



Revista Médica Herediana
ISSN: 1018-130X
ISSN: 1729-214X
famed.revista.medica@oficinas-upch.pe
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Perú

Relación entre ausencia de células endocervicales y citología Papanicolaou negativa en portadoras de lesiones escamosas premalignas de cuello uterino

 Centeno-Díaz, Roger

Relación entre ausencia de células endocervicales y citología Papanicolaou negativa en portadoras de lesiones escamosas premalignas de cuello uterino

Revista Médica Herediana, vol. 34, núm. 3, pp. 143-148, 2023

Universidad Peruana Cayetano Heredia

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=338075949009>

DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v34i3.4924>




Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Investigación original

Relación entre ausencia de células endocervicales y citología Papanicolaou negativa en portadoras de lesiones escamosas premalignas de cuello uterino

Relationship between absence of endocervical cells and negative Pap smears in patients with squamous premalignant cervix lesions

Roger Centeno-Díaz^{a*}
Hospital General de Huacho, Perú
Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión,
Perú
rcentenod@unjfsc.edu.pe
 <https://orcid.org/0000-0001-9243-9640>

DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v34i3.4924>

Recepción: 18 Octubre 2021
Aprobación: 05 Febrero 2023



Acceso abierto diamante

Resumen

Objetivo: Determinar la relación entre la ausencia de células endocervicales y resultados citológicos Papanicolaou falsos negativos. **Material y métodos:** Estudio observacional, de enfoque cuantitativo, transversal, relacional y retrospectivo realizado en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Huacho. Se realizó la búsqueda de resultados de biopsias de cuello uterino positivos para lesiones intraepiteliales escamosas y sus respectivos resultados citológicos Papanicolaou previos durante los años 2016 al 2018. Se seleccionó los resultados negativos con ausencia de células endocervicales. **Resultados:** De los 158 resultados citológicos, 23 mostraron ausencia de células endocervicales y de éstos, sólo dos (8,7%) fueron reportados como negativos. En total 11 (7%) citologías fueron negativas. **Conclusiones:** No se encontró relación entre la ausencia de células endocervicales y resultados citológicos falsos negativos; por tanto, no influyó de manera significativa en la detección de lesiones escamosas premalignas de cuello uterino.

Palabras clave: Prueba de Papanicolaou, citología, diagnóstico, cuello del útero.

Abstract

Objective: To determine the relationship between absence of endocervical cells and false negative Pap smears in patients with squamous premalignant cervix lesions. **Methods:** A cross sectional study was carried out at Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Huacho. A search for positive cervix biopsies for squamous intraepithelial lesions and their Pap smears from 2016 to 2018 was done. Negative Pap smears with absence of endocervical cells were investigated. **Results:** 23 out of 158 cytology results showed absence of endocervical cells, only two (8.7%) were reported negative. Eleven cytologies were negative (7%). **Conclusions:** No relationship was found between absence of endocervical cells and false negative results at Pap smears. Therefore, no influence in the detection of squamous pre-malignant cells was found.

Keywords: Papanicolaou Test, cytology, diagnosis, cervix uteri.

Notas de autor

^a Docente y Médico especialista en Patología y Laboratorio clínico

Correspondencia: Roger Centeno. Teléfono: 51996658659. Correo electrónico: rcentenod@unjfsc.edu.pe ; aldomedic78@gmail.com

Declaración de intereses

* El autor señala que no posee conflictos de interés de orden económico, institucional o personal

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) el año 2020 mundialmente ocupó el cuarto lugar de incidencia y el tercero en mortalidad de todos los cánceres que afectan al sexo femenino (1). En nuestro país ocupó el segundo lugar en incidencia y mortalidad presentando 4 270 nuevos casos y provocando la muerte de 2 288 mujeres. (1)

La citología convencional Papanicolaou (Pap) constituye una de las estrategias de prevención secundaria utilizadas con eficacia (2,3). Sin embargo, no es perfecta presentando resultados falsos negativos y positivos, pero ha disminuido la incidencia de CCU porque permite reconocer las lesiones intraepiteliales (LIE) que la preceden (4). Por otro lado, la biopsia de cuello uterino sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico. (5)

Se piensa equivocadamente que un resultado Pap negativo indica que una mujer está sana. Uno de los métodos usados a fin de evitar errores en el laboratorio de citología es la correlación cito-histológica; por medio de ésta, Mitchell y Kristensen en 1991, citado por Tatti (6), concluyeron que 20% a 50% de extendidos obtenidos de portadoras de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) fueron informados como citología Pap negativa. (6)

La presencia del componente endocervical se considera esencial para determinar la idoneidad de la prueba de Pap y su ausencia en un frotis negativo sugiere que debe repetirse la misma (7); sin embargo, “es más probable que esté ausente en adolescentes y mujeres mayores de 30 años, en particular las mujeres posmenopáusicas”.(8)

Según el Sistema Bethesda (TBS) del 2001 modificado en TBS 2014, la presencia de células endocervicales no es necesaria considerarse para calificarla como muestra satisfactoria; sin embargo, se informa su presencia o ausencia como parte de la calidad, excepto en casos de histerectomía total y representa al componente de la zona de transformación. (9)

Las lesiones precursoras neoplásicas se desarrollan “generalmente en la zona de transformación de la unión escamocolumnar del cuello uterino, después que ha ocurrido infección por virus del papiloma humano, en presencia de cofactores genéticos y ambientales” (10). La ausencia de células endocervicales o metaplásicas en una citología indica que dicha zona no fue muestreada generando posibles falsos diagnósticos. (11)

“La citología de Pap informada sin componente endocervical constituye una categoría de riesgo, ya que el seguimiento en un período de hasta tres años se detectaron lesiones cervicales de alto grado en controles citológicos posteriores”. (12)

La correlación de los resultados de citología de Pap con los resultados de la biopsia forma parte importante del programa de garantía de calidad del laboratorio de citopatología. (13)

El estudio se justifica porque está inmerso dentro del aseguramiento de la calidad del laboratorio de citología, a fin de mejorar la capacidad diagnóstica de esta prueba y emitir resultados más confiables en beneficio de nuestras pacientes.

El objetivo del estudio fue determinar si la ausencia de células endocervicales está relacionada con la emisión de resultados citológicos de Pap falsos negativos en pacientes portadoras de LIE de cuello uterino cuyo diagnóstico fue confirmado por biopsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de enfoque cuantitativo, de corte transversal, observacional y retrospectivo. Se llevó a cabo en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de Huacho, siendo la población de estudio las pacientes portadoras de lesiones premalignas intraepiteliales escamosas de cuello uterino diagnosticadas por histología (biopsias).

Los resultados histológicos positivos para LIE se obtuvieron del registro de los archivos físicos del servicio, y posteriormente sus correspondientes resultados citológicos de Pap previos por medio del Sistema de Gestión Hospitalaria (SIGHOS).

Estos resultados previamente pasaron los siguientes criterios de elegibilidad:

- Resultados citológicos e histológicos emitidos del 2016 al 2018.
- Resultados histológicos positivos para LIE que contaban con su respectiva citología.
- Resultados histológicos positivos para LIE correspondientes a muestras de biopsias de cuello uterino por sacabocado, cono y legrado endocervical.
- Resultados citológicos previos a los histológicos o sincrónicos.
- Resultados cito-histológicos negativos para adenocarcinoma y otras alteraciones de células glandulares.
- Resultados cito-histológicos negativos para carcinoma microinvasivo e invasor.
- Resultados cito-histológicos reportados como insatisfactorio o inadecuado para diagnóstico serán excluidos.
- Resultados histológicos procedentes de muestras de histerectomía serán excluidos

La técnica para el recojo de la información fue la observación directa y el instrumento diseñado lo constituyó una ficha de recolección en donde se consignaron datos de los resultados citológicos e histológicos como diagnóstico, edad de las pacientes al momento del diagnóstico, tipo de biopsia y la presencia o ausencia de células endocervicales.

Los resultados citológicos para células escamosas cervicales fueron definidos de acuerdo con el Sistema Bethesda (9,14), y las categorías diagnósticas histológicas definidas según Richard y Barron, citado por Cuba (15), quienes en el año 1969 los dividieron en neoplasia intraepitelial cervical (NIC) graduándolos en función a su severidad del I al III (displasia leve, moderada y severa) (15,16,17). Las categorías diagnósticas cito-histológicas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1.

Categorías diagnósticas en los resultados Cito-histológicos

| Citología Pap (Sistema Bethesda) | Histología – Biopsias (Richard y Barron) |
|----------------------------------|--|
| LIEBG | NIC 1 |
| LIEAG | NIC2/NIC3 |
| ASC-US | |
| ASC-H | |
| NLIM | |

Nota: LIEBG: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIEAG: lesión intraepitelial escamosa de alto grado; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; ASC-H: células escamosas atípicas, no se descarta lesión de alto grado; NLIM: negativo para lesión intraepitelial o malignidad.

Se seleccionó los resultados citológicos de Pap negativo o NILM de pacientes portadoras de biopsias positivas para LIE que constituyeron los resultados falsos negativos, y de ellos se seleccionó aquellos que mostraron ausencia de células endocervicales.

Las variables de estudio fueron los resultados citológicos de Pap negativos y la ausencia de células endocervicales. Para el análisis estadístico se usó el programa IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 29.0.1.0, licencia personal.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

RESULTADOS

En la tabla 2 se muestra los resultados cito-histológicos, los cuales correspondieron a los años 2016 al 2018 y pertenecieron a 158 pacientes comprendidas entre las edades de 18 a 78 años, siendo el grupo etario con más población el comprendido entre los 31 y 40 años. El 85,4% presentó células endocervicales.

Tabla 2.

Características de las muestras histológicas y citológicas. Hospital General de Huacho Perú, Años 2016-2018 (n=158)

| CARACTERÍSTICAS | n | % |
|---|-----|--------|
| Edad (años) | | |
| 18 a 20 | 3 | 1,90 |
| 21 a 30 | 42 | 26,58 |
| 31 a 40 | 52 | 32,91 |
| 41 a 50 | 36 | 22,78 |
| 51 a 60 | 20 | 12,66 |
| 61 a 70 | 4 | 2,53 |
| 71 a 78 | 1 | 0,63 |
| HISTOLOGÍA (Tipo de Biopsia) | | |
| Sacabocado | 102 | 64,60% |
| Conización | 55 | 34,80% |
| Legrado | 1 | 0,60% |
| CITOLOGÍA (Células endocervicales) | | |
| Presentes | 135 | 85,40% |
| Ausentes | 23 | 14,60% |

En la tabla 3 se muestra la presencia o ausencia de células endocervicales con sus respectivos diagnósticos citológicos informados de acuerdo con el Sistema Bethesda, observándose que en 21 de 23 resultados Pap con ausencia de células endocervicales se logra establecer una categoría diagnóstica citológica positiva, siendo la mayoría de ellos reportados como LIEAG en 9 resultados. Así mismo, en 126 de 135 resultados Pap con células endocervicales se logra establecer una categoría diagnóstica citológica positiva, siendo la mayor parte de ellos reportados como LIEAG en 71 resultados.

Tabla 3.

Presencia o ausencia de células endocervicales según diagnóstico citológico informado de acuerdo con el Sistema Bethesda. Hospital General de Huacho Perú, Años 2016-2018

| | DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO | | | | | Total |
|-------------------------------|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| | NLIM | LIEBG | LIEAG | ASC-H | ASC-US | |
| CÉLULAS ENDOCERVICALES | 2 | 3 | 9 | 5 | 4 | 23 |
| Ausencia | 2 (18,2%) | 3 (15,0%) | 9 (11,3%) | 5 (15,2%) | 4 (28,6%) | 23 (14,6%) |
| Presencia | 9 (81,8%) | 17 (85,0%) | 71 (88,8%) | 28 (84,8%) | 10 (71,4%) | 135 (85,4%) |
| TOTAL | 11 | 20 | 80 | 33 | 14 | 158 |

En la tabla 4 se muestra la presencia o ausencia de células endocervicales con sus respectivos diagnósticos citológicos positivo o negativo, observándose en 23 resultados citológicos Pap ausencia de células endocervicales, siendo 21 de ellos reportados como positivo y solo 2 negativo. En cuanto a los resultados citológicos Pap falsos negativos se obtuvieron 11/158 (7%) reportados como negativo, observándose en 9 de ellos la presencia de células endocervicales y en solo 2 su ausencia.

Tabla 4.

Presencia o ausencia de células endocervicales vs diagnóstico citológico positivo o negativo. Hospital General de Huacho Perú, Años 2016-2018

| | DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO | | |
|----------------------------------|------------------------|-----------|-------|
| | Positivo | Negativo | Total |
| | n (%) | n (%) | |
| CÉLULAS ENDOCERVICALES | | | |
| Sí | 126 (85,7%) | 9 (81,8%) | 135 |
| No | 21 (14,3%) | 2 (18,2%) | 23 |
| Total | 147 | 11 | 158 |
| p=0,6630 Prueba exacta de Fisher | | | |

DISCUSIÓN

El estudio se realizó para determinar si la ausencia de células endocervicales tuvo relación con la emisión de resultados citológicos de Pap negativos en pacientes con resultados de biopsias positivas para NIC; y por ende si ésta afectó de manera significativa la capacidad diagnóstica de la citología.

Se obtuvo un total de 158 pacientes portadoras de biopsias positivas para NIC que contaron con sus correspondientes resultados citológicos de Pap. En 23 resultados citológicos hubo ausencia de células endocervicales, siendo solo 2 de ellos reportados como negativo o NLIM (falsos negativos) y 21 positivos; es decir la ausencia de células endocervicales no influyó en la emisión de resultados citológicos de Pap falsos negativos ni afectó la capacidad de detección de los positivos. El total de resultados citológicos falsos negativos encontrados en el presente estudio fue de 11 (7%). No se encontró relación significativa entre las variables células endocervicales y resultados citológicos de Pap ($p=0,724$).

Ramadevi et al. (18), en una población de 50 mujeres con resultados de citología Pap y biopsias observaron falsos negativos en 6 (12%) citologías, mayor al obtenido en este trabajo. Warpe et al. (19), en una población de 350 pacientes a quienes se les practicó prueba de Pap y biopsia, se obtuvo 245 resultados citológicos negativos, de los cuales se obtuvieron falsos negativos en el 3,5%; tasa menor al observado en este estudio.

Alwahaibi et al. (20), cuyo estudio fue retrospectivo e incluyó una gran población de 6 000 extendidos Pap, de los cuales solo en 152 pudo relacionarse con la histopatología se obtuvo en 7 (4,6%) resultados falsos negativos, porcentaje menor al de este trabajo. Rathod y Singla (21), de un total de 250 diagnósticos cito-histológicos obtuvo 117 diagnósticos histológicos positivos, de los cuales 12 (10,3%) fueron negativos; Clark (22), en su estudio con una población total de 283 resultados cito-histológicos obtuvo 134 diagnósticos histológicos positivos, de los cuales 21 (15,7%) fueron negativos; es decir, en ambos fue mayor al obtenido en este trabajo. Como se puede observar, los estudios anteriormente mencionados presentan porcentajes variables de citologías de Pap falsos negativos entre 3,5% a 15,7%.

Es conocido que en la mayoría de los casos el proceso neoplásico involucra la zona de metaplasia escamosa ubicada en la zona de transformación en su lado endocervical (23); por tanto, se esperaba que los extendidos citológicos que no incluyan células endocervicales mayormente den resultados falsos negativos,

lo cual no sucedió en el presente trabajo, reforzando lo expuesto por Spires y Szarewski, citados por Tatti (6), que “la relación entre la presencia o no de células endocervicales o metaplásicas y la prevalencia de detección de LIE es controvertida”.

Por otro lado, Mitchell y Medley (24) concluyeron que significativamente es más probable que los extendidos de Pap falsos negativos incluyan células endocervicales que los extendidos verdaderos negativos (OR 1,90; IC 95%: 1,21-3,01), lo cual coincide con lo encontrado en el presente trabajo.

Yamamoto et al. (25), observaron que “la identificación de LIE en extendidos de Pap con células endocervicales es 10 veces más frecuente que en los extendidos sin componente endocervical”. En nuestros resultados la presencia o ausencia de células endocervicales no afectó de manera significativa el diagnóstico positivo de LIE, ya que porcentualmente no se tiene grandes diferencias entre los resultados relativos de diagnósticos positivos entre los extendidos con presencia y ausencia de células endocervicales. Sin embargo; hay que tener en cuenta que la población de nuestro estudio es menor en comparación a la data de 20 años de la investigación referida.

En cuanto a las limitaciones del estudio, el factor más importante es el tamaño de la población, ya que como se mencionó en varias de las investigaciones referidas fue mayor a la nuestra. Por otro lado, se requieren más estudios a fin de investigar qué factor o factores específicos pudieron influir en la emisión de resultados citológicos falsos negativos.

Como conclusiones, se tiene que la citología Pap negativa (falsos negativos) en pacientes portadoras de lesiones escamosas de cuello uterino diagnosticadas por biopsia se encontró con una frecuencia similar a otros estudios. Así mismo, la ausencia de células endocervicales no se relacionó con la emisión de resultados citológicos Pap falsos negativos; por tanto, no influyó de manera significativa en la prevalencia de detección citológica de lesiones escamosas premalignas de cuello uterino en especial de la categoría LIEAG. Finalmente, es necesario el seguimiento de estos resultados de Pap falsos negativos con ausencia de células endocervicales por el riesgo de aparición de lesiones de alto grado en controles posteriores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May; 71(3):209-249. Doi: 10.3322/caac.21660
2. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low- and middle-income countries. *Ann Glob Health.* 2014 Sep-Oct; 80(5):412-7. doi: 10.1016/j.aogh.2014.09.014.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer Res.* 2015; 136(5):359-386. Doi:10.1002/ijc.29210
4. Carreras R, Xercavins J, Checa MA. Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cuello de Útero. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2007.
5. Solano A, Solano A, Gamboa C. Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix. *Rev méd sinerg.* 2020; 5(3): e395. (Citado el 18 de octubre del 2021). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/395>
6. Tatti S. Colposcopia y Patologías del tracto genital inferior: en la era de la vacunación. 1.ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.
7. Ashfaq R, Solares B, Saboorian MH. Detection of endocervical component by PAPNET™ system on negative cervical smears. *Diagn Cytopathol.* 1996; 15(2):121-123. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0339\(199608\)15:2%3C121::AID-DC7%3E3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0339(199608)15:2%3C121::AID-DC7%3E3.0.CO;2-L)
8. Murcia Salud Biblioteca Virtual. Valoración como "satisfactoria para evaluación" de una muestra cervicovaginal para estudio citológico. Murcia: Consejería de salud de la Región de Murcia; 16 abril 2013. (Citado el 18 de octubre del 2021). Disponible en: <https://www.murciasalud.es/preev/19440>
9. Solomon D, Nayar R. El Sistema Bethesda para informar la citología cervical: Definiciones, criterios y notas aclaratorias. Madrid: Ediciones Journal; 2014.
10. Zamora RE, Ybasetta J, Palomino A. Relación entre Citología, Biopsia y Colposcopia en Cáncer Cérvico Uterino. *Rev Méd Panacea.* 2019; 8(1):31-45.
11. Gallegos V, Gallegos M, Velázquez GP, Escoto SE. Cáncer cervicouterino-Causas de citología no útil. *Rev Latinoamer Patol Clin.* 2012; 59(1):23-27.
12. Sánchez L, Rojas A, Riquelme M, Quezada O, López F. Papanicolaou: Frotis sin Componente Endocervical. *Rev chil obstet ginecol.* 2008; 73(3):173-178. (Citado el 18 de octubre del 2021). Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262008000300006
13. College of American Pathologists. Results of gynecological cytology. Illinois, USA: College of American Pathologists; 2021. (Citado el 18 de octubre del 2021). Disponible en: https://estore.cap.org/OA_HTML/xxCAPibeCCTpItmDspRte.jsp?item=688937&sitex=10020%3A22372%3AUS
14. Atkinson BF. Atlas de Diagnóstico Citopatológico. 2.ª ed. New York: Elsevier; 2005.
15. Cuba M, González M, Scull M, Panuncia Y, Casamor G. Importancia del sistema de Bethesda en el diagnóstico citológico de lesiones precancerosas del cérvix. *Rev Med Electrón.* 2019; 41(1):203-210.
16. Mohan H. Textbook of Pathology. 6.ª ed. Nueva York: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2010.
17. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patología Estructural y Funcional de Robbins y Cotran. 8.ª ed. Madrid: Elsevier Inc; 2012.

18. Ramadevi E, Mamata N, Madhavi G, Sudharaani V, Padmalatha R, Shamili G. A study of correlation between cytology and histopathology with Colposcopic findings. *Int J Intg Med Sci.* 2017; 4(4): 477-483. Doi:10.16965/ijims.2017.105
19. Warpe B, Warpe S, Sawant S. An institution-based cervical PAP smear study, correlation with clinical findings & histopathology in the Konkan region of Maharashtra state, India. *Walawalkar Int Med J.* 2016; 3(1):37-41.
20. Alwahaibi N, Al-Sulimi S, Bai U. Cytohistological correlation and discrepancy of conventional Papanicolaou smear test with corresponding histopathology: a retrospective study over a 5-year period. *East Mediterr Health J.* 2015; 21(8): 579-583. Doi:10.26719/2015.21.8.579
21. Rathod GB, Singla D. Histopathological vs. cytological findings in cervical lesions (bethesda system)-A comparative study. *Int Arch Integr Med.* 2015; 2(8):13-16.
22. Clark S. Concordancia Citohistológica en el diagnóstico de Neoplasias Escamosas de Cuello Uterino. Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, Managua, Nicaragua. Enero a diciembre 2015. Tesis de especialización. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua; 2016.
23. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11.^a ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2011.
24. Mitchell H, Medley G. Cellular differences between true negative and false negative Papanicolaou smears. *Cytopathology.* 1993; 4:285-290. Doi:10.1111/j.1365-2303.1993.tb00103.x
25. Yamamoto LSU, Saito S, Pereira SMM, Uttagawa ML, Longatto-Filho A. Uterine cytopathology in a public health laboratory: impact from 20 years data (1984-2003). *Rev Inst Adolfo Lutz.* 2006; 65(2):141-5

Notas

Declaración de financiamiento: El estudio fue financiado por el autor.

Enlace alternativo

<https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/4924/5132> (pdf)