las probabilidades de que la displasia progrese de una clase dada a otra más alta es mayor de que esta regrese o permanezca estacionaria. La lesión no da saltos de una etapa a otra.
- c) De los incisos anteriores deducimos que, la neoplasia cervical comienza, con displasia ligera y progresa a carcinoma, pasando por la etapa de displasia ligera, moderada y severa.

- f) La displasia del cuello uterino es una lesión significativa de suma importancia y que dependiendo de su grado deberá ser seguida o erradicada cuando se le diagnostique.

El conocimiento en una forma precisa de la citología e histología de la displasia son de suma importancia, ya que aunados a una historia clínica bien llevada complementada por otros exámenes de observación directa de las mismas arrojarán luz sobre el comportamiento biológico de estas lesiones.

"JUSTIFICACION"

La literatura mundial reporta que la más común de las reacciones proliferativas anormales del epitelio cervical detectadas citológicamente en la mujer asintomática es la displasia. (5)

Inversamente a la problemática planteada en nuestro medio no existe ningún tipo de estudio que proporcione datos objetivos y concretos, que puedan demostrar con exactitud cuál es el comportamiento y frecuencia de las displasias del cuello uterino.

Parece oportuno entonces, hacer una investigación al respecto, para compartir experiencias y proponer las medidas que deban aplicarse de acuerdo a nuestra realidad y nuestros recursos, además de contribuir en esta forma a incrementar los estudios que sobre el tema se han realizado en diferentes partes del mundo.

"OBJETIVOS"

- 1- Conocer la frecuencia de las displasias en la población feme
nina que consulta a la clínica de consulta externa del Depart
amento de Ginecología del Hospital San Juan de Dios.
- 2- Determinar cuál es la edad más frecuentemente afectada por di
cha entidad.
- 3- Conocer cuál es el tipo de displasia más frecuente en la poblac
ión objeto de estudio.
- 4- Conocer la frecuencia del carcinoma in-situ en el grupo de est
udio.

"REVISION BIBLIOGRAFICA"

HISTORIA:

El término displasia epitelial del cuello uterino fue introducido por Reagan y Col. en 1953, y la mayor parte de los países donde usan el término de acuerdo con lo propuesto por el comité de nomenclatura del primer congreso internacional de citología exfoliativa, celebrado en Viena, Austria, en 1961, el cual la definió como sigue: "La displasia del cuello uterino es cualquier disturbio en la diferenciación celular observada en el epitelio escamoso y cilíndrico de superficie o glandular, o ambos". (11).

DEFINICION:

A pesar de la definición y recomendaciones dadas por el comité de nomenclatura del primer congreso de Citología Exfoliativa, varios autores que la investigan han utilizado sinonimías, tratando de hacer resaltar alguna particularidad citológica o histológica de la lesión de acuerdo a su particular criterio como por ejemplo:

- a) Para Reagan y Col. displasia "denota malformación del epitelio metaplásico estratificado escamoso o semejante al escamoso, y que fundamentalmente, se halla constituido por células que poseen núcleos con caracteres primitivos, pero que, sin embargo, tienen la facultad de presentar un grado variable de maduración y diferenciación". (18)
- b) Kottmeyer, considera que la displasia es "todo disturbio en la diferenciación celular de un epitelio escamoso, columnar, de superficie, o glandular, y ausencia de maduración en la célula constituyente". (16).

c) La definición dada por Patten dice "La reacción displástica está caracterizada por una queratinización prematura y diferenciación anormal de las células componentes de las capas más superficiales del epitelio, células que en sí poseen núcleos anormalmente grandes en asociación con grados variables de maduración citoplásmática". (16)

d) Haciendo un resumen de las definiciones arriba mencionadas y de acuerdo con las propias observaciones efectuadas por el Dr. Héctor Federico Castro, en el Departamento de Patología del Hospital General San Juan de Dios, se puede concluir que:

- 1- Displasia es una alteración del epitelio estratificado escamoso cilíndrico o de superficie que se caracteriza fundamentalmente por estar constituido por células que poseen caracteres nucleares primitivos, cuyo citoplasma tiene la facultad en grado variable, de diferenciarse y madurar normalmente o bien sufrir queratinización prematura. (+)
- 2- Las alteraciones celulares no comprenden todo el espesor del epitelio, observándose una tendencia a la diferenciación, maduración y polarización celular normal en los estratos superiores del mismo, pero no en los inferiores. (+)
- 3- La lesión puede estar localizada en el epitelio escamoso del ectocervix, en el epitelio cilíndrico de superficie o glandular, en el metaplásico escamoso de la unión escamo columnar o en todos ellos a la vez. (+)
- 4- En el espesor del epitelio displásico existe variación en la for-

12-
tosis normales o anormales, así como pérdida de la relación normal arquitectural. Debe quedar claro que la zona del -- epitelio displásico es más de tipo cualitativo que cuantitativo. (+)

ETIOLOGIA:

Encuánto a la displasia, múltiples observaciones y estudios epidemiológicos sugieren que esta lesión, al igual que el carcinoma in-situ, el carcinoma invasivo delcuello uterino, tienen como denominadores comunes las relaciones sexuales en edad temprana, promiscuidad sexual y multiparidad. Basándose en estos datos, se ha pensado que las lesiones pre y neoplásicas del cuello uterino pueden ser causadas por un factor de transmisión sexual. (1, 5, 11, 13, 16, 18).

Ciertos autores como Meisels describen que el factor primordial en el desarrollo de las displasias es la infección y dentro de ellas la trichomoniasis; haciendonos pensar que el parásito puede ser portador de un factor displatogénico desconocido. Sin embargo, para otros autores tales como De Brux, Laguna, Koss, carece de valor etiológico la trichomoniasis (11,13).

Otras causas que parecen desempeñar papel en la aparición de las displasias son las alteraciones hormonales y metabólicas, y los traumatismos, entre ellos los originados en el parto (11, 18).

En los últimos años se discute la responsabilidad de los anovulatorios en la aparición de displasias. Ayre y cols. después de 6 años de estudio, concluyen que la "pildora" no inicia ni acelera estados precance

(+) Dr. Héctor Federico Castro, Jefe del Depto.
de Patología Hospital General San Juan de Dios
junio de 1985

rosos ni carcinomas "in situ" (11).

De Brux encuentra también discariosis endocervical en los abortos (con presencia de células con rasgos que recuerdan el signo de Arias-Stella) y después de radiaciones (2, 11, 16).

Patten y cols. Encontraron una incidencia del 25% de displasia post-radiación en pacientes con carcinoma del cuello uterino tratadas con radioterapia; Reagan y cols. Han afirmado que la presencia de displasia post-radiación, es un buen índice por cuanto indica o pone sobre aviso que los casos probablemente van a recurrir (18).

Wakonig describe ciertas anomalías de tipo cromosómico como factores que intervienen en la génesis del desarrollo de las displasias carcinoma in situ y en el carcinoma invasivo del cuello uterino (23).

De lo anteriormente expuesto se deduce que la displasia es el resultado a un estímulo desconocido, el cual al actuar sobre el epitelio normal, produce alteraciones morfológicas que dan como resultado los cambios histológicos observados en la displasia. Lo cierto es, que dicho factor, puede ser de tipo intrínseco o extrínseco.

EDAD:

Patten en un estudio de 1070 casos consecutivos de displasia, encontró que la edad promedio fue de 34.7 años. En este grupo habían 974 mujeres no grávidas con una edad promedio de 35 años y 26 mujeres embarazadas con una edad promedio de 27 años. En esta misma serie se hizo un estudio correlativo entre la edad de las pacientes y el grado de lesión displásica, habiéndose encontrado que 612 pacientes con displasia ligera la edad promedio era de 32 años, 348 pacientes con displasia mo-

FRECUENCIA Y PREVALENCIA DE LAS DISPLASIA:

Existe una discrepancia en la ocurrencia de displasia en las diferentes poblaciones estudiadas. Lo anterior es el resultado de que aún en la actualidad no existe uniformidad de criterios histo y citológico en la interpretación de esta lesión, así como también deben ser tomados en cuenta otros parámetros como lo son el tamaño de la muestra y población estudiada.

Patten reportó una prevalencia de 0.98% en un estudio de 57,469 mujeres no embarazadas (16).

LOCALIZACION DE LA LESION DISPLASICA:

Patten y Reagan han descrito que la distribución de la displasia del cuello uterino guarda estrecha relación con la localización del epitelio escamoso en la zona de transición. Esta última es una zona de manera de banda, que rodea el orificio externo, dentro de la cual hay mezcla del epitelio escamoso estratificado y cilíndrico, pudiendo un tipo de epitelio ser sustituido por el otro. Esta zona tiene aproximadamente 3 cms. de ancho y está centrada en el orificio externo en un sitio aproximadamente 5 mm. por arriba del nivel de un plano que pasa por la porción más extensa del exocérnix (16, 18).

Patten describe que la displasia, en un 10 a 11.1% ocupa un sitio en el cuello uterino en el exocérnix desprovisto de glándulas. En un 46.48%, el sitio de envolvimiento se hallaba relacionado con áreas del cuello uterino que tenían glándulas; y en el 36 a 40% restante de las lesiones se hallaban localizadas en áreas del mismo cuello uterino con glándulas (16).

De lo anterior se deduce que especímenes celulares obtenidos del

lesión a ese nivel, mientras que muestras obtenidas del canal endocervical propiamente dicho pueden contener células displásicas, dependiendo de la localización, mientras que los frotos obtenidos del fondo del saco posterior pueden contener estas células displásicas en número limitado, o bien estar ausentes.

En tamaño o extensión de la lesión displásica del cuello uterino es variable, ya que la displasia puede rodear por completo el orificio externo del cuello uterino, o bien circunscribirse a uno o más focos aislados.

En relación con la distribución anatómica de la displasia, datos obtenidos por colpomicroscopía, por Richat, es como sigue: Labio anterior 26%; labio posterior 27%; en ambos labios 22% (16).

Reagan y Patten hacen ver que la distribución anatómica de la displasia guarda paralelismo estrecho con la del carcinoma queratinizante del cuello uterino, lo cual añade otro eslabón más a la cadena de pruebas de relación entre displasia y carcinoma invasor, pudiendo, tanto la displasia como el carcinoma in situ participar simultáneamente o independientemente en la génesis del carcinoma invasor (5, 16, 18).

RESUMEN HISTOLOGICO:

Existen dos grandes grupos de displasis cuyos caracteres estructurales y celulares dependen del potencial evolutivo de la célula de reserva, a partir de la cual se forma el neoeptelio. Unas, de arquitectura irregular, se originan por un proceso metaplásico viciado desde su inicio, exagerado desde su comienzo, pero detenido precozmente en su evolución. Otras, de arquitectura regular, nacen de un proceso metaplásico primitivamente normal y perturbado más adelante, en el curso de su evolución (6).

DISPLASIAS DE ARQUITECTURA IRREGULAR:

Las displasias irregulares son revestimientos epidermoides que solo remotamente semejan un epitelio normal. Su estructuración esencialmente vertical, el amontonamiento y la actividad de los núcleos, pueden crear, en cierto número de casos problemas de diagnóstico diferencial con el carcinoma. Estas displasias son el resultado bien de una metaplasia activa mal diferenciada, bien de una metaplasia activa diferenciada en sentido epidermoide, pero sin maduración (5, 6, 11, 16).

La metaplasia activa mal diferenciada d origen a una acumulación de células germinativas en estado puro, conservando su morfología original, sin difereenciación neta ni crecimiento, ni siquiera maduración. El epitelio está constituido por células apiladas orientadas perpendicularmente a la mebrana basal, con una altura o grosor que corresponde aproximadamente al de un revestimiento Malpighiano normal que varía entre 0.22 ± 0.85 mm. (16); lo que confirma su determinismo epidermoide.

Los elementos celulares son idénticos por todas partes, íntimamente adosados unos a otros e individualmente cada célula presenta un - núcleo voluminoso regular y muy rico en granulaciones de cromatina; el citoplasma es escaso y apenas visible.

Pueden haber figuras de mitosis en las capas profundas; en la superficie, las células pueden aplanarse y su núcleo se retrae intensamente. (5, 6, 11, 16, 18).

La metaplasia activa diferenciada, sin maduración, implica la integridad del potencial evolutivo epidermoide de las células de reserva, siendo la metaplasia precedente un fenómeno transitorio: aparecen es-

ción epidermoide; el crecimiento se despierta, pero queda bloqueado, en el estadio de célula basal o de célula intermedia pequeña, lo que explica que la riqueza y actividad nucleares se extienda prácticamente a toda la altura del epitelio, así como el retardo de la estratificación limitada a las últimas capas. Los citoplasmas son todos inmaduros y cianófilos, exceptuando una eosinofilia superficial por necrobiosis mecánica. El trastorno de la maduración permite ver en las partes altas del epitelio voluminosos núcleos incapacitados para alcanzar la picnosis, aunque puedan sufrir cierta retracción.

Esta alteración nuclear o discariosis es tanto más severa cuanto más activas sean las capas basales, más intensa la multiplicación celular y más precozmente inhibida la maduración. Las anomalías se acentúan cerca de la superficie, donde el núcleo se retrae y más adelante se condensa en bloque, presentando indentaciones irregulares y alaman-tes (1, 2, 5, 6, 16, 18).

DISPLASIAS DE ARQUITECTURA REGULAR:

Las displasias regulares corresponden a los epitelios que reproducen, más o menos, la arquitectura en conjunto del revestimiento Malpighiano normal. Se encuentran todas las etapas de la metaplasia epidermoide: Diferenciación, crecimiento citoplásmico, estratificación y maduración nucleoplásmática. Las distintas capas se superponen según su ordenación normal, pero se comprueban anomalías celulares en relación con un trastorno de la maduración. Bien sea retardada o bien sea excesiva, o exista una discordancia entre la maduración nuclear y citoplásmica.

Las displasias regulares corresponden a metaplasias esencialmente

RESUMEN CITOLOGICO:

Para comprender e interpretar la citología de las displasias irregulares es preciso tener presentes las precedentes nociones histológicas.

DISPLASIAS DE ARQUITECTURA IRREGULAR:

Cuando la metaplasia activa está mal diferenciada, la descamación presente en los frotis está formada por células de reserva o células epidemoides germinativas reunidas en placas citoplásmicas indivisas, cianófilas, ocupadas por gruesos núcleos pegados unos a otros; estos núcleos son regulares, de tamaño muy igual, con una membrana discretamente subrayada, una cromatina finamente granulosa y bien nucleolada, da la impresión que la hiperplasia contribuye a aumentar el detalle de los elementos constitutivos (6, 11, 14).

Cuando la metaplasia activa se diferencia, aunque permaneciendo inmadura, aparecen en los extendidos células de tipo parabasal; éstas se presentan reunidas en placas o se hacen independientes unas de otras, - con citoplasmas alargados o redondeados, generalmente cianófilos; ocasionalmente aparece algún elemento eosinófilo que ha sufrido una maduración "errática" o una necrobiosis. La discariosis se presenta por una anisonucleosis y un polimorfismo nuclear: Cierta número de núcleos son regulares, en plena actividad, con dibujo cromatínico intacto, existiendo habitualmente un neto aumento de la relación núcleo-citoplasma en favor del núcleo, puesto que éste se halla hipertrofiado y el citoplasma en cambio no ha sufrido crecimiento y ha quedado bloqueado en el estadio de célula basal; otros núcleos presentan cierta retracción: Son irregulares, indentados, con alteración de la cromatina que se presenta difumi

contexto es a menudo inflamatorio, aunque sin superación ni necrosis celular.

Las células jóvenes con núcleo regular de la metaplasia activa poco diferenciada todavía se diagnostica fácilmente. Por el contrario, cuando la metaplasia, siempre activa está más evolucionada en su sentido epidermoide, las células discarióticas aparecen en la gran mayoría, lo que crea problemas de diagnóstico diferencial, a veces insolubles, con un cáncer intraepitelial (1, 2, 5, 6, 11, 14).

DISPLASIAS DE ARQUITECTURA REGULAR:

El aspecto de los frotis viene condicionado por las características de la maduración.

El crecimiento y la maduración retardadas a distintos niveles — provoca una hiperplasia de las capas basales o un engrosamiento del cuerpo mucoso de Malpighio. El frotis es rico en células de reparación de tipo basal e intermedio, generalmente hipercianófilas, que recuerdan células de transición, con una gran vacuola pericuclear llena de glucógeno y rebordeada por una doble línea citoplásmica azul oscura; a veces presentan varias vacuolas redondeadas que van confluyendo. Suele haber una ligera discariosis: ciertos núcleos están hinchados y otros retraídos con algunas indentaciones y borramiento de la cromatina.

La maduración excesiva, de tipo cutáneo, conduce a la formación de una capa granulosa cromófila sembrada de granos de eleidina, recubierta o no por láminas anhistas, queratinizadas. Será pues, una Leucoplasia paraqueratósica u ortoqueratósica según que persistan o desaparezcan los núcleos, aunque lo más frecuente es que coexistan ambos aspectos. La descamación es rica en células superficiales eosinófilas con

agrupan en grandes placas. También aparecen elementos aislados, dispersos, con un núcleo en vías de lisis, reducido a un pequeño disco hipocromático, la queratina anhistá descama en forma de láminas de contornos plegados o deshilachados, tan pronto de color rosa brillante como de amarillo apagado. (6, 11, 14, 16).

La paraqueratosis consiste en una maduración precoz, que se inicia a veces en las capas basales; las células afectadas presentan un tinte eosinófilo de los citoplasmas y una retracción de los núcleos, sin formación de capa granulosa como en la leucoplasia verdadera. En los frotis aparecen células eosinófilas de todas capas, las células basales e intermedias se disponen en hileras, aunque separadas unas de otras, con un citoplasma compacto centrado por un núcleo opacificado, en picnosis o prepicnosis y rodeado a menudo de un lado — claro. Las células de las capas superficiales se reúnen en grandes placas, estando más o menos juntas, los núcleos redondos y amorfos, presentan tamaños desiguales siendo unos negros y otros más claros (6, 11, 14, 16).

La disqueratosis traduce una discordancia entre el grado de madurez de una célula aislada y el de la zona del epitelio en que se halla, manifestándose en los frotis por la presencia de células basales e intermedias, tanto cianófilas con núcleo maduro retraído y opacificado, como eosinófilas con núcleos todavía inmaduros, grandes y finamente reticulados. Estas anomalías son la consecuencia de una maduración "errática" con pérdida del paralelismo evolutivo núcleo-citoplasma (6, 11, 14, 16).

La discariosis es un trastorno de la maduración nuclear que afecta

citoplasma poco marcada (11).

Displasia moderada:

Células de todas las capas con predominio de las intermedias y - parabasales y núcleos grandes, que varían en forma y tamaño, hiper^cromáticos, con cromatina granular. (11)

Dispalasia grave:

Gran parte de las células son basales y parabasales, con manifies^t ta inversión del cociente núcleo-citoplasma y cromatina groseramente - granular y con numerosos cromocentros uniformes y ausencia de nucleolos. La membrana suele estar reforzada y algo irregular.

ESTUDIO CLINICO DE LA DISPLASIA EPITELIAL DEL CUELLO UTERINO:

Desde el punto de vista clínico, la displasia epitelial del cuello uterino es una lesión asintomática. Por consiguiente: la apariencia - macroscópica del cuello uterino no indica la existencia o ausencia de - esta lesión, la cual, sin embargo, ha sido reportada por Christopherson como la lesión más frecuentemente encontrada; por el rol que pudiesen - desempeñar en el desarrollo del carcinoma in situ es de suma importancia comparar que es lo que ocurre con este tipo de lesiones. (5)

Curso de la Displasia:

En lo que se refiere al destino o curso de la Displasia, existe con^troversia en la literatura en lo que concierne a la potencialidad neoplá^ssica de esta lesión; ya que como hemos mencionado en ocasiones desaparece, en otras persiste y en otras progresa. La controversia radica en el hecho de que se han tomado conclusiones basadas en grupos de estudios diferentes

Por un lado, están aquellas investigaciones sobre el curso de la dis^plasia en los cuales existe cierto procedimiento quirúrgico como la biop-

cleos, inicialmente hiperplásticos e hipertróficos, cuya evolución patológica ha quedado inhibida.

En los frotis se encuentran dos tipos de células discarióticas: Unas procedentes de capas profundas de tipo parabasal, en plena actividad con núcleos que pese a tener un volumen excesivo se van retrayendo a medida que ascienden dentro del epitelio. Estos elementos celulares intermedios o con tendencias superficiales presentan núcleos rodeados por un halo claro, con muescas troseras y contornos angulosos o festoneados. La cromatina amorfa se torna heterogénea e imperfectamente condensada. En estas displasias regulares con células discarióticas existe frecuentemente una maduración precoz y "errática" de los citoplasmas, lo que explica la riqueza del cuadro citológico, extremadamente polimorfo y abirragado (6, 11, 14, 16).

Es indispensable tener presente que estas anomalías pueden crear problemas de diagnóstico diferencial con los cánceres intraepiteliales maduros (6).

El Comité de Nomenclatura de la Academia Internacional de Citología, aceptando la recomendación de la OMS, diferencia tres tipos de displasia: Leve, moderada y severa, clasificación la más admitida en la actualidad y que hemos aceptado para nuestra casuística, veamos los hallazgos histológicos y citológicos de estas distintas modalidades (1).

CLASIFICACIÓN DE LAS DISPLASIAS:

Displasia leve:

Fundamentalmente se encuentran células intermedias y superficiales con núcleos algo grandes, hiper cromáticos, cuya cromatina se presenta de una forma omogénea o finamente reticular, siendo frecuente el halo

lesión, incluso erradicarla y, aquellos estudios basados únicamente en el examen citológico del cuello uterino, en los cuales la lesión objetivamente queda intacta en su medio natural.

Los resultados manifiestan intimamente los métodos de estudio y seguimiento utilizados y la duración de la vigilancia. Por lo anteriormente expuesto describimos los resultados de estudios de seguimiento efectuados con citología solamente, ya que nuestro propio estudio tendrá como base la citología.

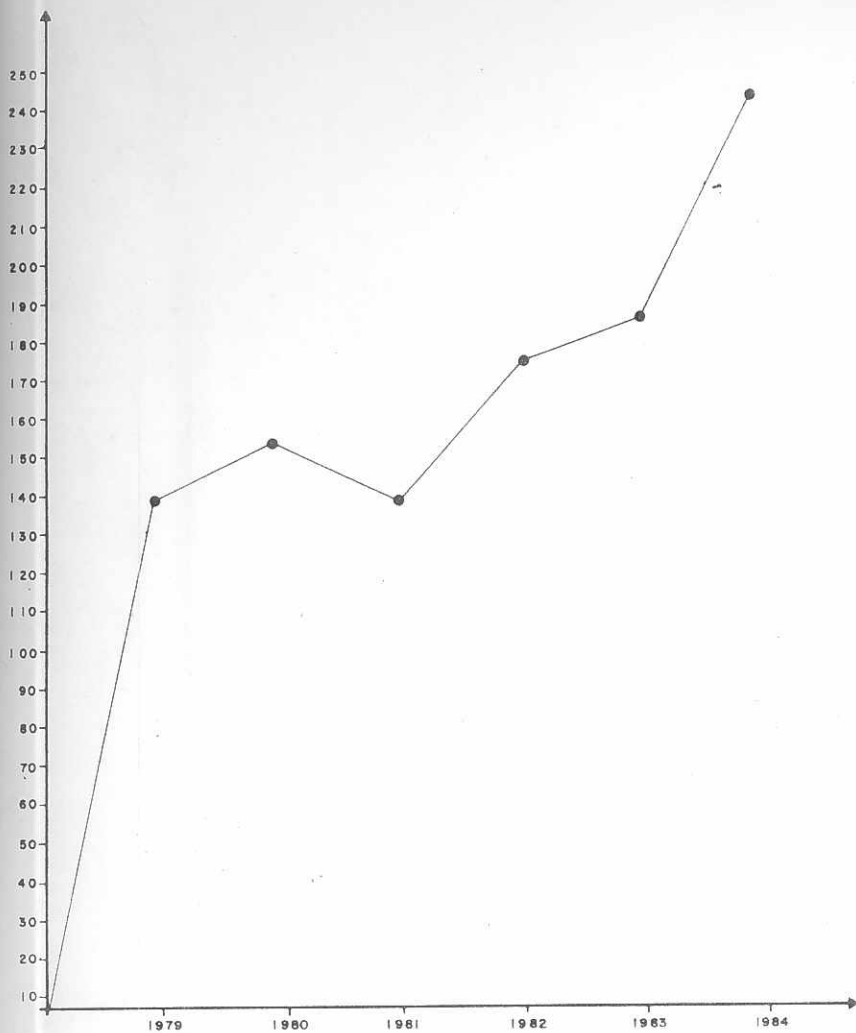
Lerch, estudió 80 pacientes seguidas solamente con citología, observó la progresión hacia Carcinoma In-situ en un 12% de los casos. (16)

Stern y Neely, en un grupo de mujeres con diagnóstico de displasia detectada por examen citológico y confirmada con biopsia por Sacabocad calcularon el radio de progresión de la lesión a carcinoma In-situ o invasivo, habiendo encontrado en este grupo de pacientes que este fue de 106 por mil al año. (16)

De acuerdo con Koss, el tiempo mínimo de observación de la frecuencia de la displasia en cualquier estudio que se precie de adecuado y científico, debe ser por lo menos una revisión de la frecuencia durante los últimos tres años. (13)

Debido a lo anteriormente expuesto se decidió revisar los resultados que por examen citológico se han obtenido en los departamentos de Ginecología y Patología del Hospital General San Juan de Dios, encontrándose que la frecuencia de las displasias ha aumentado durante los últimos años, resultados que son la consecuencia en primer lugar de una mayor afluencia de pacientes y en segundo lugar mejores métodos diagnósticos.

GRAFICA SOBRE LA FRECUENCIA DE LA DISPLASIA



"MATERIALES"

A. FISICOS:

- a) Clínicas de la consulta externa de la Unidad de Ginecología del Hospital General San Juan de Dios.
- b) Laboratorio de Patología del Hospital General San Juan de Dios.
- c) Archivo Cito-histológico del Departamento de Patología.
- d) Registros Clínicos de las pacientes.
- e) Instrumental para la toma de las muestras:
 - Espejuelos.
 - Porta-algodones.
 - Porta-objetos desengrasado.
 - Cubre-objetos.
 - Frascos con Alcohol Isopropílico.
 - Microscopio bifocal.
- f) Útiles de escritorio.
- g) Bibliotecas:
 - Facultad de Ciencias Médicas de la USAC.
 - Hospital General San Juan de Dios.
 - INCAP.
 - Privada de la Señora Olga Espinosa de Lee.

B. HUMANOS:

Población femenina que consulta a la Unidad de Consulta Externa - del Departamento de Ginecología del Hospital General San Juan de Dios.

El tamaño de la población que sometimos al estudio fue calculado en base a la fórmula para realizar trabajos de tipo descriptivo; la cual nos permitió trabajar con un límite de incertidumbre de 0.01%.

FORMULA:

$$\frac{N p q}{N - 1 \frac{(1^2)}{4} + p q}$$

El trabajo se efectuó desde el 10. de junio al 31 de julio de 1985, y se estudiaron 1000 frotos de la región cervical, de las pacientes que acudieron al área de consulta externa del Departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios.

Dichos frotos para su transporte fueron colocados en frascos que contenían alcohol isopropílico al 95% acidificado con acético al 2.5% para fijación y traslado al departamento de patología del Hospital para efectuar el procesamiento de coloración de Papanicolaou.

Procesamiento que se utilizó en la coloración de Papanicolaou modificación actual de Montalvo:

- 1) Hematoxilina de Harris, 5 minutos.
- 2) Lavado con agua corriente.
- 3) Inmersión en alcohol de 95°, 5 veces.
- 4) Orange II, 5 minutos.
- 5) Inmersión en alcohol de 95° un total de 10 veces.
- 6) E. A. 31, 5 minutos.
- 7) Inmersión en alcohol de 95° un total de veces

- 9) Inmersión en alcohol Xilol, 5 veces.
- 10) Secado en papel filtro.
- 11) Cubrir con Xilol. Decantar. Bañar nuevamente con Xilol.
- 12) Montaje con bálsamo de Canadá o Caedax.

Diagnóstico de los frotos.

Clasificación de los frotos positivos para displasia leve, modera
da severa y Carcinoma In-Situ.

Obtenidos los datos se procedió a su procesamiento y tabulación.

Elaboración de los cuadros y gráficas.

Análisis y discusión de resultados.

Conclusiones y Recomendaciones.

"DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES":

Nombre de la

| Variable. | Definición de la Variable. | Formas de medir la Variable. |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Frecuencia | Es el número de veces que la Displasia se presentó en la población durante el período de tiempo en que ésta fue estudiada. | Recuento de los casos por el método del Tarjeo. |
| Edad | La edad que fue referida por cada paciente. | Años |
| Displasia Leve | Presencia de células intermedias y superficiales con núcleos ligeramente grandes hipercromáticos, cromatina homogénea o finalmente reticular. Hay nucleolo. Ligera anisocitosis, inversión del cociente núcleo-citoplasma - poco marcada. | Coloración por la Técnica de Papanicolaou. |

"DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES":

| Nombre de la Variable. | Definición de la Variable | Formas de medir la Variable. |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Displasia Moderada. | Hay células de todas las capas con predominio de las intermedias y parabasales núcleos --- grandes que varían de forma y tamaño, hipercromáticos con --- cromatina granular. | Coloración por la Técnica de Papanicolaou. |
| Displasia Grave. | Gran parte de las células son basales y parabasales, manifiesta inversión del cociente núcleo citoplasma, cromatina - groseramente granular, numerosos cromocentros uniformes, - ausencia de nucleolos. Membrana algo irregular. | Coloración por la Técnica de Papanicolaou. |
| Carcinoma In-Situ | Hay células descamadas fundamentalmente poco maduras tamaño y forma similar a las basales y parabasales; núcleo de - tamaño aumentado dentro de límites discretos, Cromatina: Fondo nuclear aspecto de red - con acúmulos irregulares, a veces los filamentos de la red - son como depresiones; en la - membrana nuclear la cromatina se condensa más intensamente - en la periferia, hay incisiones finas o plegaduras con aspecto dentellado. Nucleolo es muy - raro; citoplasma redondo u ovalado; los límites citoplasmáticos aunque no muy afectados son menos ostensibles que en las células displásicas. | Coloración por la Técnica de Papanicolaou. |

3

En el departamento de PATOLOGIA del Hospital General San Juan de Dios. —

| EDAD | No. DE CASOS | PORCENTAJE |
|---------|--------------|------------|
| 16 - 18 | 1 | 4.30 |
| 19 - 21 | 1 | 4.30 |
| 22 - 24 | 1 | 4.30 |
| 25 - 27 | 2 | 8.60 |
| 28 - 30 | 1 | 4.30 |
| 31 - 33 | 4 | 17.30 |
| 34 - 36 | 4 | 17.30 |
| 37 - 39 | 3 | 13.00 |
| 40 - 42 | 0 | 0.00 |
| 43 - 45 | 0 | 0.00 |
| 46 - 48 | 0 | 0.00 |
| 49 - 51 | 1 | 4.30 |
| 52 - 54 | 2 | 8.60 |
| 55 - 57 | 1 | 4.30 |
| 58 - 60 | 2 | 8.60 |
| TOTAL | 23 | 100% |

FUENTE: Boleta para estudio prospectivo sobre casos positivos para displasia y carcinoma In-Situ en el departamento de PATOLOGIA del Hospital General SAN JUAN DE DIOS.-

CLASIFICACION POR DISPLASIA Y CARCINOMA In-Situ

| GRADO DE LESION | Na. DE CASOS | PORCENTAJE |
|----------------------|--------------|------------|
| LEVE | 7 | 30.43 |
| MODERADA | 8 | 34.78 |
| GRAVE | 3 | 13.04 |
| CARCINOMA IN-SITU | 5 | 21.73 |
| TOTAL | 23 | 100.00 |

FUENTE: Boletas para estudio prospectivo sobre casos positivos para displasia y carcinoma In-Situ en el departamento de PATOLOGIA del HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS.-

| EDAD | LEVE | MODERADA | GRAVE | Ca In-Situ |
|---------|------|----------|-------|------------|
| 16 - 18 | 1 | - | - | - |
| 19 - 21 | - | 1 | - | - |
| 22 - 24 | 1 | - | - | - |
| 25 - 27 | 1 | - | - | 1 |
| 28 - 30 | - | - | - | - |
| 31 - 33 | 3 | 2 | - | - |
| 34 - 36 | 1 | 2 | - | 1 |
| 37 - 39 | - | 1 | 2 | 1 |
| 40 - 42 | - | - | - | - |
| 43 - 45 | - | - | - | - |
| 46 - 48 | - | - | - | - |
| 49 - 51 | - | - | - | - |
| 52 - 54 | - | 1 | 1 | - |
| 55 - 57 | - | - | - | 1 |
| 58 - 60 | - | 1 | - | 1 |
| TOTAL | 7 | 8 | 3 | 5 |

FUENTE: Boletas para estudio prospectivo sobre casos positivos para displasia y carcinoma.
 In-Situ en el departamento de PATOLOGIA del Hospital General SAN JUAN DE DIOS.-

| DIAGNOSTICO CITOLOGICO | EDAD | GESTAS | PARTOS | ABORTOS | EMBARAZO ACTUAL | PROMEDIO DE GESTAS |
|------------------------|------|--------|--------|---------|-----------------|--------------------|
| LEVE | 1 6 | 1 | 0 | 0 | SI | 3 |
| | 2 4 | 3 | 2 | 1 | NO | |
| | 2 7 | 2 | 2 | 0 | NO | |
| | 2 8 | 4 | 3 | 0 | SI | |
| | 3 2 | 6 | 5 | 1 | NO | |
| | 3 2 | 6 | 5 | 1 | NO | |
| | 3 5 | 4 | 4 | 0 | NO | |
| | | | | | | |
| MODERADA | 2 1 | 1 | 1 | 0 | NO | 4 |
| | 3 2 | 3 | 3 | 0 | NO | |
| | 3 3 | 6 | 3 | 3 | NO | |
| | 3 4 | 1 | 1 | 0 | NO | |
| | 3 5 | 7 | 6 | 0 | SI | |
| | 3 9 | 4 | 4 | 0 | NO | |
| | 5 3 | 7 | 5 | 2 | NO | |
| | 5 9 | 8 | 8 | 0 | NO | |
| | | | | | | |
| | 3 8 | 7 | 7 | 0 | NO | |
| | 3 9 | 5 | 4 | 0 | SI | |
| GRAVE | 5 2 | 6 | 5 | 1 | NO | 5 |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| CARCINOMA In-Situ | 2 6 | 7 | 4 | 2 | SI | 7 |
| | 3 6 | 6 | 5 | 1 | NO | |
| | 4 9 | 8 | 8 | 0 | NØ | |
| | 5 7 | 13 | 12 | 1 | NO | |
| | 6 3 | 11 | 8 | 3 | NO | |
| | | | | | | |

FUENTE: Boletas para estudio prospectivo sobre casos positivos para displasia y carcinoma In-Situ en el departamento de PATOLOGIA del Hospital General SAN JUAN DE DIOS

"ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS"

De acuerdo a los resultados obtenidos en el cuadro #1, se pudo establecer que existe diferencia significativa entre el valor de la frecuencia del grupo de estudio que fue de un 1.8% y los resultados obtenidos por Patten quien reportó el 0.98% en la población que el sometió a control, dicha diferencia se debe a que nuestra población está expuesta más tempranamente a factores de riesgo como lo son: Bajo nivel socioeconómico, relaciones sexuales en edad temprana, promiscuidad sexual y multiparidad. (16)

El cuadro #2 demuestra que el grupo etareo más afectado está comprendido entre las edades de 31 a 40 años, resultados que coinciden con los reportados por Patten quien en un estudio de 1070 pacientes encontró que las edades más afectadas estaban comprendidas entre el rango de los 31 a 40 años. (16)

El cuadro #3 presenta el resultado del Diagnóstico Citológico de la lesión Displásica, encontrándose que 7 pacientes presentaron Displasia leve, lo que representa un 30.43% del total de casos positivos, en 8 pacientes se encontró Displasia Moderada que hace un 34.78% y Displasia severa en 3 pacientes para un 13.04%.

El Carcinoma In-Situ fue detectado en 5 pacientes que representa un 21.73% del total de casos positivos. De acuerdo a estos resultados podemos decir que el tipo de Displasia más frecuente en la población objeto de estudio fue la moderada; y que la frecuencia de Carcinoma In-Situ con respecto al total de la población fue de 0.5% resultado que coincide con los publicados por Jiménez en su grupo de estudio. (11)

El cuadro #4 nos muestra la correlación entre la edad de las pa-

Habiéndose encontrado que de las 7 pacientes con Displasia leve - la edad promedio fue de 28 años resultados que varían con los presenta dos por Patten quien reportó 32 años para este grado de lesión.

Variación que se debe a los factores de riesgo a los que se enfren ta nuestra población en una edad más temprana. De las 8 pacientes con Displasia Moderada se obtuvo una edad promedio de 38 años resultados - compatibles con los presentados por Patten. De las 3 pacientes con - Displasia Severa encontramos una edad promedio de 43 años y las que - presentaron Carcinoma In-Situ tuvieron una edad promedio de 47 - años. (16)

Además se deduce que la lesión displásica comienza y progresa de displasia ligera a carcinoma, pasando por las etapas de displasia mo- derada y severa respectivamente sin dar saltos entre las distintas eta- pas.

El cuadro #5 nos muestra la relación que existe entre el grado de lesión y el número de gestas, encontrándose relación directa entre la multiparidad y la presencia de dicha lesión. Es así como para displa- sia ligera el promedio de Gestas fue de 3; para moderada de 4 y para - severa de 5; además el carcinoma In-Situ tuvo un promedio de 7 gestas. Esto confirma lo reportado por Richat y Colaboradores quienes refieren que el traumatismo producido en el cuello uterino durante el parto pro- vocó laceraciones y erosiones de la mucosa, más frecuentes en el labio anterior, sitio donde la Dispalasia y el carcinoma in-situ del cuello uterino son también más frecuentes.

"CONCLUSIONES"

- 1- La Displasia epitelial del cuello uterino, se manifestó con una frecuencia de 1.8% de la población que fue objeto de estudio; - resultado que demuestra que existe una diferencia significativa con los resultados obtenidos por Patten en su grupo de control - quien reportó el 0.98%. (16)
- 2- La alta frecuencia con que se manifestó la Displasia en nuestro grupo de estudio está en relación con los factores de alto riesgo a los que se enfrenta nuestra población.
- 3- El tipo de Displasia que más se manifestó en nuestro grupo de estudio fue la Displasia moderada con un 34.78% del total de casos positivos.
- 4- El grupo etareo más afectado fue el comprendido entre las edades de 31 a 40 años.
- 5- El carcinoma In-Situ se encontró con una frecuencia del 0.5% en - la población estudiada, resultado que coincide con los datos reportados por Patten y Jiménez. (11, 16).
- 6- La técnica de Papanicolaou es un método efectivo para detectar - la lesión displásica del cuello uterino y Carinoma In-Situ.

"RECOMENDACIONES"

- 1- Que la técnica de Papanicolaou sea utilizada como recurso de fundamental importancia para la detección de displasias epitelial - delcuello uterino y Carcinoma In-Situ.
- 2- Mantener un control estricto en pacientes a las cuales se les — descubra un grado de lesión displásica, para evitar su progresión hacia carcinoma.
- 3- Efectuar campañas informativas sobre lo que es el examen de Papanicolaou en nuestra población.
- 4- Efectuar en toda paciente de alto riesgo como lo son las que pre— sentan un grado de lesión displásica, un examen citológico con — un intervalo de tiempo máximo que oscile entre los 3 y 6 meses de pendiendo del grado de lesión.

"DISPLASIAS INTRAEPITELIALES DEL CUELLO UTERINO"

Se investigó un número de 1000 frotos cervicales de pacientes Gineco-Obstétricas, comprendidas entre las edades de 16 a 60 años que acudieron al área de consulta externa del departamento de Gineco-Obstetricia del Hospital General San Juan de Dios, durante los meses de junio y julio de 1985; efectuándoseles por medio de citología exfoliativa la técnica de coloración de Papanicolaou.

De esta manera se detectó la frecuencia con que la Displasia Intraepitelial del cuello Uterino y el Carcinoma In-Situ se manifestaron en la población objeto de estudio.

Con los datos obtenidos, se utilizó el "Método del Tarjeo" para medir la frecuencia con que se manifestó la Displasia, la cual fue de 1.8% y para Carcinoma In-Situ del 0.5%.

Los grupos etareos se dividieron en base a la fórmula de agrupación de intervalos de amplitud constante, con el fin de poder comparar nuestros resultados con los reportados por Patten y Jiménez quienes utilizaron este Método. Siendo el grupo etareo más afectado el comprendido entre las edades de 31 a 40 años.

El grupo de lesión displásica que más se manifestó en el grupo de estudio fue el de Displasia Moderada con un 34.78% del total de casos positivos.

La alta frecuencia con que se manifestó la lesión Displásica en nuestro grupo de estudio, está directamente relacionada con los factores de riesgo a los que está expuesta nuestra población como lo son: Bajo nivel socioeconómico, relaciones sexuales en edad temprana, pr

"BOLETA PARA ESTUDIO DE 1000 PACIENTES
QUE CONSULTAN A LA GINECOLOGIA DEL HOS
PITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS"

DATOS GENERALES:

No. de Historia clínica _____

No. Citológico: _____ Edad: _____

ESTUDIO CLINICO:

Displasia leve: _____

Displasia moderada: _____

Displasia severa: _____

Carcinoma In-situ: _____

REVISION EFECTUADA POR EL ASESOR DEL PRESENTE TRABAJO:

Fecha: _____

DIAGNOSTICO: El mismo: _____

OTRO : _____

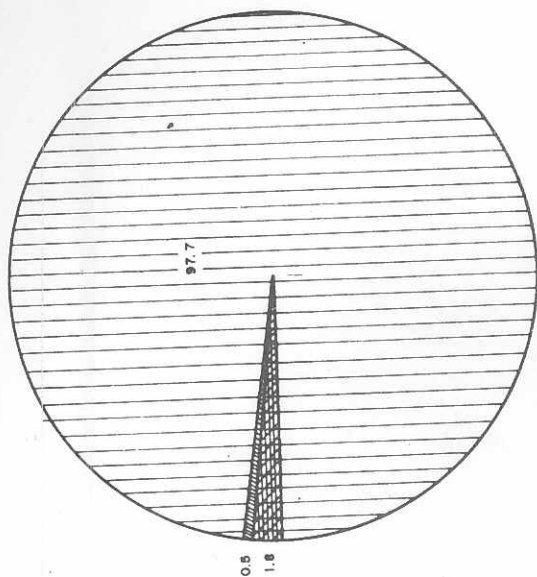
ESPECIFIQUE: _____

360° = 100 %

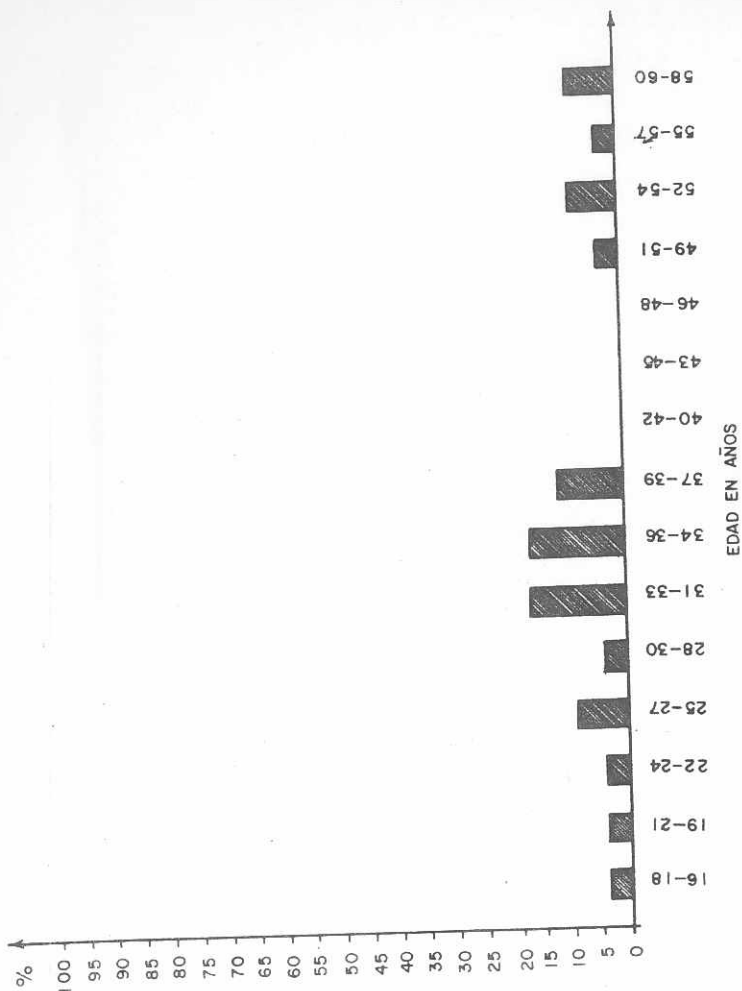
1.8 = DISPLASIA

0.5 = Ca In-Situ

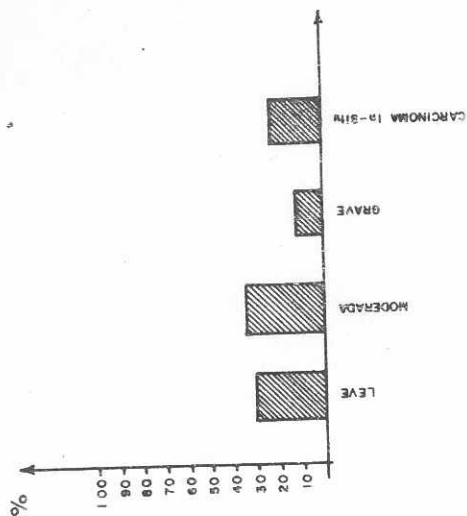
97.7 = NO DISPLASIAS



FUENTE: Boletos para estudio prospectivo sobre casos positivos
para displasia y Ca. In-Situ en el departamento de
PATOLOGIA del Hospital General SAN JUAN DE DIOS.-

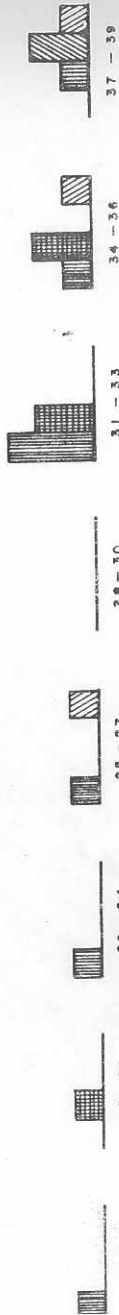


FUENTE: Boleta para estudio prospectivo sobre casos positivos para displasia y carcinoma en el departamento de PATOLOGÍA del Hospital General SAN JUAN DE DIOS.

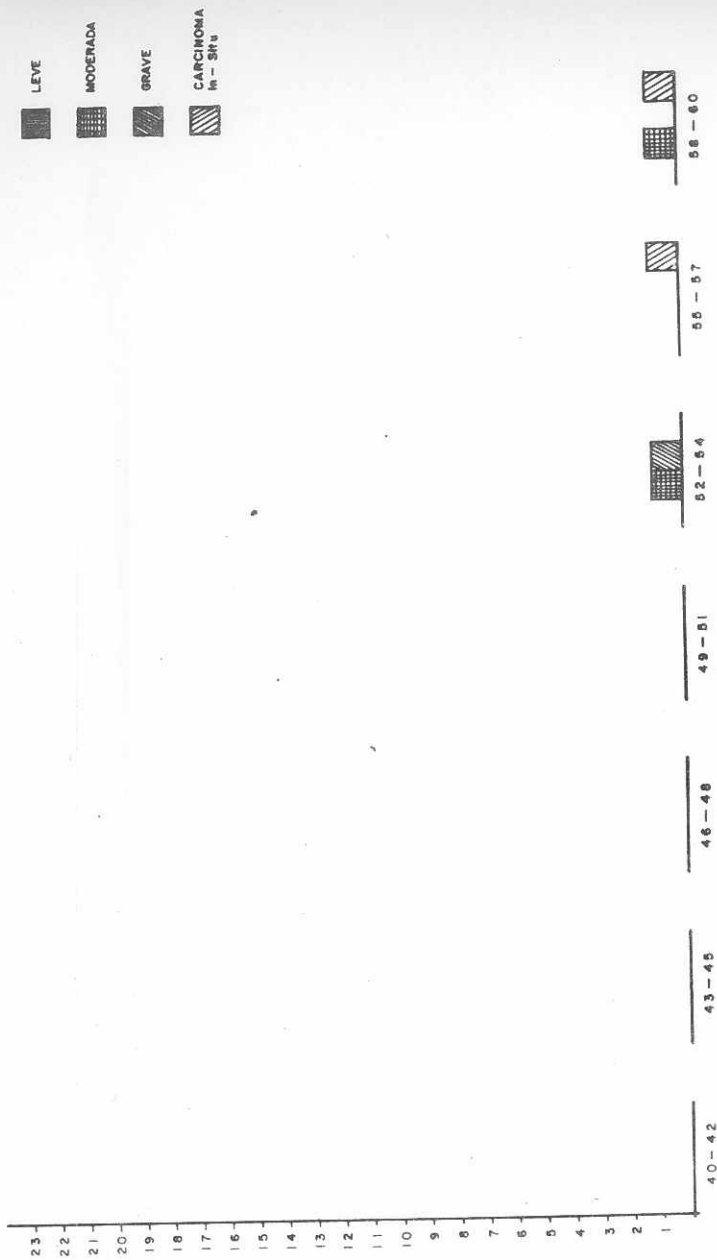


* GRADO DE LESION POR Dx. CITOLOGICO

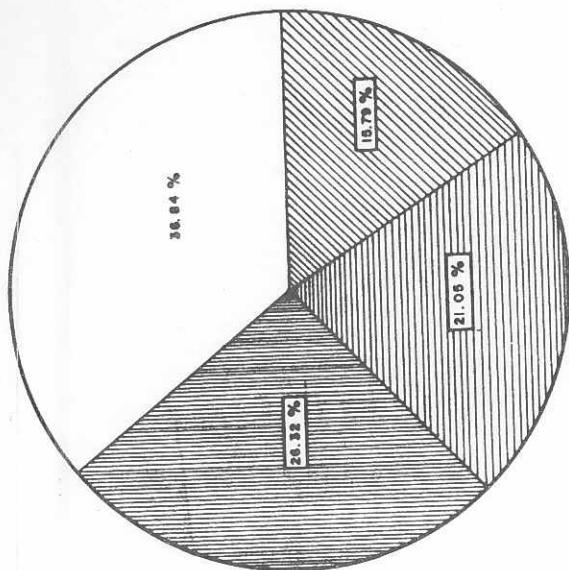
FUENTE: Boletín para estudio prospectivo sobre casos positivos para displasia y carcinoma In-Situ en el departamento de PATOLOGIA del HOSPITAL GENERAL SAN JUAN DE DIOS."



FUENTE: Boleta para estudio prospectivo sobre casos positivos para displasia y carcinoma in-Situ en el departamento de PATOLOGIA del Hospital General SAN JUAN DE DIOS. —



FUENTE: Boleta para estudio prospectivo sobre casos positivos para displasia y carcinoma In-Situ en el departamento de PATOLOGIA del Hospital General SAN JUAN DE DIOS.



FUENTE: Boleta para estudio prospectivo sobre casos positivos para displasia y carcinoma In-Situ en el departamento de PATOLOGIA del Hospital General SAN JUAN DE DIOS.—

"REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS"

- Abdul, K. et al. Morphometric study of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. Am J Obstet Gynecol 1982 Aug 26; 60(2): 210-214
- Anderson, W.A.D. y J.M. Kissane. Pathology. 7th. ed. Saint Louis: Mosby, 1977. t.2(pp.1703-1707)
- Batres Galeano, J. R. Carcinoma in situ de cérvix diagnóstico y tratamiento en el Departamento de Ginecología del Hospital Roosevelt desde su fundación hasta junio de 1977 y su seguimiento durante 5 años. Tesis (médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1979. 90P
- Barillas Morán, Vilma. Diagnóstico por congelación de lesiones y neoplásicas del cuello uterino. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1973. 46P.
- Seminars in oncology, 3rd, New York. Dysplasia and preclinical carcinoma of the uterine cervix: diagnosis management. New York: septiembre de 1, 1982. Louisville, Grune & Stratton, 1982, Vol. 1 (pp.265-277)
- Dupré-Froment, J. Citología ginecológica. Barcelona, Jims, 1977. 432P.(pp115-135)
- Dávila Mohr, Carlos Arturo. Carcinoma Ginecológico y mamario: Hospital Militar de Guatemala. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1977. 52P.
- Franco Samayoa, Jaime René. Lesiones benignas del cérvix; revisión y análisis de 595 casos en la sección de Ginecología del Hospital General San Juan de Dios, del 1° de enero de 1960 al 31 de diciembre de 1970. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1974. 75P
- Gompel, C. y S. Silverberg. Pathology in gynecology and obstetrics. 2nd. ed. Philadelphia, Lippincott, 1977. 571p(pp.78-89)
- Grubb, C. Colour atlas of gynecology cytopathology. Saint Louis: Mosby, 1977. 72p.(pp.9-54)

- 11.- Jiménez, M. y F. Nogales. Citopatología ginecológica. Barcelona, Científico-Médica, 1977. t.1(pp.3-9;113-116)
- 12.- Junqueira L. C. y J. Carneiro. Histología básica. Barcelona, Salvat, 1974. 437p.(pp.385-404)
- 13.- Koss, Leopold et al. Diagnostic cytopathology. 3rd.ed. Philadelphia, Lippincott, 1979. t.1(pp.292-301).
- 14.- Nafb, Zuher M. Exfoliative cytopathology. 2nd. ed. Boston, Little Brown, 1976. 531p.(pp.122-129)
- 15.- Novak, Edmund R. et al. Tratado de ginecología. 9a. ed. México, Interamericana, 1977. 794p.(pp.754-782)
- 16.- Patten, Stanley F. Diagnostic cytopathology of the uterine cervix. 2nd. ed. Basel, New York, 1978. 334p.(pp.115-186)
- 17.- Pritchard J. y P. Macdonal. Obstetricia. 2a. ed. Barcelona, Salvat, 1980. 967p.(pp.508-509)
- 18.- Reagan, J.W. Cellular pathology and uterine cancer. J Clin Pathol 1974 May 17; 62(pp.150-164)
- 19.- Robbins, S. L. Patología estructural y funcional. México, Interamericana, 1975. 1516p.(pp.1172-1177)
- 20.- Sabiston, D. Jr. Tratado de Patología quirúrgica de Davis-Cristopher. 10a. ed. México, Interamericana, 1974. t.2(pp.1218-1223)
- 21.- Schnell, J. D. Citología y microbiología de la vagina. Basel, Kar-ger, 1975. 89p.(pp.8-30)
- 22.- Solano González, J. D. Correlación diagnóstica citológica e histológica de la patología cervical uterina. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. -- Guatemala, 1979. 46p.
- 23.- Wakonig, R. et al. Chromosomal anomalies in dysplasia, carcinoma in-situ and carcinoma of the cervix uterine. Lancet 1965 Oct, 16; 2(7416):756-759

vo Esquivel
 130

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

FORME:

[Signature]

Dr.

ASESOR.

Dr. H. Federico Castro M.
MÉDICO Y CIRUJANO,
COLEGIADO 994

SATISFECHO:

[Signature]

Dr.

REVISOR.

Dr. LUIS GUANO
MÉDICO Y CIRUJANO
Colegiado 1935

ROBADO:

[Signature]
DIRECTOR DEL CICS

IMPRESA:

[Signature]
Dr. Mario René Moreno Cámara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U.S.C. U.S.A.C.

Guatemala, / de octubre de 198