



Evaluación de Tecnologías para la Salud:

Evaluación de la Efectividad de los dispositivos para la toma de Frotis de Papanicolaou

Evaluación:
Pineda López Mariana Beatriz

Supervisión:
Rosa María Ceballos Blanco

16 Junio 2008

Expediente CENETEC: 20S.6.2/05/2008

Evaluación de la Efectividad de los dispositivos para la toma de Frotis de Papanicolaou

Resumen Ejecutivo

Objetivo:

Evaluar la efectividad de los dispositivos de toma de muestra empleados en México, en cuanto a su capacidad para producir muestras adecuadas para frotis de Papanicolaou.

Estrategia de búsqueda:

Se realizaron revisiones sistemáticas, búsqueda de evidencia en bases de datos: Medline, EMBASE, revistas científicas, The Cochrane Library, HTA. Agencias de evaluación, Guías de práctica clínica, ECA y meta-análisis.

Resultados:

Se realizó una revisión de dos meta-análisis donde se analizó la efectividad de los dispositivos de recolección y la calidad de las muestras obtenidas. Se efectuó en mujeres de cualquier edad y en cualquier situación de toma de Papanicolaou. Se encontró que la espátula + cepillo endocervical vs. brocha citológica es 2,29% más efectiva para la recolección de células endocervicales (Razón de momios; IC 95%) también se evaluó la tasa de frotis adecuados encontrando que la espátula + cepillo endocervical vs. brocha citológica resultó ser 1.58% más efectiva (Razón de momios; IC 95%) y por último la brocha citológica resultó ser 1,13% más efectiva para la detección de todos los grados de discariosis (Razón de momios; IC 95%).

Conclusión:

Los resultados de este estudio señalan que la espátula de Ayre de punta extendida combinada con el cepillo endocervical demostró ser mejor que la brocha citológica para la recolección de células endocervicales.

Contenido

<u>1 INTRODUCCIÓN</u>	5
1.1 CÁNCER CERVICO-UTERINO (CACU) ⁽¹⁾	5
1.2 LA CITOLOGÍA CERVICAL ⁽¹³⁾	5
1.2.1 TOMA DE LA MUESTRA ⁽¹³⁾	6
1.3 Descripción de la Tecnología	8
1.3.1 Dispositivos utilizados en México:.....	8
Espátula de Ayre modificada o de punta extendida: ⁽¹⁴⁾	8
Cepillo endocervical (Cytobrush): ⁽¹⁴⁾	9
Brocha Citológica: ⁽¹⁴⁾	9
1.3.2 Características de los dispositivos: ⁽¹⁵⁾	10
<u>2 METODOLOGÍA</u>	10
2.1 OBJETIVOS:	10
2.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:	10
<u>3 RESULTADOS</u>	11
3.1 PRESENCIA DE CÉLULAS ENDOCERVICALES: ⁽¹⁵⁾	12
3.2 FROTIS ADECUADOS: ⁽¹⁵⁾	12
3.3 DETECCIÓN DE TODOS LOS GRADOS DE DISCARIOSIS: ⁽¹⁵⁾	12
<u>4 CONCLUSIÓN</u>	13
<u>5 RECOMENDACIONES</u>	13
<u>6 REFERENCIAS</u>	14

1 Introducción

1.1 Cáncer Cervico-Uterino (CaCu) ⁽¹⁾

El Cáncer Cervico-Uterino (CaCu) es la segunda causa de muerte en México, después del cáncer de mama, 4,044 defunciones en el 2006. ⁽³¹⁾ A nivel mundial, se estima que cada año se diagnostican 500,000 nuevos casos y es causa de aproximadamente 233,400 defunciones. ⁽²⁾ La tasa de mortalidad nacional para 2003 fue de 8.3/100,000 mujeres, con un total de 4,324 defunciones. ^(4,5)

Latinoamérica es una de las regiones del mundo con altas incidencias de CaCu; en el año 2000 se reportaron 76,000 casos y 30,000 muertes, lo que representa el 16% y 13% del total del mundo, respectivamente. ⁽³⁾

La evolución del cáncer cervicouterino es lenta. Se ha estimado que pueden pasar hasta 20 años desde el inicio de las lesiones hasta el desarrollo de la forma invasora. Este hecho, aunado a la accesibilidad de células cervicales para su estudio, lo que permite disponer de tiempo y herramientas para detectar y erradicar la enfermedad, si el diagnóstico se hace oportunamente, lo que hace que el CaCu sea una neoplasia 100% prevenible. ^(6,7) El frotis cervical con tinción de Papanicolaou es la prueba de tamizaje utilizada mundialmente para la detección temprana del CaCu. ⁽⁶⁾

En la República Mexicana existe el Programa Nacional de Detección Oportuna de Cáncer Cervico-Uterino (PNDOC) desde el año de 1974, el cual es gratuito y tiene como prioridad que todas las mujeres en edad susceptible, sin importar condición económica, cultural o geográfica tengan acceso a los beneficios del mismo. A pesar de ello el índice de mortalidad por CaCu se ha mantenido estable por más de 15 años con 16 muertes por cada 100,000 mujeres. ^(7,8)

1.2 La Citología Cervical ⁽¹³⁾

En la citología ginecológica, la toma de la muestra debe ser tanto del endocérvix como del ectocérvix, esto es fundamental para aumentar la sensibilidad de la prueba de Papanicolaou.

La citología cervical o cervico-vaginal, estudia las células exfoliadas de la unión escamo columnar del cuello uterino y ha sido por años el principal método de búsqueda de cáncer cervico uterino, ampliamente reconocido por programas de control y prevención de cáncer como un test que ha reducido la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino

Actualmente en México la técnica de Papanicolaou es el estándar de oro para la toma de la citología cervical, que es una herramienta clínica común, lo que ha resultado en una disminución del 70% de muertes por cáncer uterino en los últimos 40 años. ⁽⁸⁾ El éxito de la citología cervical como método de tamizaje para la detección de cáncer de cuello uterino se debe a su relativa simplicidad y bajo costo del examen.

La zona de transformación del cuello uterino es el lugar de origen de las neoplasias. La carencia de células endocervicales o de metaplasia en una citología indica que dicha zona no fue muestreada. La ausencia de las células antes mencionadas indica que la muestra es poco representativa de la zona de transformación, o de baja calidad. ⁽¹²⁾ Las células de metaplasia, son un cambio irreversible por el cual una célula de tipo adulto (epitelial o mesenquimal) se sustituye por otro tipo de células adulto. La metaplasia epitelial más frecuente es de columnar a escamosa. ⁽³²⁾

1. Epitelio Escamoso
2. Epitelio Columnar
3. Zona de transformación escamo-columnar

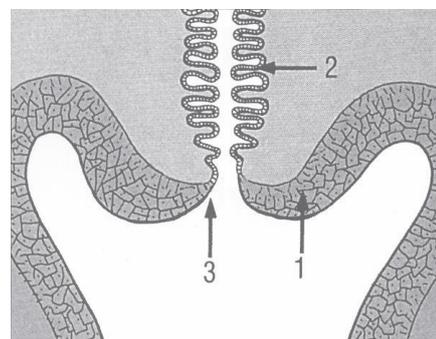


Figura 1: ⁽²⁷⁾

En la toma de la citología cervical, se consideran especímenes idóneos los que cumplen los siguientes criterios: material dispuesto en monocapa en más del 60% de la superficie, con no más del 25% de sangre y que contengan células endocervicales y/o de metaplasia ^(9,10). Uno de los criterios para el control de calidad de las muestras de citología cervical es la presencia de células endocervicales y/o de metaplasia escamosa. ^(9,10) Existe relación entre la calidad de las muestras de citología cervical especialmente con la presencia de células endocervicales, con el hallazgo de anomalías citológicas. ⁽¹¹⁾

1.2.1 Toma de la muestra ⁽¹³⁾

1. Rotulación de la lámina.
2. Visualización del cuello uterino
 - a. La zona de transformación (unión del ectocérvix y endocérvix o unión escamo columnar) es donde más frecuentemente se origina el cáncer de cuello uterino por lo cual debe ser el sitio de toma de la muestra. La zona de transformación puede ser fácilmente visualizada o encontrarse muy alta y no visualizarse, esto varía no solo de persona a persona sino que incluso en la misma persona a través del tiempo por cambios hormonales que incluyen embarazo, menopausia.
 - b. Debe tomarse primero la muestra del ectocérvix, ya que con frecuencia la toma de la muestra endocervical provoca sangrado que contamina la muestra ectocervical, que dificulta el diagnóstico. Tomar primero la muestra del ectocérvix evita el factor de desecación de la superficie del cérvix. Para obtener la muestra del ectocérvix introducir la espátula de Ayre modificada por el extremo bifurcado, colocarla en el orificio y girar 360° a la derecha haciendo una ligera presión. Se reintroduce la espátula por el extremo terminado en punta al canal endocervical, deslizando y girando a la izquierda 360° con una ligera presión.

- c. El cepillo endocervical sólo debe usarse en los casos donde la zona de transformación no es visible, como en el caso de las pacientes posmenopáusicas o en mujeres previamente tratadas por conización u otro tipo de tratamiento. No debe usarse en mujeres embarazadas. Para obtener la muestra se introduce el cepillo en el canal endocervical y se da un giro de 90°, sobre rotación, puede causar distorsión en las células, además de sangrado, lo que dificulta la interpretación del extendido. Se aconseja, y está probado, el uso de dos dispositivos uno para ectocérvix (espátula) y otro para endocérvix (cepillo endocervical) y realizar las dos tomas en forma separada. ^(16,17)
3. Recolección de la muestra
 - a. Espátula de Ayre modificada; o
 - b. Cepillo endocervical; o
 - c. Espátula de Ayre modificada combinada con cepillo endocervical; o
 - d. Brocha citológica
4. Extendido de la muestra
 - a. La muestra obtenida del cuello uterino debe extenderse en la laminilla, no frotarla, debe fijarse inmediatamente con espray fijador para citología, evitar el secado al aire que provoca distorsión celular y altera la evaluación de las células.
 - b. Citología de base líquida
 - i. Es una nueva técnica para el procesamiento de las muestras de citología en la cual la muestra se toma como en la citología convencional pero se utiliza un dispositivo de toma al que se puede desprender el cepillo o una combinación de espátula plástica y cepillo endocervical, pero a diferencia de la citología convencional en la que se realiza el extendido inmediatamente en el portaobjetos, en este método el extremo del cepillo desprendido se introduce en una solución fijadora en donde se conservan y dispersan las células, en el laboratorio la muestra es recolectada y concentrada selectivamente a través de filtros y luego transferidas al portaobjetos para su tinción y posterior interpretación. ⁽¹⁵⁾
5. Envío a laboratorios de citología
6. Evaluación e interpretación de las muestras ^(1,13)
 - a. La Tinción de Papanicolaou es un método de tinción policrómico con el que se busca obtener contraste entre el núcleo y el citoplasma de las células; consiste en introducir las laminillas, de una manera secuencial y por tiempo predeterminado, en diferentes soluciones que incluyen: agua, alcohol etílico a diferentes concentraciones, colorantes, acetona y xilol con el propósito hidratar las células y prepararlas para la tinción, colorear los componentes celulares y facilitar la observación al microscopio.
7. Informe de Resultados: ⁽¹³⁾
 - a. Una citología cervical debe brindar información sobre tres componentes básicos:
 - i. Calidad de la muestra
 - ii. Categorización de los resultados
 - iii. Interpretación y diagnóstico descriptivo de los hallazgos.

Hay varios factores que influyen en la obtención de falsos negativos que en general incluyen errores en la toma y procesamiento de la muestra o errores en la búsqueda e identificación de las células malignas y en su interpretación. Cerca de dos tercios de los falsos negativos resultan de error en la toma de la muestra y el tercio restante por error en la detección. ⁽¹³⁾

1.3 Descripción de la Tecnología

1.3.1 Dispositivos utilizados en México:

- A) Espátula de Ayre modificada o de punta extendida
- B) Cepillo endocervical
- C) Brocha endocervical



Figura 2: ⁽²⁶⁾

Espátula de Ayre modificada o de punta extendida: ⁽¹⁴⁾

Fue diseñada por el Dr. J. Ernest Ayre, su forma recuerda al extremo superior del Fémur, de modo que la prominencia y el ángulo que tiene embonan en el orificio endocervical y el ectocérvix para así obtener material de la zona de transformación. La manipulación del dispositivo es girándolo también y no se deben dar más de dos giros completos, para evitar el sangrado. Este dispositivo es útil cuando la zona de transformación está situada en la vecindad externa del orificio cervical y dichas curvaturas, la del dispositivo y la del cérvix coinciden. Desde luego el cérvix, en la mayor parte de las pacientes, tiene cierta elasticidad y se acopla al dispositivo. Debe tenerse la precaución de que el tamaño del orificio sea adecuado y que el dispositivo realmente penetre a través de él. Se debe saber dónde está la zona de transformación y evaluar si éste es el dispositivo adecuado para obtener material de esa zona.

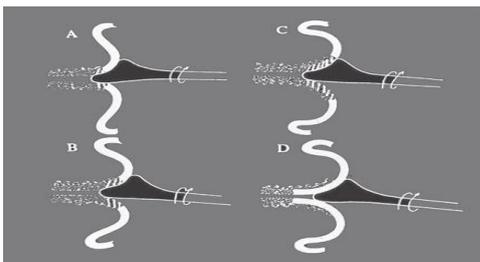


Figura 3:

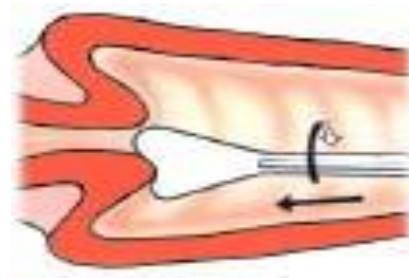


Figura 4: ⁽³⁰⁾

Cepillo endocervical (Cytobrush): ⁽¹⁴⁾

El cepillo endocervical sólo debe usarse en los casos donde la zona de transformación no es visible, como en el caso de las pacientes posmenopáusicas o en mujeres previamente tratadas por conización u otro tipo de tratamiento. No debe usarse en mujeres embarazadas. Es recto y cilíndrico, deben introducirse al menos tres cuartas partes en el canal endocervical y girarse, 90° el girarlo más puede provocar un sangrado y diluir la muestra. Es eficiente cuando la zona de transformación está alrededor de un orificio redondo pequeño como el de una nulípara, o bien en donde no se ve la zona de transformación que está situada hacia el canal endocervical, como sería el caso de un cérvix con atrofia. No es adecuado cuando existe un ectropión (eversión) extenso ya que la zona de transformación se ha desplazado hacia fuera del orificio y aunque material va a ser reportado como adecuado, ya que siempre va a contener células endocervicales, no será así porque no contiene células metaplásicas pues la zona de transformación no fue tocada por el dispositivo y pueden existir zonas de displasia en la periferia que no serán depositadas en la laminilla.

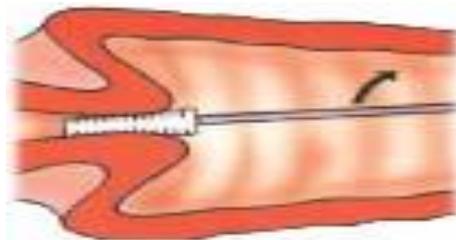


Figura 5: ⁽²⁹⁾

Brocha Citológica: ⁽¹⁴⁾

La brocha citológica consta de cerdas flexibles de hule y tiene la forma de un techo de dos aguas con las cerdas más largas en el centro, que son las que entran al orificio cervical, y las más cortas en la periferia, que se quedan en el exterior. El dispositivo se manipula introduciendo por el orificio las cerdas más largas y girándolo 360° entre tres y cuatro veces, el giro se suspende si hay sangrado. Al girar van “barriendo” todo el sitio de contacto que generalmente es amplio; el material se deposita en la laminilla en forma longitudinal, se tiene en la parte central el material endocervical, en la intermedia hacia ambos extremos el material de la zona de transformación y en la periferia el ectocérnix. Este sería aparentemente el dispositivo ideal; sin embargo, en orificios pequeños las cerdas no entran en el canal, en cuellos con ectropión amplio y en orificios muy alargados no se obtiene material de la zona de transformación. La brocha citológica es la mejor opción para mujeres embarazadas o cuello uterino que sangra fácilmente.

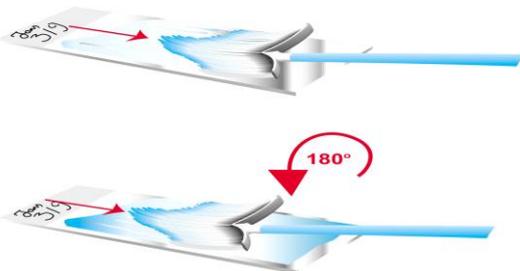


Figura 6: ⁽²⁶⁾

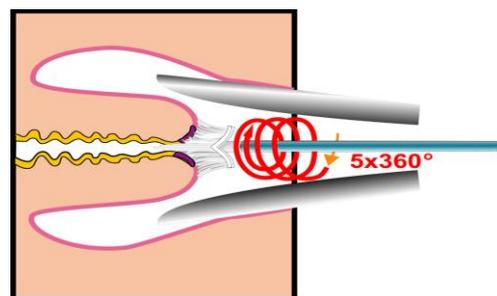


Figura 7: ⁽²⁾

1.3.2 Características de los dispositivos: ⁽¹⁵⁾

Dispositivo	Tipo	Ventajas	Desventajas
Ayre	Espátula de madera	Económica, fácil de usar, a traumática baja incidencia de contaminación sanguínea.	Cabeza ancha no entra en el canal, hay células atrapadas en la madera
Ayre modificada o de punta extendida	Espátula de madera	Económica, fácil de usar, a traumática, cabeza estrecha, toma muestras del endo y ectocérvix	Células atrapadas en la madera
Cepillo endocervical	Cepillo fibra de nylon perpendicular	Penetra en el canal, no atrapa células las fibras maleables permiten la inserción en el canal, el nylon impide que las células se peguen, las fibras rígidas pueden penetrar en la glándula	Las fibras rígidas pueden ser traumáticas y causar dolor; el alambre metálico, en teoría, puede perforar el saco vitelino.
Brocha Citológica	Pincel o brocha de fibra plástica paralela al mango y situadas en su punta. Las fibras centrales son más largas para facilitar la toma endocervical.	Simultáneamente toma muestra de ecto y endocérvix	Costo elevado

2 Metodología

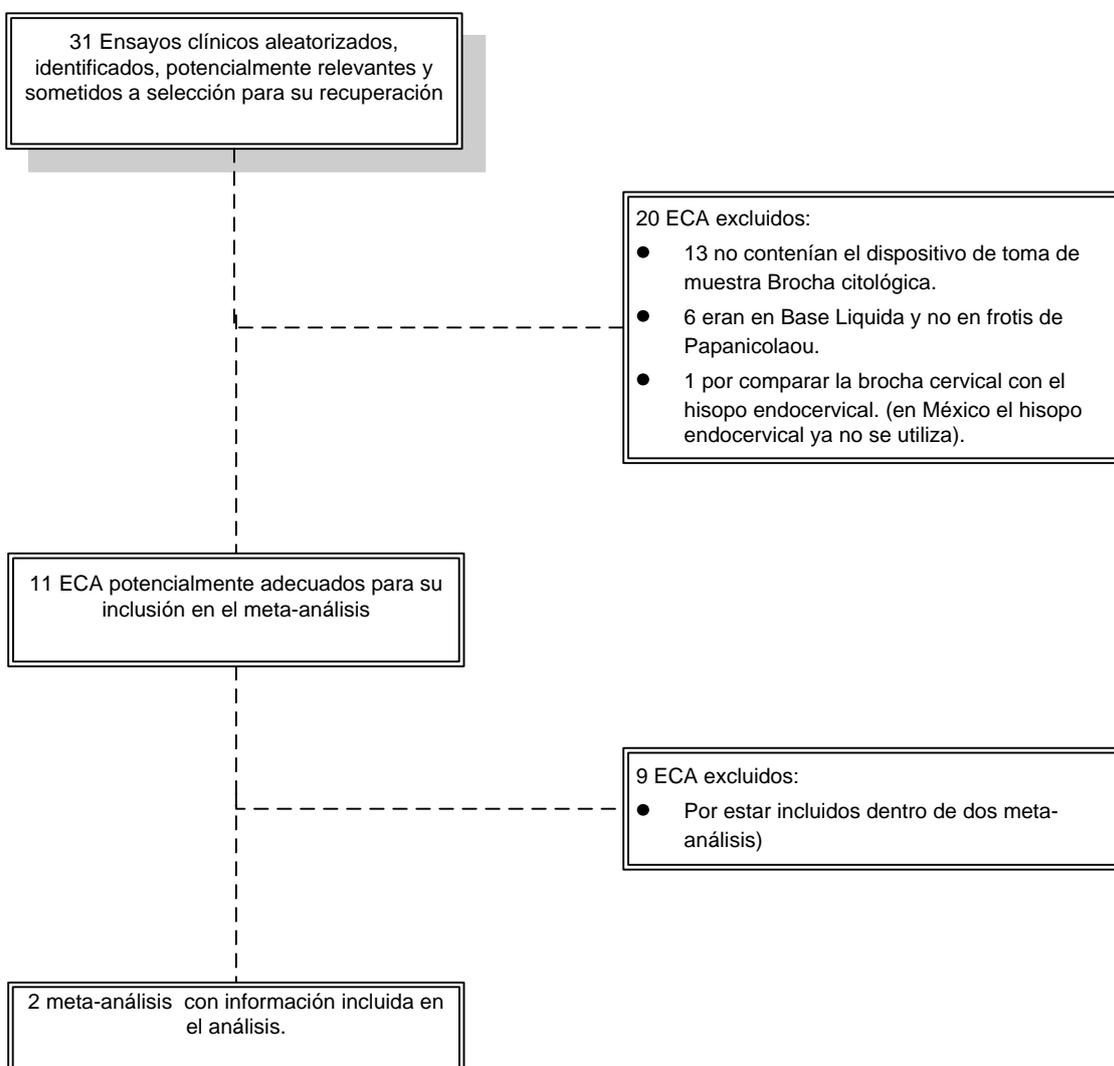
2.1 Objetivos:

Evaluar la efectividad de los dispositivos de toma de muestra empleados en México, en cuanto a su capacidad para producir muestras adecuadas para frotis de Papanicolaou.

2.2 Estrategia de búsqueda:

Se realizaron revisiones sistemáticas, búsqueda de evidencia en bases de datos: Medline, EMBASE, revistas científicas, The Cochrane Library, HTA. Agencias de evaluación, Guías de práctica clínica, ECA y meta-análisis.

3 Resultados



Se encontró que la citología convencional tiene una sensibilidad de entre el 50-60% y una especificidad del 98%. La toma de la muestra es un componente importante de un programa de detección oportuna de cáncer cervico-uterino y tiene como resultado un porcentaje importante de falsos negativos. ⁽¹⁶⁾

3.1 Presencia de células endocervicales: ⁽¹⁵⁾

Dispositivos	No. Estudios	No. Participantes	Resultados del Meta-análisis
Brocha citológica vs. espátula	3	11,582	La brocha citológica es 1.57% más efectiva para la recolección de células endocervicales. Razón de momios: 1.57 (IC 95%) [1.42; 1.73]
Espátula + cepillo endocervical vs. Brocha citológica	6	18,962	Espátula + cepillo endocervical es 2.29% más efectiva para la recolección de células endocervicales. Razón de momios: 2.29 (IC 95%) [2.05; 2.55]

Método estadístico: Odds ratio de Peto IC 95%

3.2 Frotis adecuados: ⁽¹⁵⁾

Resultados	No. Estudios	No. Participantes	Resultados del Meta-análisis
Brocha citológica vs. Espátula	4	27,297	La brocha citológica es 1.08% más efectiva en la tasa de frotis adecuados. Razón de momios: 1.08 (IC 95%) [0.97; 1.21]
Espátula + cepillo endocervical vs. Brocha citológica	4	11,802	Espátula + cepillo endocervical es 1.58% más efectiva en la tasa de frotis adecuados. Razón de momios: 1.58 (IC 95%) [1.28; 1.95]

Método estadístico: Odds ratio de Peto IC 95%

3.3 Detección de todos los grados de discariosis: ⁽¹⁵⁾

Dispositivos	No. Estudios	No. Participantes	Resultados del Meta-análisis
Brocha citológica vs. Espátula	5	34,656	La brocha citológica es 1.13% más efectiva para la detección de todos los grados de discariosis. Razón de momios: 1.13 (IC 95%) [1.05; 1.20]

Método estadístico: Odds ratio de Peto IC 95%

El análisis demostró que si la brocha citológica se utiliza primero, aumenta la capacidad de la espátula de Ayre para recoger células de la zona de transformación.

También se encontró que las espátulas de punta extendida, de diferentes diseños, son mejores para obtener células endocervicales que la espátula de Ayre. La combinación del cepillo endocervical con una espátula de punta extendida es la mejor. ⁽¹⁵⁾

Se desaconseja el uso de la espátula de Ayre. Es probable que la citología de base líquida mejore la sensibilidad de la prueba pero existen dudas sobre su costo-efectividad. ⁽¹⁶⁾

La capacidad de la brocha citológica para recoger células endocervicales no difiere con el uso previo de la espátula de Ayre. ⁽¹⁵⁾

Los tipos de dispositivos más efectivos son las espátulas de punta extendida y los cepillos endocervicales. El uso combinado de ambos aparece el método más eficaz. Las espátulas de tipo Ayre son las menos efectivas. ⁽¹⁶⁾

4 Conclusión

La evidencia indica que la espátula de Ayre de punta extendida combinada con el cepillo endocervical es la opción más efectiva en cuanto a recolección de células endocervicales y resultado de frotis adecuados.

5 Recomendaciones

Este Centro recomienda, el uso de la espátula de Ayre de punta extendida combinada con el cepillo endocervical, o utilizar la brocha citológica combinada con el cepillo endocervical.

6 Referencias

1. González Losa M, Amaro Camacho A, Domínguez Reyes M, Castro Sansores C. **Calidad de la toma de muestra de citología cervical de la Unidad Médica de Medicina Familiar No. 57 del Instituto Mexicano del Seguro Social.** Rev Biomed 2006; 17:102-106.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P. **Estimating the World cancer burden: Globocan 2000.** Int J Cancer 2001; 94: 153-6.
3. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. **Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America.** Salud Pub de México 2003; 45; s306-14.
4. Escandon Romero C, Benitez Martinez MG, Navarrete Espinoza J, Vazquez Martinez JL, Martinez Montañez OG, Escobedo de la Peña J. **Epidemiology of cervical cancer at the Mexican Institute of Social Security.** Salud Pública Mex 1992; 34:607-14.
5. Secretaria de Salud. **Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2003.** Salud Pública Mex 2005; 47:171:87.
6. Lazcano Ponce EC, Moss S, Alonso de Ruiz A, Salmerón Castro J, Hernández Avila M. **Cervical cancer screening in developing countries: Why is it ineffective? The case of México.** Arch Med Res 1999;30:240-50.
7. Lazcano Ponce E, Rascón Pacheco R, Lozano Ascencio R, Velasco Mondragón HE. **Mortality from carcinoma of the uterine cervix in México: Impact of screening 1980-1990.** Act Cytol 1996; 40: 506-12.
8. Palacio Mejía LS, Rangel Gómez G, Hernández Avila M, Lazcano Ponce E. **Cervical cancer, a disease of poverty: Mortality differences between urban and rural areas in México.** Salud Pública Mex 2003; 45;s315-25.
9. Lazcano E, Alonso P, López L, Hernández A M. **Quality control study on negative gynaecological cytology in México.** Diag Cytophatol 1994; 10:10-14.
10. Lazcano Ponce EC, Alonso de Ruiz P, Martínez-Arias C, Murguía Riechers L. **Concordancia diagnóstica en citología ginecológica.** Rev Invest Clin 1997; 49:111-6.
11. Mintzer M, Curtis P, Resnic JC, Morrell D. **The effect of quality Papanicolaou smears on the detection of cytologic abnormalities.** Cancer 1999; 87:113-7.
12. Salinas Martínez AM, Villareal Ríos E, Garza Elizondo ME, Fraire Gloria JM, López Franco JJ, Barboza Quintana O. **Calidad del programa de detección oportuna de cáncer cervicouterino en el estado de Nuevo León.** Salud Pública Mex 1997;39:188-94.
13. Varela Mtz S. **Citología Cervical.** Rev. Med. Honduras 2005, 73;131-136.
14. Curiel-Valdés J. **“Citología vaginal: la importancia de la zona de transformación y como obtener una muestra adecuada”** Gac Méd Méx Vol. 138 No. 3, 2002.
15. Martin- Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R; **“Dispositivos de recolección de muestras citológicas cervicales”** Revision Cochrane, La Biblioteca Cochrane Plus, 2007, Num. 4. Oxford.
16. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t); **“Cribado de cáncer de cérvix. Métodos convencionales y nuevos métodos. Revisión de la evidencia para su posible implantación en Galicia”** Santiago de Compostela, septiembre del 2002.
17. Ghasemi A, Davati A, Peyvandi S; **“Comparison of pap smears from cotton swab-spatula and cervex brush methods”** Iranian Journal of pathology (2006) 1 (3), 109-112.
18. Aburto I, Sandoval J, De la Rosa M, Guardado ME. **Improving cervical cancer prevention in a developing country.** International Journal of Quality in Health Care 2006; Vol. 18 issue 3.

19. McGoogan E. **Liquid-based cytology: the new screening test for cervical cancer control.** Journal of Family Planning and Reproductive Health Care 2004; Vol 30: 123-125.
20. Martin-Hisch P, Lillford R, Jarvis G, et al. **Efficacy of cervical-smear Collection devices: a systematic review and meta-analysis.** Lancet 1999;354:1763-70.
21. McCord ML, Stovall TG, Meric JL , et al. **Cervical cytology: a randomized comparison of four sampling methods.** Am J Obstet Gynecol 1992;166:1772-9. 10. Sawaya GF, Grimes DA: New technologies in cervical cytology screening: A word of caution. Obstet Gynecol 1999;94:307-10.
22. Buntinx F, Brouwers M, **“Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies “** BMJ 1996;313:1285-1290
23. Editorial, **“Cervical sampling devices”** BMJ 1996;313:1275-1276.
24. Schooff M, Lawlor A, **What Is the Best Collection Device for Screening Cervical Smears?;** American Family Physician; April 1, 2004.
25. Szarewski A, Cuzick J, Singer A. **“Cervical smears following laser treatment. Comparison of Cervex brush versus Cytobrush-Ayre spatula sampling.”** Acta Cytol. 1991 Jan-Feb;35(1):76-8.
26. Arbyn M, Herbert A, Schenck U, Nieminen P, et al. **“European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for collecting samples for conventional and liquid-based cytology”** Cytopathology 2007, 18, 133–139.
27. NHS Cancer Screening Programmes 2006, **“Taking samples for cervicalexamination”** NHSCSP Publication No 23 April 2
28. Day S, Shaughnessy D, Connor J, and Freund G; **“Additional Collection devices used in conjunction with the SurePath Liquid-Based Pap Test from device do not enhance diagnostic utility”** BMC Women’s Health 2004, 4:6.
29. MoonDragon's Obygn Information. Accesado el 6 de Mayo 2008. Acceso en: <http://www.moondragon.org/obgyn/procedures/papsmear.html>
30. Montano K, Alonso de Ruiz P; **“Citología Cervical”**, Gamo Vol. 5 Núm. 4 Jul-Ago 2006.
31. INEGI. Estadística de mortalidad, por sexo, 2006. Accesado el 27 de Mayo 2008. Acceso en: www.inegi.gob.mx
32. Robbins, Cotran, **“Patología estructural y funcional”** Elsevier España 2005.