

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Métodos actuales de diagnóstico del cáncer de cuello uterino**Current methods of diagnosis of cervical cancer**

José Cordero Martínez,^I Idalberto Fidel Maestri Pardo,^{II} Rubén Gil Medina^{III}

^IEspecialista de II grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar. Máster en Atención Integral a la Mujer. Hospital General Docente "Leopoldito Martínez". San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba. E-mail:

corderomtnez@infomed.sld.cu

^{II}Especialista de I grado en Cirugía General. Hospital General Docente "Leopoldito Martínez". San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba. E-mail:

corderomtnez@infomed.sld.cu

^{III}Especialista de I grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Instructor. Máster en Atención Integral a la Mujer. Hospital Ginecobstétrico "Manuel Piti Fajardo". Güines, Mayabeque, Cuba. E-mail: rubengil@infomed.sld.cu

RESUMEN

El cáncer cérvicouterino es un importante problema de salud. Es la segunda causa de muerte por neoplasia en mujeres a nivel mundial y la primera en países en vías de desarrollo. La lenta evolución de la enfermedad y la accesibilidad del cérvix para su estudio, permiten tener tiempo y herramientas para detectar y erradicar la enfermedad, si el diagnóstico se hace oportunamente, que lo hace ser una neoplasia 100 % prevenible. Varios son los métodos utilizados en el diagnóstico de esta entidad. Pueden considerarse pruebas complementarias entre sí, ya que forman parte del protocolo de estudio de las mujeres con lesiones cervicales y cada una tiene una indicación especial. Es objetivo de este artículo proporcionar información actualizada sobre los métodos diagnósticos utilizados para el diagnóstico precoz del cáncer de cuello uterino, destacando el papel que cada uno de ellos desempeña en la lucha contra esta neoplasia, que continúa siendo un flagelo para las mujeres del siglo XXI. Se consultó la literatura nacional e internacional disponible a través del portal de Infomed.

Palabras clave: citología, coloposcopia, virus del papiloma humano, legrado endocervical, inmunohistoquímica, biopsia.

ABSTRACT

Cervical cancer is a major health problem. It is the second leading cause of death from neoplasia in women worldwide and the first in developing countries. The slow evolution of the disease and accessibility of the cervix for examination, allow to have time and tools to detect and eradicate the disease if the diagnosis is made early, which makes it a neoplasia 100% preventable. Various methods are used in the diagnosis of this entity. Complementary tests may be considered together, since they comprise the study protocol of women with cervical lesions and each has a special indication. The aim of this article is to provide an update on the diagnostic methods used for early diagnosis of

cervical cancer information, highlighting the role that each one plays in the fight against this neoplasia, which remains a scourge for women in the XXI century. National and international literature was consulted available through Infomed portal.

Key words: cytology, colposcopy, human papillomavirus, endocervical curettage, immunohistochemistry, biopsy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) es la segunda causa de muerte en la mujer a nivel mundial y la principal por enfermedades malignas en las mujeres de países en desarrollo, cada año se producen en el mundo más de 500 000 nuevos casos y de ellos alrededor de unos 272 000 que constituyen el 80 %, se diagnostican en países poco desarrollados. Más de 300 000 mujeres mueren anualmente y de ellas más del 70 % en plena capacidad reproductiva.

En Europa el CCU es la tercera causa de muerte en la mujer y en Latinoamérica es la causa de muerte más frecuente con más 30 000 defunciones por año.¹ Dentro de la región en general, América del Norte tiene la morbimortalidad más baja por esta causa, datos del Instituto Nacional en Estados Unidos, reflejan que al CCU le corresponde el 6 % de todos los tumores malignos de la mujer norteamericana y la más baja tasa de mortalidad del continente, mientras en el resto de la América se observa gran variabilidad, se estima que el 80 % proceden de países en desarrollo.

Latinoamérica y el Caribe son consideradas regiones de alto riesgo de CCU, las mayores incidencias se observan en Bolivia, Chile y México, así como Perú, Brasil, Paraguay, Colombia y Costa Rica, se reportan tasas inferiores en Puerto Rico y Cuba.¹⁻³

Los carcinomas cervicales son la fase final de un espectro continuo de alteraciones epiteliales, en las que un estadio da lugar al siguiente de manera imperceptible. La evolución a cáncer invasor, a partir de la lesión inicial, puede durar hasta 20 años y no todas las mujeres que presentan las lesiones precursoras desarrollan la forma invasora de esta enfermedad.

La lenta evolución de la entidad y la accesibilidad a la toma de células del cérvix para su estudio, permite tener tiempo y herramientas para detectar y erradicar la enfermedad, si el diagnóstico se hace oportunamente.⁴ En numerosos países se aplican programas para el diagnóstico precoz del cáncer cérvicouterino.

En Cuba, existe este tipo de programa desde hace más de 20 años, conocido popularmente con el nombre de "prueba citológica",^{4,5} y es uno de los países de América Latina y del tercer mundo con menor tasa de mortalidad por CCU³

Esta revisión pretende proporcionar información actualizada sobre los métodos diagnósticos utilizados para el diagnóstico precoz del cáncer de cuello

uterino. Se consultó la literatura nacional e internacional disponible a través del portal de Infomed

DESARROLLO

Colpocitología

El cérvix uterino por su posición anatómica, es uno de los órganos que permite de forma sencilla el examen físico por observación directa y su estudio citológico e histológico, facilita así el diagnóstico temprano de las lesiones premalignas, precursoras de las lesiones invasoras del cuello uterino, mediante la pesquisa que establece el Programa Nacional de Diagnóstico Precoz de Cáncer Cérvicouterino.⁴

Uno de los avances más importantes en el diagnóstico de la neoplasia de cérvix ha sido la identificación de las lesiones precursoras. La Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) es una lesión precursora del CCU, ampliamente estudiada y discutida, que ha sido objeto de diferentes clasificaciones. La diversidad de imágenes que muestran las alteraciones premalignas del epitelio escamoso del cuello uterino ha provocado la aparición de, por lo menos, tres clasificaciones histológicas:⁶

- 1) La clasificación de displasias (Reagan 1953)
- 2) La clasificación de Neoplasia Intraepitelial Cervical o NIC (Richart 1967)
- 3) La clasificación del Sistema Bethesda (2003)

En la actualidad se cuenta con dos variantes de la citología: el ya conocido Pap Test y la citología líquida,⁷ a la cual se le señala como significativamente más efectiva que el extendido convencional. Actualmente la citopatología ha dejado de ser exclusivamente una técnica de screening limitada al diagnóstico de triple toma cérvico-vaginal ("Pap Smear").

La Inmunohistoquímica primero y la *Biología Molecular* a continuación, han revolucionado el diagnóstico citológico, añadiendo al mismo aspectos pronósticos y terapéuticos.

Inmunohistoquímica

Las principales indicaciones de la inmunohistoquímica en citología son superponibles a las de la biopsia y pueden resumirse en las siguientes:⁸

- Ayuda al diagnóstico y tipificación de tumores poco diferenciados.
- Identificación del tumor primario en determinadas lesiones metastásicas.
- Diagnóstico diferencial de adenocarcinoma frente a mesotelioma.

Por medio de la técnica llamada ABC (avidina-biotina) más un antisuero se puede poner de manifiesto la presencia de un antígeno interno de la cápside viral al reaccionar con el antígeno de células infectadas; la limitación consiste en que no brinda la información sobre el tipo de virus infectante.⁹

La progresión de las lesiones intraepiteliales cervicales (LIE) representa eventos de la transformación celular por oncoproteínas virales de cepas oncogénicas del Virus del Papiloma Humano (VPH), y factores genético-inmunológicos del huésped.

La oncoproteína viral E7 mimetiza funciones propias de la quinasa dependiente de ciclina CDK4/6, en respuesta a esta actividad aceleradora del ciclo celular por E7, se sobreexpresa el supresor tumoral p16INK4a. Esta proteína en condiciones normales inhibe CDK4/6 por lo cual su sobreexpresión, al ser detectada en el tejido mediante inmunohistoquímica, es indicadora de la transformación celular producida por las cepas oncogénicas del VPH.

La sobreexpresión de p16INK4a se ha propuesto como marcador de transformación celular que permite diferenciar entre NIC-I por infección productiva - autolimitada por VPH, y NIC-I con riesgo real de progresión.⁸

Sin embargo, hoy día la inmunohistoquímica no es ampliamente aceptada en citología. En general, carece de métodos estándar y ofrece resultados dispares. Para realizar el diagnóstico histológico hay alteraciones con mayor peso que otras, señaladas como criterios mayores, pues su sola presencia es suficiente para clasificarlas como lesiones intraepiteliales, aún sin las otras.

Al igual que en la citología, las alteraciones nucleares tienen mayor significado que la alteración de la estructura. Deben tenerse las preparaciones adecuadas, cortes seriados y buena capacitación citológica; disponer de anticuerpos para el estudio de inmunohistoquímica (Ki 67, p63 y p16) y la correlación con biología molecular para enfrentar los casos problema.⁸

La tabla 1 muestra los marcadores de inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial de las alteraciones intraepiteliales escamosas del cuello uterino, descritos previamente.

Tabla 1. Marcadores de inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial de las alteraciones intraepiteliales escamosas del cuello uterino

Tipo de lesión	p16	Ki67	p63	Hibridación in situ	Captura híbridos
Atipia reactiva	N	Basal	Basal	N	N
Metaplasia inmadura	N	Basal	Todo el espesor	N	N
Atrofia con atipia	N	N	Variable	N	N
Metaplasia transición	N	Basal escaso	-	N	N
Metaplasia papilar inmadura	N	Escaso	Variable	VPH Bajo riesgo	N
LIE-BE	Negativo o Positivo Focal	Positivo en los 2/3 del epitelio	<30% de espesor	VPH Bajo o Alto riesgo	P
LIE-AG	Positivo en banda > 30 % de espesor	Intensamente positivo en todo el espesor del	> 30% de espesor	VPH Alto riesgo	P

		epitelio			
--	--	----------	--	--	--

N= Negativo P= Positivo

Biología molecular en citología

Cualquiera de las técnicas de biología molecular puede realizarse sobre material citológico:⁹⁻¹³

Hibridación "IN SITU": La hibridación "in situ" puede definirse como la localización en la célula de secuencias genéticas.

Hibridación *in situ* donde el objetivo es demostrar la presencia de DNA del HPV en los núcleos de las células infectadas representadas en un corte incluido en parafina como es habitual en los estudios histológicos. Es la prueba de elección, pues permite correlacionar la distribución del virus con el tipo de célula, lo que permite controlar si el virus está presente en las células tumorales o en el tejido adyacente normal.

La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite amplificar enzimáticamente cantidades mínimas de DNA viral, lo que la hace una técnica dotada de alta sensibilidad pero requiere de una tecnología muy complicada y costosa. También permite ser utilizada en material hístico incluido en parafina, lo que facilita al igual que en el caso de la hibridación *in situ*, poderla utilizar en estudios retrospectivos.

Serología anticuerpo monoclonal denominado CAMVIR-1 contra la proteína L-1 de la cápside del VPH 16. Los métodos diagnósticos por la tipificación del DNA viral son de muy alta sensibilidad pero su costo es considerablemente elevado, lo que no permite su aplicación masiva.

Diagnóstico del VPH

Estudios epidemiológicos indican que uno de los factores de mayor riesgo en el desarrollo de lesiones preinvasoras o invasoras de cérvix, es la lesión de VPH independientemente de otros factores de riesgo conocidos.

La mayor incidencia de cáncer cervical a nivel mundial ocurre en mujeres en edades comprendidas entre 40-55 años y en el 90 por ciento de los casos se encuentra asociada a VPH como agente etiológico. Correnti¹⁴ realizó un trabajo donde las muestras se tomaron mediante hisopado estéril de dacrón del cuello uterino (endo y exocervix), colocado en un medio de transporte (Viratype, Digene).

El ADN total fue obtenido mediante lisis celular, desproteización con cloroformo y precipitación con etanol al 95 %. Para la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se utilizaron oligonucleótidos cebadores MY09 y MY011, que reconocen un segmento conservador de la región viral L1. La tipificación viral se realizó utilizando el sistema "Sharp Signal" (Digene) que reconoce virus de bajo riesgo oncogénico:6,11,42,43,44; e intermedio/alto riesgo oncogénico: 16, 18, 31, 33 35,45,51,52,53,56 y 58.

En el 66,6 % (80/120) de las muestras de ADN de pacientes se observó la presencia de genoma viral y el 33,3 % (40/120) de los pacientes fueron

negativos para VPH. Con anterioridad hicimos referencia a otros medios de diagnóstico del HPV.

Los estudios de meta-análisis realizados a nivel mundial acerca de la prevalencia del VPH en más de 14 500 mujeres en 56 países mostraron que los 10 primeros tipos encontrados en las áreas de América Latina y el Caribe a la cual pertenecemos son: el 16, 18, 31, 45, 33, 52, 58, 35, 59 y 39.

Ríos Hernández y colaboradores¹⁵ en su estudio, este orden varió con respecto a algunos tipos, siendo más representados el 16, 18, 45, 31 y 39. Sin embargo, no se detectó la presencia de los tipos 33, 52, 58 y 35, frecuentes en otros países del área, así como los genotipos de bajo riesgo 6 y 11.

La frecuencia de aparición del VPH 39 fue mayor en América latina, el Caribe y Oceanía, no se comportó así en el resto del mundo. En el estudio mencionado,¹⁵ este tipo apareció entre los 5 más frecuentes, lo cual nos hace pensar que una posible variante más oncogénica de este tipo viral pudiera estar circulando en nuestro país, contribuyendo con más fuerza a la transformación maligna en nuestra población.

Colposcopia

Fundamento de las imágenes colposcópicas anormales¹¹

El aspecto del cérvix observado mediante colposcopia depende tanto de las características del epitelio como del estroma. Por parte del epitelio intervienen los siguientes factores: el tipo de epitelio: escamoso, cilíndrico o metaplásico:

- a) La superficie: lisa, papilar, irregular o ulcerada.
- b) El grosor: normal, atrófico o acantótico.
- c) La maduración superficial: hiperqueratosis o paraqueratosis.
- d) El grado de diferenciación o densidad nuclear.

Por parte del estroma intervienen:

- a) El tipo de interfase epitelio-estroma: lisa o papilar.
- b) Las características de la vascularización: capilar, aumentada, ectásica o atípica.
- c) La infiltración inflamatoria.

Las imágenes colposcópicas anormales que se pueden apreciar, dependen de los siguientes factores:^{11,16}

Cambios en la maduración epitelial que comporta modificaciones en el contenido de glucógeno y proteínas. Grosor epitelial. La morfología de la vascularización del tejido conectivo.

Los parámetros colposcópicos más importantes que permiten valorar dichas anomalías son:

- 1) Superficie: lisa o rugosa en cuyo caso suele ser indicativo de mayor gravedad de la lesión.
- 2) Reacción al ácido acético: el ácido acético es aplicado directamente en el cérvix con torundas de algodón. En los epitelios dañados hay un aumento de la permeabilidad de la membrana celular, lo que permite que el ácido penetre y cause aglutinación de proteínas, fenómeno

- responsable del color blanco que toma el epitelio enfermo. En general, a mayor reacción aceto-blanca, mayor gravedad de la lesión.
- 3) Proporción de proteínas celulares y menor cantidad de glucógeno citoplasmático por lo que se convierten en más opacos o blanquecinos tras aplicar ácido acético.
 - 4) Reacción al lugol: la tinción se relaciona con la cantidad de glucógeno.
 - 5) Las lesiones más atípicas, poseen poco glucógeno y por tanto son Lugol negativas.
 - 6) Bordes de la lesión: en general, los bordes irregulares y difusos sugieren lesión.
 - 7) Patrón vascular: en general las imágenes de punteado, mosaico y vasos atípicos sugieren displasia.

En estos momentos la clasificación colposcópica que se utiliza es la definida en el Congreso de la Federación Internacional de Colposcopía y Patología Cervical, aprobada en Congreso de Río en el 2011¹⁷ y que expresa lo siguiente:

- Hallazgos colposcópicos normales
 - Epitelio escamoso original:
 - Maduro
 - Atrófico
 - Epitelio columnar
 - Ectopia
 - Epitelio escamoso metaplásico
 - Quistes de Naboth
 - Aberturas glandulares y/o criptas glandulares
 - Deciduosis en el embarazo
- Hallazgos colposcópicos anormales

Principios Generales:

Ubicación de la lesión: dentro o fuera de la zona de transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj.

Tamaño de la lesión: número de cuadrantes del cuello uterino que toma la lesión, tamaño de la lesión en porcentaje del cuello uterino.

Los grados de lesión cervicouterina y las características celulares de las mismas se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Grados de lesión cervicouterina y características celulares

Grados de Lesión	Características celulares
Grado 1 (Menor)	Epitelio acetoblanco delgado. Borde irregular Mosaico fino, Puntillado fino
Grado 2 (Mayor)	Epitelio acetoblanco denso. Aparición rápida de epitelio acetoblanco. Orificios glandulares abiertos con bordes engrosados. Mosaico grueso. Puntillado grueso. Bordes delimitados. Signo del límite del borde Interno. Signo de cresta o sobreelevado.
No específicos	Leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), Erosión. Solución de Lugol (Test de Schiller): positivo/negativo
Sospecha de Invasión	Vasos atípicos. Signos adicionales: Vasos delgados, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración (necrótica), tumoración nodular.
Hallazgos Varios	Zona de transformación congénita, Condiloma, Pólipo (exocervical /endocervical), Inflamación, Estenosis, Anomalía congénita, Anomalías post-tratamiento, Endometriosis

Legrado endocervical (lec)

El LEC¹⁸ se introdujo como conducta rutinaria durante la colposcopia en la década de los años 80, cuando se hacía uso extenso de los métodos destructivos locales en el tratamiento de la NIC y a partir de un reporte de Townsend y Reichert sobre una serie de casos de carcinoma de cuello uterino después de crioterapia. El LEC ayudaría a prevenir esta situación provocada por el colposcopistas al no reconocer adecuadamente la Unión Escamo-Columnar o al no identificar dichas lesiones invasivas.

En la literatura mundial existen diferentes opiniones sobre su utilidad sin que hasta ahora se haya logrado un consenso al respecto. Se reconocen diversas posiciones, desde las extremas de los que abogan su uso rutinario en todas las colposcopias hasta los que lo consideran como innecesario, pasando por quienes piensan que se hace o no dependiendo de ciertas consideraciones y por indicación.¹⁹

Biopsia de cuello uterino

Existen varios tipos de biopsias de cuello uterino:

Los tipos de biopsia de cuello uterino incluyen:²⁰

- A. *Biopsia por sacabocados*: procedimiento quirúrgico para extraer una pequeña cantidad de tejido del cuello uterino. Se pueden realizar una o más biopsias por sacabocados en diferentes zonas del cuello uterino.

- B. *Biopsia en cono o conización*: procedimiento quirúrgico que utiliza un láser o bisturí para extraer una gran porción de tejido en forma de cono del cuello uterino.
- C. *Curetaje endocervical*: Mencionado anteriormente.
- D. *Procedimiento de escisión electroquirúrgica con ASA*

La biopsia cervical efectuada con la tinción de hematoxilina y eosina se considera el patrón de referencia, para establecer el diagnóstico de NIC: I sin embargo, existe una baja concordancia diagnóstica.

Debido a esto se desarrollaron métodos inmunohistoquímicos, ya señalados, para distinguir las lesiones verdaderas de las reactivas y graduar correctamente la NIC en sus tres categorías. Los marcadores de proliferación celular⁽⁸⁾ estudiados con mayor frecuencia son: el Ki67, la sobreexpresión del p53, telomerasas, detección del virus del papiloma humano (VPH) por hibridación *in situ* y, más recientemente, el p16INK4A (p16).

Este último es una proteína que se acumula por el daño del oncogén E7, del VPH, en el gen del retinoblastoma de la célula huésped. El retinoblastoma regula el ciclo de reproducción celular y controla varios sustratos y proteínas necesarias para éste. Una de las principales proteínas para su producción es la ciclicinasa p16INK4A que se acumula cuando el retinoblastoma está dañado.

Su mecanismo de producción en el cuello uterino está influenciado únicamente por el daño ocasionado en el retinoblastoma por el encogen E7 del VPH; de tal manera que la proteína p16 no se encuentra en los tejidos sanos con inflamación, metaplasia o atrofia del cuello uterino; por lo tanto, es un marcador indirecto y confiable.

Cuando se mostró la tinción con p16, aumentó la concordancia diagnóstica de 65 a 97 %, específicamente para la neoplasia intraepitelial del cuello uterino de 40 al 97 %, lo cual indicó que la confiabilidad, sensibilidad y especificidad para detectar la neoplasia en cualquiera de sus variedades es de 100 %.²⁰

Si somos capaces de manejar de forma adecuada los métodos señalados, nadie podrá referir lo que expresó Bibilom:

“Cuando una mujer muere por CCU, alguien asume junto al cáncer la responsabilidad de esa muerte”

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mendoza Alfonso L, Pedroza Marly J, Micolta Hernando P, Ramirez A, Cáceres Ramiro C, López Darling V, et al. Prevalencia de lesiones de bajo y alto grado de cuello uterino en una ciudad colombiana. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2012 [citado 22 Jul 2014];77(2). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262012000200009&script=sci_arttext
2. Arzuaga-Salazar MA, de Souza ML, de Azevedo Lima VL. El cáncer de cuello de útero: un problema social mundial. Rev Cubana Enfermer [Internet]. 2012 Mar [citado 20 Dic 2013];28(1). Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03192012000100007&script=sci_arttext
3. Tamayo Lien TG, de la Torre AI, Varona Sánchez J, Borrego López J, Areces Delgado G. Relación colpohistológica en lesiones de cuello de alto grado. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2010 Sep [citado 20 Dic 2013];36(3). Disponible en:
http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol_36_03_10/gin12310.htm
 4. Lau Serrano D, Millán Vega MM, Fajardo Tornés Y, Sánchez Alarcón C. Lesiones preinvasivas del cuello uterino. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2012 Sep [citado 2014 Ene. 08];38(3). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000300009&Ing=es.
 5. Ramil Valdés JD, Nieto Lluís M, Jorge Pérez ER, Sanabria Negrin J, Lence Anta JJ, Roger Pérez F. Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cérvicouterino. La Habana: Ciencias Médicas; 2001.
http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/informacion_estadistica_del_programa_de_cancer_cerv-ute.pdf
 6. de la Torre Rendón FE. Lesión premaligna escamosa del cuello uterino, un enfoque actualizado. *Patología* [Internet]. 2008 [citado 08 Ene 2013];46(4). Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/patrevlat/rlp-2008/rlp084g.pdf>
 7. Pérez Casas J, Pérez Casas Lozoya L, Pérez Casas Lozoya J, García Martínez y Jaramillo Rodríguez Y. Evaluación de la calidad de la muestra de la Citología líquida y la Citología tradicional en una doble toma. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior* [Internet]. 2013 Abr [citado 20 Jul 2013];(8). Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2013/tgi138c.pdf>
 8. Barrios L, Benedetti I, Contreras E. p16INK4a como predictor de evolución clínica en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (NIC-I): serie de casos. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2012 [citado 20 Jul 2013];77(2). Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-75262012000200005&script=sci_arttext
 9. Sarduy Nápoles Miguel. Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones. *Rev. Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2009 Mar [citado 08 Ene 2014];35(1). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2009000100007
 10. Grases P, Tresserra Casas F, López-Marín L. Cuello uterino: atipias y lesiones premalignas no invasoras. *Rev Obstet Ginecol Venez* [revista en la Internet]. 2006 Jun [citado 22 Abr 2015];66(2). Disponible en:
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322006000200006&Ing=es.
 11. De Palo G, Chanen W, Dexeus S. Infección del cuello uterino por el papilomavirus humano. En: *Patología y tratamiento del tracto genital inferior*. Barcelona: Editorial Masson; 2001. p. 42-61.
 12. Clerici M, Shearer GM, Clerici E. Cytoquine dysregulation in invasive cervical carcinoma and other human neoplasias: time to consider the Th1/Th2 Paradigm. *J Nat Cancer Ins*. 1998;18(4):261-3.

13. Quintero Vega M, Cruz Gómez JF, Bastidas M, Márquez L, Puig Pons J. Detección y tipificación de virus del papiloma humano (VPH) mediante PCR-RFLP. Rev Obstet Ginecol Venezuela [Internet]. 2008 [citado 22 Abr 2015];68(1). Disponible en:
http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S0048-77322008000100006&script=sci_arttext
14. Correnti M, Uribe M, Cavazza ME, Bajares M, Bello J, Cerruti R, et al. Detección de virus papiloma humano (VPH) mediante biología molecular y su asociación con neoplasia cervical uterina. Rev Venez Oncol. 1997;9(2):76-83.
15. Ríos Hernández María de los Ángeles et al. Tipos de papilomavirus humanos más frecuentes en muestras cubanas de cáncer cervical. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2010 Jun [citado 10 Ene 2014];36(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-600X2010000200009&script=sci_arttext
16. Trejo Solórzano O, García Martínez MC, Tolentino López JA, López Velásquez L. Índice colposcópico para la evaluación de las lesiones intraepiteliales en el cérvix. Rev Fac Med UNAM [Internet]. 2007 Nov [citado 20 Jul 2014];50(6). Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2007/un076b.pdf>
17. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. Nomenclatura de la Federación Internacional de Colposcopia y Patología Cervical: IFCPC 2011. Obstet Gynecol [Internet]. 2012 Jul [citado 25 Jul 2014];120(1). Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2012/tgi127f.pdf>
18. NCCN [Internet]. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2015 [citado 28 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.nccn.org/>
19. González-Mazuelo Antonio. Validez del curetaje endocervical en la detección de lesiones no sospechadas durante el estudio colposcópico de pacientes con citología anormal escamosa. Rev Colomb Obstet Ginecol [Internet]. 2006 Sep [citado 25 Jul 2014];57(3). Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74342006000300004&script=sci_arttext
20. García A, Falcoff N, Di Camillo N, Sartor B, Catanese M, Denninghoff V. Inmunohistoquímica de la proteína p16INK4a en biopsias y extendidos cervicovaginales y su relación con HPV por PCR. Medicina (B. Aires) [Internet]. 2008 Dic [citado 28 Oct 2014];68(6). Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802008000600003

Recibido: 22 de octubre de 2014.

Aprobado: 17 de diciembre de 2014.

Dr. José Cordero Martínez. Especialista de II grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar. Máster en Atención Integral a la Mujer. Hospital General Docente "Leopoldito Martínez". San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba. E-mail: corderomtnez@infomed.sld.cu