

EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DEL TEJIDO DE CERVICAL Y LA IMPORTANCIA DE SU REVISIÓN A MÁS NIVELES EN EL BLOQUE DE PARAFINA PARA SU PRECISIÓN DIAGNÓSTICA

THE HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF THE CERVICAL TISSUE AND THE IMPORTANCE OF ITS REVIEW AT MORE LEVELS IN THE PARAFFIN BLOCK FOR ITS DIAGNOSTIC PRECISION

Édgar Villegas-Hinojosa, Verónica Gallegos-García, Anahid Elizabeth Campuzano-Barajas, Omar Medina-De la Cruz y Luz Eugenia Alcántara-Quintana^{1*}

Fecha de recepción: 6 de julio de 2018
Fecha de aceptación: 12 de septiembre de 2018

Resumen - El cáncer cervicouterino (CaCu) es un problema de salud pública, los esfuerzos de prevención se han centrado en el tamizaje de las mujeres en situación de riesgo de contraer la enfermedad, ya que la detección oportuna puede llegar a predecir la evolución del padecimiento. La finalidad del estudio histopatológico es proporcionar un diagnóstico más certero, para así dar pauta a partir de la cual se planifica el tratamiento y seguimiento de las pacientes. No obstante, a pesar de la certeza de dicho estudio, algunas investigaciones han sugerido ciertas mejoras metodológicas y refieren que realizar cortes a diferentes niveles en el bloque de parafina de la biopsia de cérvix podría aumentar la sensibilidad del estudio histopatológico.



Palabras clave:

Diagnóstico histopatológico, niveles del bloque de parafina, cervical.

Abstract - Cervical cancer (CeCa) is a public health problem, the prevention efforts have focused on the screening of women at risk of contracting the disease since timely prevention can predict the evolution of the disease. The purpose of the histopathological study is to provide a more accurate diagnosis in order to give guidelines on the basis of which the treatment and follow-up of the patients is planned. However, despite the certainty of the histopathological study, certain methodological improvements have been suggested in which some researches report that making cuts at different levels in the paraffin block of the cervical biopsy could increase the sensitivity of the histopathological study.



Keywords:

Histopathological diagnosis, paraffin block level, cervical.

¹ Facultad de Enfermería y Nutrición de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Niño Artillero no. 130, col. Universitaria, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.
Correo electrónico: luz.alcantara@uaslp.mx

Epidemiología del cáncer cervicouterino

Anivel mundial, las enfermedades por neoplasias, y particularmente el CaCu, son catalogadas como un grave problema de salud pública, ya que en las sociedades actuales han registrado una alta magnitud y trascendencia en cuanto a morbilidad y mortalidad, afectando principalmente a mujeres, lo cual provoca un efecto negativo no sólo a su propia salud, sino que además genera un impacto social, ya que llegan a fallecer tempranamente jefas de familia, madres, esposas, abuelas, entre otras, que desempeñan un rol importante e irremplazable en la sociedad (Castro y Arellano, 2010).

El CaCu es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en la población femenina y ocupa el séptimo lugar más común a nivel general. En 2012 se registraron 528 mil nuevos casos a nivel mundial, según estadísticas de la plataforma Globocan en su última actualización (International Agency for Research on Cancer, 2012), la gran mayoría de ellos se presenta en países subdesarrollados, con un estimado de 85%, del cual 12% de incidencia corresponde a esta patología, por encima de otros cánceres femeninos. En ese mismo año hubo 266 mil muertes por esta patología en todo el mundo, lo cual se traduce en 7.5% de todas las defunciones por cáncer en mujeres; aproximadamente nueve de cada 10 muertes (87%) por CaCu ocurren en zonas menos desarrolladas (International Agency for Research on Cancer, 2012), lo que se relaciona con un diagnóstico tardío, en etapas avanzadas de la enfermedad (Knaul, Bhadelia, Gralow, Arreola-Ornelas, Langer y Frenk, 2012).

En 2016, el CaCu a nivel mundial tuvo una variación porcentual de 0.45% por mortalidad y en México, para ese mismo año, tuvo 0.78%, lo que quiere decir que casi se alcanzó el doble de muertes por esta patología en comparación con las cifras mundiales (Arthur, 2014). En nuestro país, este cáncer fue la principal causa

de fallecimiento por tumores malignos hasta el año 2006. Posteriormente, el cáncer de mama obtuvo una tasa más elevada que se mantiene hasta la fecha; sin embargo, el CaCu continúa ocupando el primer lugar en 13 estados de la República mexicana, entre los cuales se encuentran Jalisco, Nayarit, Veracruz, Guerrero y San Luis Potosí (Fernández y Delgado, 2011).

En la actualidad, esta enfermedad ostenta el segundo lugar de morbilidad y mortalidad dentro de las patologías crónico-degenerativas, aunque la cifra de mortalidad ha disminuido considerablemente, 2.5% por año en la década de los 90 y 5% anual en la última década, siendo el responsable de 5,405 decesos en 2013, con una tasa de 16.3 muertes por cada 100 mil mujeres, lo que aún se considera relativamente alto (Hernández-Hernández, Apresa-García y Patlán-Pérez, 2015). Cada año se estima una recurrencia de 13,960 casos, con una incidencia de 23.3 sucesos por 100 mil mujeres; en el grupo específico de la población femenina de 25 años y más, se registraron 3,771 defunciones, con una tasa de 11.3 fallecimientos por cada 100 mil (INEGI, 2017; Secretaría de Salud, 2015).

Virus del Papiloma Humano y neoplasia intraepitelial cervical

El agente causal para el desarrollo de los diferentes tipos de cáncer anogenitales es el Virus del Papiloma Humano (VPH), que se ha convertido significativamente en un motivo primordial de mortalidad y morbilidad en todo el mundo (Cardona, Puerta y Flórez, 2011). Para el desarrollo del CaCu, algunos estudios reportan que 98.5% de los casos tuvieron algún antecedente de VPH de alto riesgo y se consideró como necesario, mas no suficiente, para la evolución de esta enfermedad (Bosch y Muñoz, 2002). Se calcula que más de la mitad de los adultos sexualmente activos contraerán esta

infección en alguna etapa de su vida, empero, este tipo de enfermedades pueden llegar a curarse espontáneamente o manifestarse a través de alguna displasia con posibilidad de derivar en cáncer (Chavarro, Arroyo, Felipe, Muruchi y Pérez, 2009).

Cuando se produce una lesión precursora de CaCu se le denomina neoplasia intraepitelial cervical (NIC), caracterizada por alteraciones de la maduración y anomalías nucleares a consecuencia del desarrollo del VPH que se inserta previamente en la zona de transformación de forma latente, hasta finalmente manifestarse en alguna NIC (Sarduy, 2008).

A nivel tisular, la coilocitosis constituye una angulación nuclear rodeada por vacuolización perinuclear producida por un efecto viral citopático, en este caso el VPH (figura 1). Los cambios epiteliales cervicales incluidos en el término NIC se inician con la displasia leve, grado I (NIC I). En esta etapa, la atipia celular es mínima y afecta el tercio o cuarto inferior del epitelio, cambios que pueden observarse en el epitelio cervical habitual o en el epitelio aplanado, notable por transformaciones coilocitóticas (condiloma plano; figura 2; Kumar, Abbas, Fausto y Aster, 2014).

Con el avance a NIC II, la displasia se hace más grave y daña a la mitad inferior del epitelio, se acompaña de cierta modificación en el tamaño de la célula y del núcleo, con mitosis de apariencia normal por arriba de la capa basal; estas variaciones se designan displasia moderada, la capa superficial de las células aún está bien diferenciada, pero ciertos casos muestran los cambios coilocitóticos descritos (figura 3; Kumar *et al.*, 2014).

El siguiente nivel es la displasia grave (NIC III), notable por la mayor variación en la dimensión de la célula y del núcleo, por la ubicación desordenada de las células y mitosis normales o anormales, lo que afecta a casi todas las capas del epitelio. Para entonces la diferenciación de las células de la superficie y los cambios coilocitóticos por lo general han desaparecido (figura 4; Kumar *et al.*, 2014).

Métodos de tamizaje y diagnóstico

Algunos de los países en desarrollo que tienen datos sobre la incidencia y/o mortalidad por cáncer han registrado una tendencia estable o de descenso lento en lo que refiere al cáncer de cuello uterino, debido a que no existen iniciativas para una detección temprana (Sankaranarayanan, Budukh y Rajkumar, 2001).

El esfuerzo para prevenir la evolución del CaCu a nivel mundial se centra, principalmente, en el tamizaje de mujeres en situación de riesgo de contraer cualquier tipo de displasia cervical, utilizando los diferentes métodos de identificación y diagnóstico para el posterior tratamiento de cualquier posible evolución a lesiones precancerosas (Tapia, Sarti, Kuri, Ruiz-Matus y Velázquez, 2003).

Actualmente se cuenta con diferentes métodos eficaces para la detección temprana de cualquier lesión intraepitelial cervical, como la citología cervical, la colposcopia, el estudio histopatológico, la captura de híbridos y la reacción en cadena de polimerasa, los cuales han demostrado su eficacia diagnóstica siempre y cuando se realicen de manera correcta y oportuna (OPS y OMS, 2013).

Para que las pruebas de tamizaje tengan buena calidad se requiere un adecuado control interno y externo, una prueba de referencia positiva y otra negativa, biopsia de cuello uterino y los especímenes quirúrgicos de cono del mismo. Los procedimientos mencionados anteriormente, además de ser diagnósticos, se emplean con fines terapéuticos; el manejo apropiado de estas muestras en el servicio de patología debe ser óptimo para dar un correcto seguimiento a las pacientes (Olaya y Uribe, 2016).

Citología cervical

La NIC se puede detectar a través de citología cervical, que consta de un examen microscópico de las células del cérvix en un frotis teñido por la técnica del papanicolaou, en el que se evalúan los cambios de cada célula para el diagnóstico y la clasificación de NIC, muy por el contrario del examen histopatológico de tejidos que permite

examinar otras características con mayor sensibilidad. La importancia de este estudio es que si se efectúa de manera correcta permitirá identificar cualquier anomalía y así dar un seguimiento acertado y oportuno (International Agency for Research on Cancer, 2018).

Colposcopia

El motivo más común para solicitar una colposcopia comúnmente deriva del resultado del tamizaje. Este método, junto con las biopsias dirigidas, es uno de los procedimientos más recurrentes para evaluar a mujeres con citologías cervicales anormales. En este estudio se observa a través de un microscopio de disección de longitud focal larga, en el cual gracias a una coloración inducida (ácido acético) se pueden distinguir los patrones de los vasos sanguíneos, permitiendo así realizar una biopsia dirigida para descartar enfermedad invasiva y determinar la extensión de la fase preinvasiva; sin embargo, si se llega a visualizar toda la unión escamocolumnar del cérvix (zona de transformación), el estudio se puede considerar satisfactorio y no será necesario el curetaje endocervical (Partridge *et al.*, 2010).

Estudio histopatológico

Cuando existe sospecha de algún tipo de NIC por el estudio citológico a través de la técnica de papanicolaou o mediante el examen de colposcopia, se continúa con el diagnóstico final que se establece por medio de histopatología de una biopsia cervical, que mide varios milímetros de largo y de 2 a 4 mm de espesor (Hirschowitz, Faruqi, Fulmali, Ganesan y McCluggage, 2015). En algunas instituciones, tales biopsias son montadas en papel filtro, ya que estudios han demostrado que colocarlas en dicho papel antes de la fijación ofrece mayor probabilidad de orientar la muestra de manera más óptima, de tener una unión escamocolumnar conservada y mantener el epitelio de la superficie intacto (Heatley, 1999).

La biopsia es incluida en bloques de parafina para su posterior corte y finalmente estas muestras

se tiñen por la técnica de hematoxilina-eosina para facilitar su identificación y orientación de espesor, con lo cual se valora si la muestra cervical presenta algún tipo de NIC y en qué grado, además de la función de las características histológicas de diferenciación, maduración y estratificación de las células y anomalía de los núcleos. Este estudio es el que brinda una precisión diagnóstica más sensible, considerado como el "gold standard" para dar certeza a cualquier tratamiento (Arbyn, Anttila, Jordan, Ronco, Schenck, Segnan y Von Karsa, 2010).

La histopatología proporciona el diagnóstico final sobre la base a partir de la cual se planifica el tratamiento y sirve como estándar de oro para el control de calidad de la citología y la colposcopia (Arbyn *et al.*, 2010). La exactitud del diagnóstico histopatológico de las muestras de tejido depende de que éstas sean adecuadas, obtenidas mediante biopsias de punción dirigidas colposcópicas o escisión de la zona de transformación o conización, así como de la descripción macroscópica precisa, del procesamiento técnico, de la interpretación microscópica y la gestión de la calidad que correlaciona el diagnóstico citológico e histológico.

Guía práctica para la patología ginecológica

El documento "Tissue pathways for gynaecological pathology", del Colegio de Patología de Londres, en su última actualización de 2015 y de acuerdo con las recomendaciones de la clasificación de la OMS, proporciona una guía sobre el manejo de los tejidos de vagina, cérvix, endometrio, útero y anexos, para la buena práctica acerca de la manipulación de este tipo de muestras, con el fin de proporcionar un alto nivel de cuidado a las pacientes a través de los informes de sus diagnósticos, siempre y cuando se utilicen junto con los datos sobre tipos de cáncer ginecológicos.

En esta guía práctica se vierten recomendaciones a cumplir para alcanzar un nivel estándar de una práctica aceptable: primero, es importante que el laboratorio cuente con suficiente personal para cubrir las áreas y

funciones de la unidad; asimismo, se sugiere que los patólogos participen en auditorías y en evaluaciones de calidad externa, y que tengan acceso a opiniones especializadas de referencia en una red local o nacional; es aconsejable que el laboratorio esté equipado para permitir que los procedimientos se efectúen sin peligro alguno, el área debe estar acreditada, los tiempos de respuesta deben ser adecuados para su monitoreo y auditoría; finalmente, los datos de la carga de trabajo se tienen que anotar en un formato que facilite la determinación de los recursos involucrados (Hirschowitz *et al.*, 2015).

Estudio histopatológico a diferentes niveles del bloque de parafina

De acuerdo con la guía de práctica para la patología ginecológica mencionada anteriormente, las secciones teñidas con eosina, cuando representan la cara completa del bloque, son aptas para el inicio de la examinación microscópica; sin embargo, es posible que se requieran niveles adicionales para la precisión diagnóstica, aunque la cantidad exacta no siempre se especifica, pero tres niveles son lo recomendado. Algunos laboratorios proporcionan un estándar "más profundo" junto con la sección de índice. En aquellos especímenes donde hace falta epitelio superficial o la unión escamocolumnar, o en circunstancias donde probablemente exista una discrepancia entre los hallazgos histológicos, se aconseja más de un nivel. Además, también se recomienda hacerlo cuando se sospecha de una enfermedad invasiva sobre la base de la histología, no obstante, la guía no indica el número de niveles que deberían examinarse (Hirschowitz *et al.*, 2015).

En un artículo de M. K. Heatley, publicado en 2001, se habla de la realización de un estudio en el que se analizaron alrededor de 200 muestras de biopsia de cono de cérvix en intervalos de 3mm cada uno, con el que corroboraron que el tejido no estuviera incompleto; también se verificó la discrepancia entre los hallazgos citológicos colposcópicos con los histopatológicos. En

los casos que no fue así se excluyeron las muestras, tomando en cuenta también las que no tenían sospechas de enfermedad invasiva. Se verificó si en los grados más altos de NIC se encontraba el mismo diagnóstico en el nivel inicial y en los dos subsecuentes. Del mismo modo, se compararon las muestras en las que faltaba epitelio, los casos en los que se sospechaba enfermedad invasiva y aquellos en los que no existía una evidencia de lesión por algún grado de NIC.

Se obtuvo como resultado que las muestras fragmentadas tienden a ser menos profundas y no provocan un cambio en el diagnóstico histopatológico al examinar niveles más profundos; sin embargo, ocasionan un mayor gasto, debido a que se requieren más bloques para su inclusión. En las muestras completas se encontró que en cinco casos que no evidenciaron NIC en la sección inicial, se identificó una enfermedad de bajo o alto grado, mientras que en otros cinco casos de bajo grado se detectó la enfermedad de alto grado en el primer nivel más profundo; en otros dos, se descubrió la presencia de enfermedad invasiva después del primer nivel adicional más profundo, a partir de muestras que evidenciaban una lesión NIC de alto grado; en uno, el examen de un nivel adicional reflejó que la lesión de alto grado había desaparecido y que la enfermedad de bajo grado estaba presente más profundamente en los bloques (Heatley, 2001).

En los tejidos de secciones incompletas resultó en un caso la identificación de una lesión de alto grado que previamente había sido considerada como negativa, y en dos casos donde anticipadamente sólo se localizó lesión de grado bajo. En otro caso, la enfermedad invasiva que no había estado presente en el nivel inicial o en el más profundo se detectó en un segundo nivel; en este tipo de muestras, cortar un tercer nivel más profundo no pareció mejorar la identificación de la enfermedad invasiva. Finalmente, en siete mujeres que no tenían evidencias de alguna NIC se identificó un grado más alto por esta displasia en la sección inicial de la biopsia (Heatley, 2001).

En otra investigación hecha por Luo, Prihoda y Sharkey, en 2002, se revisó el número de niveles para el diagnóstico de biopsias cervicales, para el que se examinaron 241 biopsias de cérvix tomando como primer nivel aproximadamente a un tercio del camino hacia el bloque, el segundo a aproximadamente 40% y en el tercero entre 55 y 60% del camino hacia el bloque. Posteriormente, en la primera revisión se incluyeron sólo los niveles 2 y 3 de las diapositivas originales y en dado caso, si se estimaban necesarios niveles adicionales para lograr un diagnóstico definitivo, se realizaban. Subsecuentemente se comparó el diagnóstico de la revisión con el análisis patológico efectuado al momento en que la biopsia se recibió por primera vez en el laboratorio. Para finalizar se hizo una segunda revisión con un número igual de casos seleccionados al azar, varias semanas después de la primera.

En este estudio se obtuvo como resultado una discrepancia entre el primer análisis de revisión y el diagnóstico original en 42 casos; la segunda revisión, en la que se examinó el nivel 1 junto con los niveles 2 y 3, dio como resultado la reclasificación solamente de uno de esos ellos: diagnóstico original, que se catalogaba como categoría III; primer diagnóstico de revisión, categoría VI; segundo diagnóstico de revisión, categoría III. En éste, las secciones de nivel 1 iniciales se tomaron más profundamente en el bloque que las prescritas en el procedimiento de laboratorio, dejando fragmentos de tejido progresivamente más pequeños en las diapositivas de niveles 2 y 3. El diagnóstico no cambió en ninguno de los casos de control que se sometieron a una segunda revisión (Luo, Prihoda y Sharkey, 2002).

En una investigación, Joste, Wolz, Pai y Lathrop (2005) estudiaron la discrepancia entre los resultados de la técnica del papanicolaou que mostraba algún tipo de lesión intraepitelial cervical y la biopsia que arrojaba un resultado negativo. Se realizó una sección de paso completa de bloques de parafina en 111 muestras de biopsia no correlacionadas de 95 pacientes y se examinaron las diapositivas seleccionadas para detectar la presencia de lesión intraepitelial cervical, en

las cuales 27 biopsias (24.3%) demostraron la presencia de una lesión intraepitelial cervical en niveles más profundos. Los autores llegaron a la conclusión de que los niveles de tejido adicionales contribuyen a confirmar una lesión intraepitelial cervical.

En el análisis emprendido por Fadare y Rodríguez (2007) se revisaron 600 biopsias, de las cuales 511 resultaron ser NIC 1 y 89 con un diagnóstico de NIC 2 y NIC 3, éstas se cortaron en seis secciones consecutivas de 4 a 5 µm en el bloque de parafina. En lo que respecta a NIC 2 y 3, 79.8% de los casos fueron diagnosticables en el nivel 1, en comparación con 56% de los de NIC 1. Se encontró que en seis biopsias en las que los diagnósticos NIC 2 y 3 se ubicaron en los niveles 3 y 4, en los rangos anteriores mostraron una NIC 1.

En otro estudio, Gutnik, Fležar, Pižem, Ellis, Don y Perunovic (2010) evaluaron si existía diferencia en la sensibilidad de la detección histopatológica del CaCu entre dos laboratorios europeos. En el primero se tomaron tejidos de biopsia, los cuales se cortaron en tres secciones (niveles) con aproximadamente 75 a 100 µm de distancia entre cada corte; y en el otro laboratorio se tomaron tejidos de cono, que se cortaron en 10 secciones (niveles) por bloque y con un espacio de separación de 100 µm.

Los resultados mostraron que un método con una gran cantidad de niveles por biopsia en cono, es decir, 10 niveles espaciados cada 100 µm, en comparación con tres niveles espaciados cada 75 a 100 µm por bloque, no aumenta la sensibilidad para detectar cánceres invasivos de cuello uterino; sin embargo, el primer laboratorio cortó bloques más delgados, lo que probablemente representó un factor importante al leer las laminillas. Este estudio se basó en las directrices del Tissue Pathways for Gynaecological Pathology del año 2008 (Gutnik *et al.*, 2010).

Conclusión

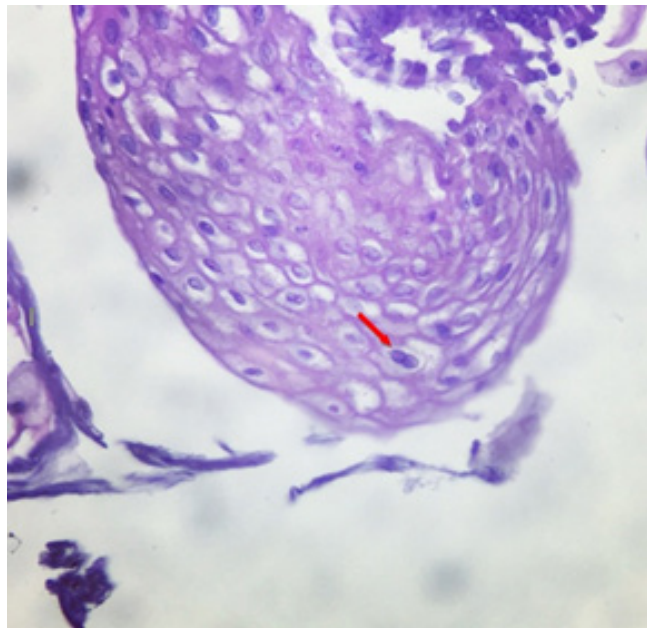
Aunque el estudio histopatológico se considera un estándar de oro, en realidad puede no ser perfecto; la interpretación final es subjetiva y propensa a una alta

variabilidad intraobservador. Es por ello que el examen de múltiples niveles se ha citado como un medio para evitar error en el diagnóstico y las consiguientes demandas por negligencia profesional. Aunque la experiencia y la intuición sugieren que ésta es una práctica correcta, la revisión de la literatura revela muy pocas indagaciones sobre el número óptimo de niveles necesarios para alcanzar la precisión diagnóstica.

Al respecto, es ineludible mencionar que este enfoque afecta sustancialmente la carga de trabajo

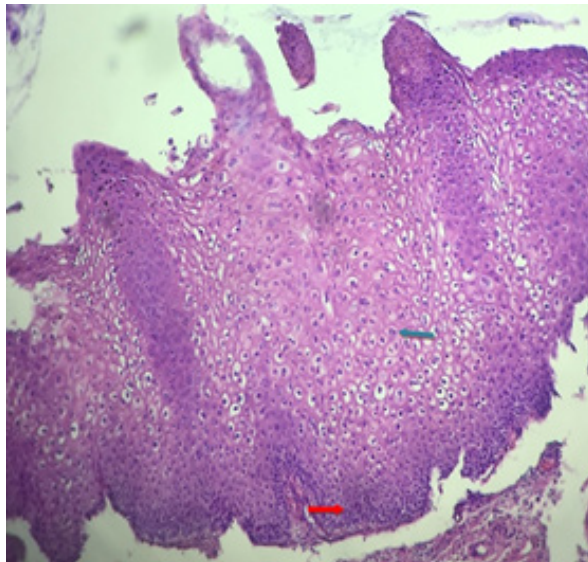
del patólogo, influyendo tanto en el proceso como en el tiempo analítico del material, en los costos y en los recursos de laboratorio, entre otros, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se establecen directrices para el procesamiento de muestras cervicouterinas. Por otro lado, se sugiere realizar más investigaciones que incluyan estudios comparativos para dilucidar la relación entre la precisión de las biopsias por escisión cervical seccionadas y el rendimiento diagnóstico histopatológico costo-beneficio.

Figura 1. Cambios morfológicos de infección por VPH. Se observa hiper cromasia nuclear, binucleación (flecha roja), irregularidad de membrana nuclear, halo claro perinuclear que desplaza el citoplasma a la periferia en las células escamosas del epitelio cervical.



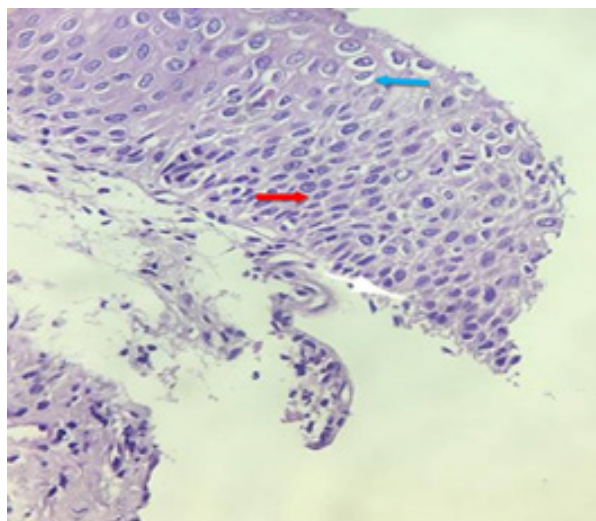
Fuente: Microfotografía a 40x obtenida de Villegas (2018), procesada en el área de patología. Lectura realizada por un patólogo certificado.

Figura 2. NIC I (displasia leve) acompañada de atipia coilocítica (flecha azul). Se observa pérdida de la maduración con hiperchromasia nuclear e irregularidad de su membrana en el tercio inferior del epitelio escamoso cervical (flecha roja).



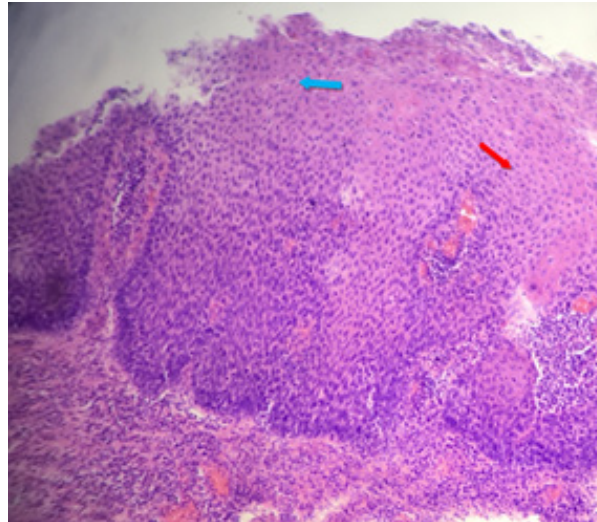
Fuente: Microfotografía 10x obtenida de Villegas (2018), procesada en el área de patología. Lectura realizada por un patólogo certificado.

Figura 3. NIC II (displasia moderada) con cambios coilocíticos (flecha azul). Se observa pérdida de la polaridad con hiperchromasia nuclear e irregularidad de su membrana en los dos tercios inferiores del epitelio escamoso cervical (flecha roja).



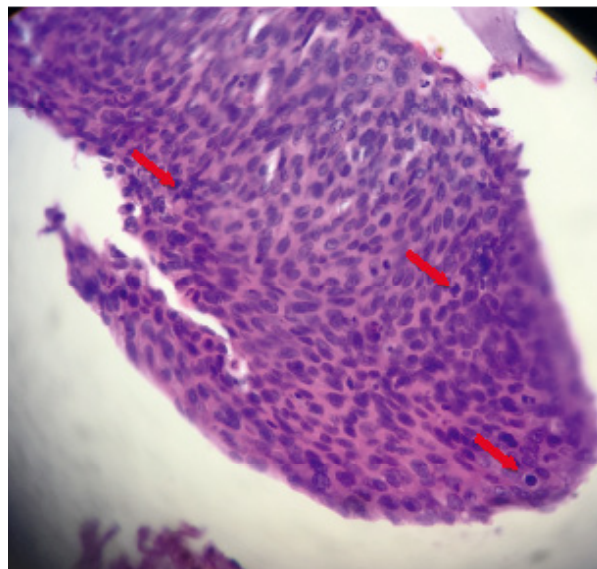
Fuente: Microfotografía 40x obtenida de Villegas (2018), procesada en el área de patología. Lectura fue realizada por un patólogo certificado.

Figura 4. NIC III (displasia severa). Hay proliferación y atipia casi en la totalidad del espesor que afecta los tres tercios del epitelio escamoso cervical (flecha azul), pero aún es evidente cierta maduración en las capas superficiales (flecha roja).



Fuente: Microfotografía de 40x obtenida de Villegas (2018), procesada en el área de patología. Lectura realizada por un patólogo certificado.

Figura 5. Carcinoma *in situ*. Proliferación y atipia con pérdida de la maduración, hiperchromasia nuclear, mitosis atípicas (flechas rojas), pérdida de la relación núcleo-citoplasma que afecta el epitelio escamoso del cérvix en todo su espesor.



Fuente: Microfotografía 40x obtenida de Villegas (2018), procesada en el área de patología. Lectura realizada por un patólogo certificado.

Referencias

- Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N. y Von Karsa, L. (2010). European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second edition summary document. *Annals of Oncology*, 21(3), 448-458. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2826099/>
- Bosch, F. X. y Muñoz, N. (2002). The viral etiology of cervical cancer. *Virus research*, 89(2), 183-190. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12445658>
- Cardona-Arias, J., Puerta-Suárez, J. y Flórez-Duque, J. (2011). Prevalencia del virus papiloma humano y sus factores de riesgo en hombres: revisión sistemática. *Infectio*, 15(4), 268-276. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v15n4/v15n4a09.pdf>
- Castro-Vásquez, M. d. C. y Arellano-Gálvez, M. d. C. (2010). Acceso a la información de mujeres con VPH, displasia y cáncer cervical in situ. *Salud Pública de México*, 52(3), 207-212. Recuperado de https://www.scielosp.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/spm/v52n3/04.pdf
- Chavaro V. N., Arroyo, H. G., Felipe, A. L., Muruchi, G. G., y Pérez Z., I. (2009). Cáncer cervicouterino. *Anales de Radiología*, 1, 61-79. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2009/arm091g.pdf>
- Fadare, O. y Rodríguez, R. (2007). Squamous dysplasia of the uterine cervix: tissue sampling-related diagnostic considerations in 600 consecutive biopsies. *International Journal of Gynecological Pathology*, 26(4), 469-474. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885500>
- Fernández, C. C. y Delgado, U. J. (2011). La carga del cáncer cervico-uterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo. *Ginecol Obstet México*, 79(12), 788-793. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2011/gom1112e.pdf>
- Gutnik, H., Fležar, M. S., Pižem, J., Ellis, K., Don, O. y Perunovic, B. (2010). Impact of different sectioning of excision biopsies of the cervical transformation zone for detection of invasive cervical cancer in 2 European centers related to national cervical screening programs. *International Journal of Gynecological Cancer*, 20(4), 593-596. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20686379>
- Heatley, M. K. (1999). A comparison of three methods of orienting cervical punch biopsies. *Journal of Clinical Pathology*, 52(2), 149-150. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC501063/>
- Heatley, M. K. (2001). How many histological levels should be examined from tissue blocks originating in cone biopsy and large loop excision of the transformation zone specimens of cervix? *Journal of clinical pathology*, 54(8), 650-651. Recuperado de <https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/54/8/650.full.pdf>
- Hernández-Hernández, D. M., Apresa-García, T. y Patlán-Pérez, R. M. (2015). Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(2), S154-S161. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152f.pdf>
- Hirschowitz, L., Faruqi, A., Fulmali, R., Ganesan, R. y McCluggage, G. (2015). *Tissue pathways for gynaecological pathology*. London: The Royal College of Pathologists. Recuperado de [file:///F:/USUARIO/Downloads/Tissue%20pathways%20for%20gynaecological%20pathology%20\(January%202015\)%20\(11\).pdf](file:///F:/USUARIO/Downloads/Tissue%20pathways%20for%20gynaecological%20pathology%20(January%202015)%20(11).pdf)
- INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía). (2017). Censo población y vivienda de la Ciudad de Mérida. Recuperado de <http://www.beta.inegi.org.mx/app/mapa/espacioydatos/default.aspx?ag=31>
- International Agency for Research on Cancer. (2012). Globocan 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Recuperado de <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- International Agency for Research on Cancer. (2018). *Introducción a la neoplasia intraepitelial cervical (NIC)*. Recuperado de <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=3&chap=2>
- Institute for Health Metrics and Evaluation. (2014). *US Health*. RCN Publishing Company

Limited. Recuperado de <http://www.healthdata.org/us-health>

Joste, N. E., Wolz, M., Pai, R. K. y Lathrop, S. L. (2005). Noncorrelating Pap tests and cervical biopsies: histological predictors of subsequent correlation. *Diagnostic cytopathology*, 32(5), 310-314. Recuperado de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dc.20172>

Knaul, F. M., Bhadelia, A., Gralow, J., Arreola-Ornelas, H., Langer, A. y Frenk, J. (2012). Meeting the emerging challenge of breast and cervical cancer in low-and middle-income countries. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 119(S1), S85-S88. Recuperado de http://tomateloapecho.org.mx/Pdfs/Knaul_Badhelia_Gralow_Inter%20J%20Gynecology%20and%20Obstetrics%202012%20web.pdf

Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N. y Aster, J. C. (2014). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. Elsevier Health Sciences.

Luo, Y. V., Prihoda, T. J. y Sharkey, F. E. (2002). Number of levels needed for diagnosis of cervical biopsies. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 126(10), 1205-1208. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12296760>

Olaya, M. y Uribe, A. M. (2016). Procesamiento de las biopsias en cono de cuello uterino en Colombia. *Universitas Médica*, 53(1), 26-32. Recuperado de <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/vnimedica/article/view/16117>

OPS (Organización Panamericana de la Salud) y OMS (Organización Mundial de la Salud). (2013). *Nota de orientación de la OPS/OMS: Prevención y control integrales del cáncer cervicouterino: un futuro más saludable para niñas y mujeres*. Washington, D.C. Recuperado de <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/WHO-Comprehensive-CC-prevention-women-2013-Spa.pdf>

Partridge, E. E., Abu-Rustum, N. R., Campos, S. M., Fahey, P. J., Farmer, M., García, R. L., Lieberman, R. W., García, R., Giuliano, A., Jones, H., Lele, S., Massad, S., Morgan, M., Reynolds, K., Rhodes, H., Singh, D., Smith-McCune, K., Teng, N., Liu,

C., Valea, F. y Wilczynski, S. (2010). Cervical cancer screening. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 8(12), 1358-1386. Recuperado de <http://www.jnccn.org/content/8/12/1358.full.pdf+html>

Secretaría de Salud. (2015). Estadísticas de cáncer de mama y cáncer cervicouterino. México: autor. Recuperado de <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/informacion-estadistica>

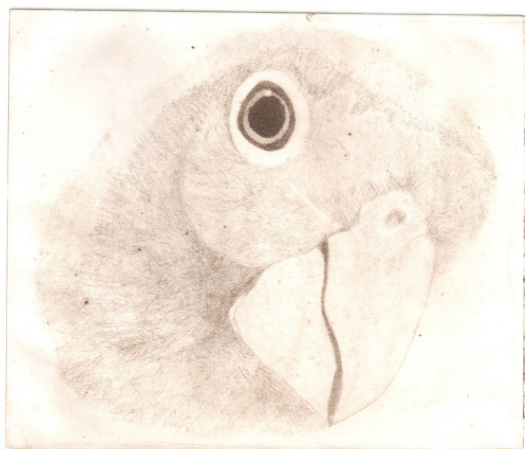
Sankaranarayanan, R., Budukh, A. M. y Rajkumar, R. (2001). Effective screening programmes for cervical cancer in low-and middle-income developing countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(10), 954-962. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693978>

Sarduy N., M. R. (2008). Neoplasia Intraepitelial Cervical. Preámbulo del cáncer cérvicouterino. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 34(2). Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2008000200004

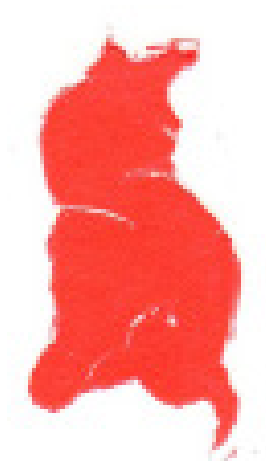
Sellors, J. W. y Sankaranarayanan, R. (2003). *La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: manual para principantes*. Francia: Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de Lyon. Recuperado de <https://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>

Tapia C., R., Sarti, E., Kuri, P., Ruiz-Matus C. y Velázquez, O. (2003). Cáncer cervicouterino. En R. T. Conyer (Ed), *El Manual de Salud Pública* (pp. 735-754). México: Intersistemas.

Villegas, E. (2018). *Variabilidad del diagnóstico histopatológico a la examinación de diferentes niveles en el bloque de parafina de biopsia de IVPH, NIC y CaCu* (Tesis de maestría). Facultad de Enfermería y Nutrición, UASLP, San Luis Potosí, S.L.P, México.



Salime Guró,
"Lula",
Fotopolímero,
17x15 cm,
2018



Salime Guró,
"Gato rojo",
linóleo,
10x7 cm,
2018



Salime Guró,
"Diente de león",
linóleo y tela,
15x15 cm,
2018