

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA

E.A.P. DE MEDICINA HUMANA

**Valoración de la citología y la colposcopia como pruebas
de detección precoz del cáncer de cuello uterino en
pacientes del Instituto Nacional Materno Perinatal**

TESIS

Para optar por el Título Profesional de Médico Cirujano

AUTORA

Gabriela Ingrid Valerio Ventocilla

ASESOR

Antonio Mambret Luna Figueroa

Lima – Perú

2016

*Dedicado a mi familia por su
dedicación y constante apoyo en
cada paso de este largo camino.*

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	01
2. MARCO TEÓRICO	05
2.1. Cuello Uterino normal	05
2.2. Lesiones premalignas de cuello uterino	07
A. Nomenclatura	07
B. Citopatología de las lesiones intraepiteliales e invasoras del cuello uterino	10
2.3. Patología maligna de cuello uterino	12
A. Epidemiología	12
B. Factores de Riesgo	14
C. Historia Natural	18
D. Clasificación	19
E. Citopatología	21
F. Prevención	21
G. Diagnóstico definitivo	31
3. OBJETIVOS	33
4. METODOLOGÍA	35
3.1. Tipo y diseño del estudio.	35
3.2. Operacionalización de las variables.	36
3.3. Población de estudio.	37
3.4. Criterios de selección (inclusión / exclusión).	37
3.5. Muestra.	38
3.6. Técnicas e Instrumentos de recolección de datos.	38
3.7. Procedimientos de recolección de datos.	38
3.8. Plan de análisis estadístico de los datos	39
4. ASPECTOS ÉTICOS	40
5. RESULTADOS	41
6. DISCUSIÓN	47
7. CONCLUSIONES	52

7. RECOMENDACIONES	53
8. BIBLIOGRAFIA	54

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Distribución de las neoplasias benignas y malignas de cérvix según la edad	41
TABLA 2. Tabla de contingencia PAP * CONO LEEP	41
TABLA 3. Rendimiento de la citología cervical (PAP) frente a la anatomía patológica del CONO LEEP	42
TABLA 4. Tabla de contingencia COLPOSCOPIA * CONO LEEP	43
TABLA 5. Rendimiento de la colposcopia frente a la anatomía patológica del CONO LEEP	44

INDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. Distribución de diagnósticos de acuerdo a la anatomía patológica del CONO LEEP	40
GRÁFICO 2. Comparación de curvas de ROC de la citología cervical y la colposcopia	45

RESUMEN

OBJETIVOS.

El objetivo de este trabajo es evaluar la validez de la citología convencional y la colposcopia como pruebas de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix.

MÉTODOS.

Se realizó un estudio transversal de tipo retrospectivo. La población estuvo conformada por pacientes que requirieron ser sometidas a CONO LEEP durante el periodo 2012 a 2015 en el INMP. Se realizó una revisión las historias clínicas para obtener una muestra siguiendo los criterios de inclusión y exclusión. Para poder evaluar la validez de ambas pruebas, se realizó el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de las pruebas. Para ello se tomó como punto de corte a la displasia moderada (NIC II) o una lesión mayor para considerar un resultado positivo. Para comparar ambas pruebas, se realizó una comparación del área bajo la curva de ROC (AUC) de dichas pruebas.

RESULTADOS.

La citología presenta una sensibilidad de 39.66%, una especificidad de 91.38%, un valor predictivo positivo de 82.14%, un valor predictivo negativo de 60.23%. La colposcopia presenta una sensibilidad de 77.59%, una especificidad de 63.79%, un valor predictivo positivo de 68.18% y un valor predictivo negativo 74%. El área bajo la curva de ROC de la colposcopia con un valor de 0.7201 fue mayor al área bajo la curva de ROC de la citología con valor de 0.6892, lo que sugiere una mejor capacidad de discriminación de la enfermedad.

CONCLUSIONES.

La citología y la colposcopia son pruebas con utilidad clínica para la detección de displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ y carcinoma invasor. La citología presenta una baja sensibilidad por el alto índice de falsos negativos posiblemente por una baja calidad en el procedimiento de la prueba.

Palabras clave: Citología cervical, colposcopia, lesiones intraepiteliales de alto grado, validez diagnóstica.

ABSTRACT

OBJECTIVES

To assess the validity of Pap smear and colposcopy as screening tests for moderate dysplasia, severe dysplasia, carcinoma in situ or cervical cancer.

METHODS

A cross-sectional retrospective study was performed. The population consisted of patients who required treatment under LEEP conization in the period 2012-2015. A review of medical records was conducted to obtain a sample by following the criteria of inclusion and exclusion. The estimation of sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of the tests were performed in order to assess the validity of both tests. For this purpose it was taken as a cutpoint to moderate dysplasia (CIN II) or a greater injury to consider a positive result. To compare both tests, a comparison of the area under the ROC curve (AUC) of such tests was developed.

RESULTS

Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of Pap smear were 39.66%, 91.38%, 82.14%, 60.23% respectively. Sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of colposcopy were 77.59%, 63.79%, 68.18%, 74% respectively. The area under ROC curve of colposcopy was 0.7201 was greater than the area under ROC curve of cytology which had a value of 0.6892, suggesting a better ability of discrimination of the disease.

CONCLUSIONS

Pap smear and colposcopy are clinically useful tests for detecting moderate dysplasia, severe dysplasia, carcinoma in situ and invasive carcinoma. Cytology has a low sensitivity for the high rate of false negatives possibly because of a low quality in the test procedure.

Keywords: Pap smear, colposcopy , high-grade intraepithelial lesions , diagnostic validity.

1. INTRODUCCIÓN.

De acuerdo a los reportes más recientes, el cáncer de cérvix ocupa el cuarto lugar en frecuencia en la población de mujeres a nivel mundial. Se siguen reportando altas tasas en la incidencia y mortalidad de esta enfermedad en las regiones de menor desarrollo, como África, donde la incidencia es mayor a 30 por 100.000 en algunas zonas. En cuanto a Sudamérica, se ubica en el tercer lugar en incidencia; con países como Bolivia, Perú y Venezuela que presentan las tasas de incidencia más altas de la región ⁽¹²⁾. En nuestro país, el cáncer de cérvix continúa ocupando el primer lugar en frecuencia en la población de mujeres ⁽¹⁴⁾, por lo que constituye un problema de salud pública.

En este contexto, se han creado una serie de medidas preventivas a nivel mundial con el fin de disminuir su morbilidad y mortalidad.

En el marco de la prevención secundaria de este tipo de cáncer, se han venido empleando pruebas de detección temprana como la citología cervical o también conocida como la Prueba de Papanicolaou (PAP); la cual ha logrado disminuir la incidencia de cáncer de cérvix en países desarrollados, donde la incidencia previa a su empleo era semejante a la de los países en vías de desarrollo ⁽⁵⁰⁾. Además ha demostrado tener un factor protector contra este cáncer (OR 0,35; IC 95%: 0,30 a 0,41). También se ha observado su asociación con la reducción de la incidencia y la mortalidad por cáncer de cuello uterino según la revisión sistemática y meta-análisis realizada por Peirson L y colaboradores en el 2013 ⁽⁵¹⁾.

A pesar de lo mencionado, en cuanto a la validez de esta como prueba de detección precoz de cáncer de cuello uterino, existen muchos estudios con resultados muy variables, como se encontró por ejemplo en una revisión sistemática realizada el año 2000, donde los estudios con una menor cantidad de sesgos tuvieron una variación en la sensibilidad de 30% a 87% y una variación en la especificidad de 86% a 100% ⁽⁴⁷⁾. Se

sabe que la validez de una prueba diagnóstica permite evaluar el grado en que una prueba mide lo que se desea cuantificar ⁽⁵²⁾. En ello radica la importancia de su conocimiento.

Otra prueba de tamizaje para cáncer de cuello uterino ampliamente empleada es la colposcopia. Un meta-análisis realizado en 1998 evaluó el desempeño de esta prueba en el diagnóstico de lesiones escamosas intraepiteliales y encontraron que si se comparaba el cuello uterino normal versus alguna lesión intraepitelial, se obtenía una sensibilidad media ponderada de 96% y una especificidad media ponderada de 48%, mientras si se comparaba un patrón de cuello uterino normal o una lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG) versus un patrón de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG) o cáncer de cuello uterino, la sensibilidad media ponderada era de 85% y la especificidad media ponderada de 69%. Además encontraron áreas bajo la curva de ROC de 0,82 cuando se comparaba un patrón de cuello uterino normal o de lesión intraepitelial de bajo grado versus un patrón de lesión intraepitelial de alto grado o de cáncer de cuello uterino. Estos resultados son favorables en comparación a la prueba de oro y pueden ser útiles para la comparación con otras pruebas de evaluación cervical ⁽⁵³⁾.

Un estudio reciente de Barut y col evaluó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de la citología y la colposcopia para el diagnóstico de lesiones cervicales premalignas y malignas con resultados de 57%, 76%, 26%, 92% respectivamente para la citología y de 92%, 67%, 52%, 96% para la colposcopia; además encontraron una correlación estadísticamente significativa entre la citología anormal y el resultado de la histopatología, y también entre una colposcopia anormal y la histopatología, concluyendo que las mujeres con algún tipo de anormalidad cervical deberían ser evaluadas con citología para la detección de lesiones cervicales premalignas o malignas ⁽⁵⁴⁾.

A nivel de Latinoamérica, también se han realizado estudios al respecto. Es así que en el 2004 se realizó un estudio para evaluar el papel de la citología inflamatoria como posible marcador de lesión intraepitelial. Para ello se evaluó la citología en varios

puntos de corte de anormalidad cervical frente a la biopsia como patrón de oro y fue así que se observó que mientras se iban tomando progresivamente como resultados negativos a la citología inflamatoria leve y luego severa (aparte de la citología normal), la sensibilidad de la prueba iba reduciéndose, así como cuando se consideraba células atípicas de significado indeterminado (AESI) como normal, esto repercutía con una variación en la sensibilidad. También se evaluó la sensibilidad y especificidad de la colposcopia que fueron de 92,8 % y de 34,1 % respectivamente ⁽⁵⁵⁾.

Otro estudio realizado por Sanabria y col en Cuba el año 2005, encontró una sensibilidad de 55.8 % y una especificidad de 86.7 % para las lesiones intraepiteliales (LIEs) en general (frente a una citología normal), una sensibilidad del 32.8 % y especificidad del 93.6 % para LIEBG; y una sensibilidad del 56.4 % y especificidad del 92.6 % para LIEAG ⁽⁵⁶⁾. En contraste un estudio en Ecuador, cuyo objetivo era valorar la eficacia de la citología y colposcopia para detectar la presencia de lesiones premalignas del cáncer de cuello uterino encontró una buena especificidad para la LIEAG (90%). En el caso de la colposcopia, presentaba muy buena sensibilidad cuando se consideraba las lesiones intraepiteliales en general (92%) ⁽⁵⁷⁾. Otros estudios como el de Sánchez y col encontraron una baja sensibilidad para la citología (39%) y una alta sensibilidad (99%) para la colposcopia semejante al estudio anterior ⁽⁵⁸⁾. Carrascal y col encontraron una sensibilidad elevada para la citología (80%) a diferencia de los estudios anteriores y una especificidad de 56,6%. Para la colposcopia obtuvo una sensibilidad aceptable (72,7%) y una especificidad considerable (71,4%) por lo que concluyeron en el estudio que guardaba mejor correlación diagnóstica que la citología para las lesiones premalignas de cáncer cervical ⁽⁵⁹⁾.

El estudio de Uzcátegui y col fue menos específico, ya que evaluó ambas pruebas para la patología vaginal en general, pero de tipo prospectivo realizado en 100 pacientes. Halló una sensibilidad de 0% y una especificidad de 100% para la citología, y para la colposcopia los valores fueron de 56,4% y 92.6% respectivamente. Lo cual denota evidentemente la baja sensibilidad cuando se considera cada prueba por separado, pero cuando se aplican ambas, presentaron una mayor sensibilidad ⁽⁶⁰⁾.

En el 2006 en Chile, un estudio evaluó el rendimiento de la citología en el tamizaje de cáncer escamocelular invasor de cuello uterino y se encontró una sensibilidad muy baja de 12%, una especificidad de 99%, un VPP de 83,3% y un VPN de 98,2%, compatibles con valores internacionales, se observa una baja sensibilidad de la prueba con lo que plantearon que podría no ser un adecuado método de tamizaje para el cáncer escamocelular invasor ⁽⁶¹⁾.

En nuestro país, se han realizado pocos estudios de este tipo pese a su alta incidencia en nuestra población. En la bibliografía disponible, se encuentra el estudio de Oña y col, quienes realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de Lima, con el cual deseaban validar las pruebas diagnósticas de la citología cérvicovaginal y la colposcopia, comparándolas con el diagnóstico final de la anatomía patológica. Obtuvieron una sensibilidad de 46%, especificidad de 92%, VPP de 68,4% y VPN de 81,9% para la citología; y una sensibilidad de 99%, una especificidad de 28.1%, un VPP de 33.9% y un VPN de 95.1% para la colposcopia ⁽⁴⁸⁾. Cabrera en un estudio realizado en Trujillo, evaluó también ambas pruebas para la detección de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y encontró una sensibilidad mayor (80%), aunque una especificidad menor (50%) y un VPP de 58% para la citología; y valores semejantes al estudio de Oña (79%, 25%, 46% respectivamente) para la colposcopia ⁽⁶²⁾.

Otro estudio, realizado en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL) en Lima por Guibovich, evaluó ambas pruebas de acuerdo al grado de la lesión cervical y fue así que al evaluar a la citología como prueba para detectar LIEBG obtuvo una sensibilidad de 86.6 % y una especificidad 11.1 %; y para detectar LIEAG obtuvo una sensibilidad de 90.6% y especificidad de 12.5 %. Así mismo, encontró una sensibilidad de 84.6 % y una especificidad de 40 % % para lesiones premalignas de bajo grado; y una sensibilidad de 88.6 %, una especificidad de 14.2 % LIEAG detectadas por colposcopia ⁽⁴⁹⁾.

En conclusión, se ha observado que los resultados de los diferentes estudios realizados respecto a la validez de estas pruebas de detección aún no son del todo concluyentes, tanto en el contexto internacional como en el nuestro, y también, como ya se

mencionó, en Perú hay pocos estudios al respecto, pese a la alta incidencia que se presenta cada año. Es por ello que se considera importante que se haga este estudio en nuestro medio, pues a diferencia de otros países más desarrollados, en el Perú se sigue empleando prácticamente sólo las pruebas de detección ya mencionadas.

2. MARCO TEÓRICO.

2.1. Cuello uterino normal.

El cuello uterino (Cérvix del útero) abarca la tercera parte del útero, es relativamente estrecho y de forma cilíndrica, mide aproximadamente 2,5cm en la no gestante. Se divide de forma didáctica en dos partes: una parte supravaginal, que se encuentra entre el itsmo y la vagina, y una parte vaginal que protruye dentro de la vagina. La parte vaginal redondeada envuelve el orificio externo del útero y está rodeada por el fórnix vaginal. La parte supravaginal se separa de la vejiga en su parte anterior por tejido conectivo laxo y del recto en su parte posterior por el fondo de saco rectouterino (1).

El cuello uterino, así como la vagina, están tapizados por dos tipos de epitelio: El primero, el exocervical, es plano pavimentoso no queratinizado, y el endocervical, que es cilíndrico mucosecretor. El sitio donde se unen ambos tipos de epitelios es muy variable, pues está en relación a la edad de la mujer, y es dependiente de la acción hormonal de los ovarios, de la edad de presentación de la menarquía, del coito y del embarazo.

El sitio de unión de estos dos tipos de epitelio se llama zona de unión escamo-columnar, que es dinámica, influenciada por fenómenos proliferativos y de remodelación que transforman el epitelio cilíndrico mucosecretor en un epitelio de tipo pavimentoso. El cambio de epitelio se denomina metaplasia ⁽²⁾.

El epitelio escamoso que tapiza el exocérnix y la vagina está conformado por tres capas celulares que comparten características citomorfológicas semejantes. Dentro de ellas encontramos una capa basal y parabasal, un estrato intermedio y un estrato superficial. El estrato más profundo se caracteriza por presentar constantes cambios regenerativos. Este estrato se constituye de células basales que representan la capa germinativa, que por su alta actividad mitótica contribuyen al crecimiento e integridad del epitelio. Se ha observado que cuando las células más profundas de esta capa maduran hacia la superficie, aumenta el citoplasma, y el núcleo se va reduciendo progresivamente y se vuelve picnótico en las células superficiales. Este proceso dura aproximadamente cuatro días que puede verse disminuido por efecto de los estrógenos y alargarse por la progesterona. Esta hormona puede inhibir la maduración del estrato intermedio provocando un aumento de esta zona.

El epitelio se separa del estroma por la membrana basal, que es una banda acidófila que se continúa a lo largo del epitelio endocervical y endometrial. La membrana se compone de una gran variedad de proteínas complejas, como por ejemplo, la laminina, el colágeno tipo IV y V, fibronectina y proteoglicanos.

La mucosa de la región endocervical está revestida por una hilera de células cilíndricas mucosecretoras. La mucosecreción tiene funciones específicas, está regulada por efecto de estrógenos y la progesterona. Este proceso forma un tapón mucoso que tiene efecto de barrera y se cristaliza en la ovulación para que se pueda dar el paso de espermatozoides.

Las células de reserva se localizan por debajo del epitelio columnar, éstas tiene la capacidad de multiplicarse y diferenciarse produciendo la metaplasia escamosa ⁽³⁾.

2.2. Lesiones premalignas del cuello uterino.

A. Nomenclatura.

En 1943, Papanicolaou fue el primero en clasificar los extendidos de manera más descriptiva, los clasificó en cinco tipos ⁽⁴⁾:

- I. Ausencia de células anormales o atípicas.
- II. Citología atípica sin evidencia de malignidad.
- III. Citología sugestiva, pero no concluyente de malignidad.
- IV. Citología fuertemente sugestiva de malignidad.
- V. Citología concluyente de malignidad.

Ya en 1954, Reagan es quien introduce el término displasia como definición de lesión precursora. Divide este término en tres tipos: displasia leve, displasia moderada, displasia grave, y adicionalmente carcinoma in situ ⁽⁵⁾.

En 1968, Richard crea el término neoplasia de neoplasia intraepitelial cervical y la clasifica en grado I que corresponde a displasia leve, grado II correspondiente a displasia moderada y grado III correspondiente a displasia grave y carcinoma in situ ⁽⁶⁾.

Luego de estas propuestas en 1988, el Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos decidió convocar patólogos, citólogos y ginecólogos para el desarrollo de una terminología uniforme para la citología cervical (7).

De esa manera nace el sistema Bethesda, que ha sido modificado posteriormente en 1999 y la última en abril-mayo del 2001 (8).

CAUDRO 1. Clasificación del Sistema Bethesda 2001

Tipo de espécimen: convencional o en base líquida.

Calidad de la muestra:

Satisfactoria para evaluación (presencia o ausencia de componente de zona T u otros indicadores de calidad)

Insatisfactoria para evaluación (describir la razón)

Especimen rechazado/ no procesado

Especimen procesado y examinado, pero insatisfactorio

Categorización general (opcional)

Negativo para lesión intraepitelial o malignidad

Anormalidad de células epiteliales: véase interpretación / resultado

Otros: véase interpretación / resultado

Revisión automatizada (si es efectuada, especificar)

Exámenes auxiliares (si se efectuaron, especificar)

Interpretación / resultado

Negativo para lesión intraepitelial o malignidad

- Microorganismos

- Trichomonas vaginalis*

- Elementos micóticos compatibles con *Candida sp*

- Cambio de la flora sugestiva de vaginosis bacteriana

- Bacterias morfológicamente compatibles con *Actinomyces*

- Otros hallazgos no neoplásicos (opcional, no inclusivo)

- Cambios celulares reactivos

- Estatus de células glandulares poshisterectomía

- Atrofia

- Otros

- Células endometriales en mujeres de 40 años o mayores

Anormalidades de células epiteliales

Células escamosas

- Células escamosas atípicas de significado incierto (ASC-US)

- No puede excluirse lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)

- Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)

- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)

- Carcinoma de células escamosas

Células glandulares

AGC-NOS

- Células endocervicales (NOS o especificar en comentarios)

Células endometriales (NOS o especificar en comentarios)

Células glandulares (NOS o especificar en comentarios)

AGC-ACIS

Células endocervicales, favorece neoplasia

Células glandulares, favorece neoplasia

Adenocarcinoma endocervical in situ

Adenocarcinoma (especificar tipo o NOS)

Otras neoplasias malignas (especificar)

Notas educativas y sugerencias (opcional)

Fuente: Lacruz C, Fariña J. 2003

Para evaluar las anomalías epiteliales se toma en cuenta su gravedad y el tipo oncogénico y no oncogénico que ocasionan la lesión. Por lo que se toma dos categorías de conducta y evolución clínica de acuerdo a los subtipos específicos del VPH. Las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LIEBG) se generan principalmente por subtipos de VPH no oncogénicos (6 y 11), tienden característicamente a involucionar. Las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado se relacionan con subtipos de VPH oncogénicos, cuya involución es menor y tiene tendencia a terminar en carcinoma invasor.

El sistema de Bethesda es básicamente descriptivo y su utilidad principal es que permite separar dos lesiones de evolución diferente. Desde 1988 se agregó otra categoría de Células Escamosas y/o Glandulares de Significado incierto. En el 2001, se cambió por ASC (atypical squamous cells), siglas que representan a los casos en los que el diagnóstico definitivo es complejo. Finalmente se adoptaron los siguientes términos: el primero ASC-US (Atypical squamous cells of undetermined significance), que se emplea cuando hay células atípicas sugestivas, pero no concluyentes de un LIEBG; y el segundo ASC-H (Atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion), que se emplea cuando se encuentran células atípicas que no pueden excluir una LEIAG. Las características citológicas de ambos términos se encuentran en el cuadro 2 ⁽²⁾.

CUADRO 2: Criterios diagnósticos de ASC-US y ASC-H		
	ASC-US	ASC-H
Descamación:	Células aisladas	Células aisladas y en pequeños grupos
Forma de las células:	Poligonales	Redondas u ovals
Aspecto:	Maduro	Inmaduro
Aumento del tamaño nuclear:	2.5-3 veces mayor (comparado con el núcleo de una célula intermedia)	3 veces mayor (comparado con el núcleo de una célula intermedia)
Relación del núcleo-citoplasma:	Ligeramente aumentada	Moderadamente aumentada
Membrana nuclear:	Uniforme o ligeramente irregular	Uniforme o ligeramente irregular
Cromatina:	Fina y bien distribuida	Granular fina
Hiperchromasia nuclear:	Leve	Moderada
Citoplasma:	Con halos mal definidos y sin condensación periférica	Generalmente denso
Pleomorfismo nuclear:	Leve	Moderado

Fuente: Alonso P, 2005

Así mismo, el término AGUS (células glandulares atípicas de significado indeterminado) antes usado, fue reemplazado por el término AGC (células endocervicales y/o endometriales atípicas), esto permite identificar de manera más adecuada la lesión.

B. Citopatología de las lesiones intraepiteliales e invasoras del cuello uterino.

- **Lesión Intraepitelial de Bajo Grado (LIEBG o LSIL).**

Con este nombre se agrupan a aquellas lesiones producidas por infecciones por VPH y las lesiones con atipia leve (NIC I) ⁽⁹⁾.

En el Sistema Bethesda está consignado así debido a que la virología molecular de ambos tipos de lesiones es semejante y tienen características clínicas semejantes ⁽¹⁰⁾.

La lesión se caracteriza por presentar células escamosas aisladas o en grupos poco cohesivos de células superficiales, maduras, con núcleos tres veces mayores que el núcleo de una célula intermedia, son hipercromáticas y con una cromatina irregular. Se puede observar también una irregularidad de la membrana nuclear, los nucléolos son pequeños o no están presentes ⁽¹¹⁾.

- **Lesión Intraepitelial de Alto Grado (LIEAG o HSIL).**

Este tipo de lesión abarca a las lesiones epiteliales con displasia o conocidas como neoplasia intraepitelial cervical (NIC II y III), y carcinoma in situ, estas alteraciones se caracterizan por presentar alteración en su estructura epitelial con mayor o menos grado de maduración. Cuando hablamos de una displasia moderada o NIC II, se encuentra atipia comprometiendo los dos tercios inferiores del epitelio, con maduración y cambios virales en el tercio superior. Cuando hablamos de displasia severa se observa compromiso de todo el espesor del epitelio y atipia marcada, las células son voluminosas y se ven cambios virales superficiales. En el carcinoma in situ, se observa proliferación de células monomorfas pequeñas que reemplazan totalmente al epitelio sin cambios virales. Estas dos últimas abarcan el NIC III ⁽¹⁰⁾.

En general, las características citológicas que podemos observar en esta lesión son células más pequeñas que las LIEBG que se disponen comúnmente de manera aislada, en placas no cohesivas o de manera más infrecuente en agregados de aspecto sincitial. El tamaño del núcleo es semejante a los LIEBG, aunque se observa aumento de la relación núcleo/citoplasma. El citoplasma es inmaduro y a veces de aspecto denso de aspecto metaplásico. El núcleo es hipercromático con una cromatina fina y groseramente granular. La membrana nuclear presenta irregularidades y el nucléolo no se observa ⁽¹¹⁾.

2.3. Patología maligna de cuello uterino: Carcinoma Escamoso.

A. *Epidemiología.*

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública importante pese a que es altamente prevenible. De acuerdo a los datos del Globocan 2012, ocupa el cuarto lugar en frecuencia en la población de mujeres y el séptimo lugar en la población general. Se estima que se reportaron 528.000 nuevos casos en el 2012. Gran parte de estos casos (aproximadamente el 85%) se produjeron en las regiones menos desarrolladas. La alta incidencia (más de 30 por 100.000) de este tipo de cáncer sigue siendo predominante en el sur. Así por ejemplo, se encuentran altas incidencias en el continente africano, como en el Este de África (42,7), Sur de África (31,5) y Oriente de África (30,6). En Sudamérica también se encuentran zonas de alta incidencia como Bolivia, Perú, Venezuela y Guyana, pero como bloque continental se ubica en tercer lugar con una incidencia aproximada de 20 por 100.000. En contraste, existen regiones como Australia / Nueva Zelanda (5,5) y Asia occidental (4,4) donde las incidencias son muy bajas.

En este mismo año, se estima que se produjeron 266.000 muertes por este cáncer, lo cual representa el 7,5% de todas las muertes por cáncer en mujeres. Aproximadamente nueve de cada diez muertes (87%) por cáncer de cuello uterino se producen en regiones menos desarrolladas. Nuevamente las tasas de mortalidad más altas (>17.5 por 100.000) se ubican en el continente africano, principalmente en Oriente (22,2) y Este de África (27,6). En Sudamérica, las tasas de mortalidad más altas se encuentran en Bolivia y Guyana, como bloque continental se ubica en el quinto lugar con una tasa aproximada de 18 por 100.000. En contraste con estos datos, hay lugares donde las tasas que van desde menos de 2 por 100.000 como en Asia Occidental, Europa Occidental y Australia / Nueva Zelanda ⁽¹²⁾.

En nuestro país, según un reporte del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEN) correspondiente al periodo 2000 – 2013 para nuevos casos de diversos tipos de cáncer, el cáncer de cérvix ha persistido en el primer lugar en la población en general, desplazando al cáncer de mama y de estómago. En la población femenina, ha persistido en el primer lugar de igual manera, dejando en segundo lugar al cáncer de mama ⁽¹³⁾.

De manera similar el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de nuestro país para el periodo 2006 – 2011, que analizó los cánceres por localización topográfica y sexo, encontró que el cáncer registrado de mayor frecuencia fue el de cérvix (14.9%) seguido del cáncer de estómago (11.1%) y el cáncer de mama (10.3%) (Gráfico 1). En el sexo femenino predominaron el cáncer de cérvix (24.1%), el cáncer de mama (16.6%) y el cáncer de estómago (8.6%) ⁽¹⁴⁾.

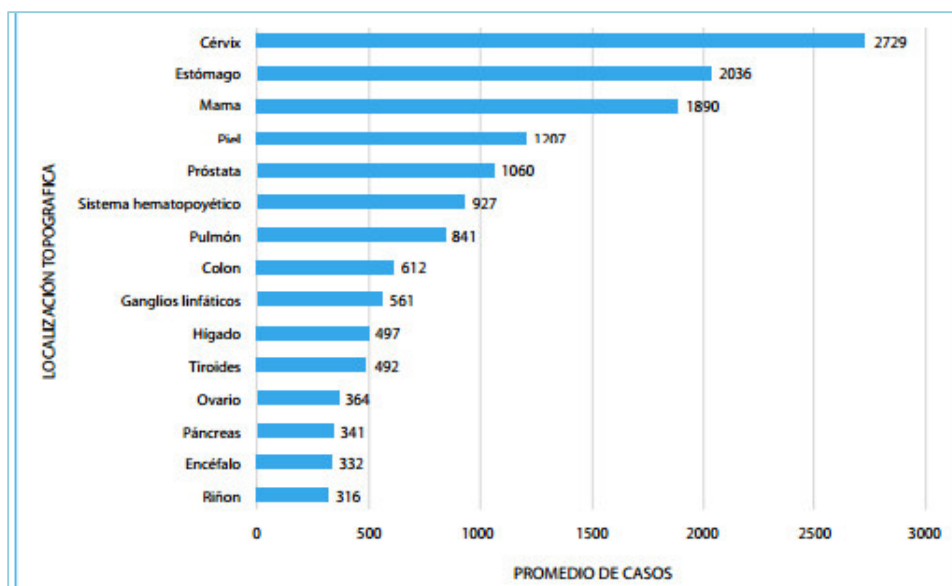


Gráfico 1. Promedio anual de casos notificados de cáncer según localización topográfica. Período 2006-2011. Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

De acuerdo a los datos que recibió y aprobó el *Cáncer Incidence in Five Continents* (IC5-IX) en Latinoamérica y el Caribe para el periodo 1998-2002, Trujillo presenta una incidencia estandarizada por edad de 44 por 100.000 para cáncer cervical, la incidencia más alta que pudo recabar en Latinoamérica. Presentado como tipo histopatológico más frecuente al carcinoma de células escamosas ⁽¹⁵⁾.

B. Factores de riesgo.

- Infeción por el Virus del Papiloma Humano (VPH).

Se considera el principal factor de riesgo para cáncer de cuello uterino y las lesiones premalignas de la misma ⁽¹⁶⁾.

Este virus produce una infección de la piel y mucosa genital, la cual puede ser asintomática o asociarse a neoplasias de tipo benigna o maligna ⁽¹⁷⁾.

Actualmente se han identificado más de 100 tipos, de estos 40 afectan el tracto anogenital femenino, así como masculino. Aproximadamente 15 se consideran de alto riesgo oncogénico, de ellos el VPH 16 y 18 son causantes del aproximadamente 70% de los casos de cáncer cervico-uterino a nivel mundial, a los que le siguen el VPH 31 y 45 ⁽¹⁸⁾.

CUADRO 3. Tipos de VPH según riesgo oncogénico.

Grupo	Tipo de VPH
16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59	Grupo de alto riesgo
26-53-66-68-73-82	Probable grupo de alto riesgo
6-11-40-42-43-44-54-61-70-72-81	Grupo de bajo riesgo

Fuente: Muñoz et al. 2006

Se considera que en promedio deben transcurrir catorce años para que una neoinfección conduzca a la manifestación neoplásica más primaria. Pero no se ha podido demostrar si lo más importante es el tamaño de la carga viral o la persistencia de la infección (19,20,21).

- **Conducta sexual.**

Una edad de inicio temprana de las relaciones sexuales hace que una persona sea propensa a tener múltiples compañeros sexuales, lo cual constituye un riesgo. Además en la adolescencia el tejido cervicouterino es más susceptible a la acción de carcinógenos, aparte que el tiempo de exposición será mucho mayor. Se ha visto que existe un riesgo de 2,4 veces mayor cuando el coito comienza a los 17 años o antes que cuando se inicia a los 21 años (22).

La cantidad de compañeros sexuales también es un factor importante, pues se ha encontrado una relación directamente proporcional entre la aparición de lesión intraepitelial y el número de parejas sexuales. Esto debido a la mayor exposición al VPH (23).

Otro factor importante lo constituyen las características del compañero sexual, de tal manera que la historia del compañero sexual puede ser tan importante como la propia (23,24).

Las enfermedades de transmisión sexual como sífilis o blenorragia presentan asociación con el cáncer de cuello uterino (12). En otro estudio realizado en España, Colombia y Brasil, se encontró asociación entre infección por VPH y *C. Trachomatis* en los 2 primeros países (25). También se ha observado un aumento del riesgo de 3,2 veces mayor de padecer cáncer en las infectadas por HIV que no presentan ésta (26).

- **Antecedentes Obstétricos.**

En cuanto a la paridad, se ha observado que las mujeres con dos o más hijos tienen un riesgo 80% mayor que las nulíparas de presentar lesión intraepitelial; si tienen más de cuatro hijos el riesgo se triplica, con más de siete se cuadruplica y con doce aumenta en cinco veces (27).

En el estudio de Bosch se observó que la presencia de uno o más partos antes de los 22 años cuadruplica el riesgo de neoplasia del cuello uterino (23).

En otro estudio, se vio que las mujeres con uno o más partos vaginales tienen un riesgo 70% mayor de presentar una lesión intraepitelial, comparadas con aquellas que tuvieron partos por cesárea, aunque no hay suficiente evidencia para afirmarlo (27).

- **Tabaquismo.**

Se ha visto que las fumadoras tienen doble riesgo de lesión intraepitelial con respecto de las no fumadoras. Experimentalmente ha sido demostrada la presencia de nicotina,

cotina y otros derivados del tabaco, en mujeres fumadoras con lesión intraepitelial (28).

- **Métodos anticonceptivos.**

El empleo de anticonceptivos orales como factor de riesgo es controversial actualmente (23).

En cuanto a los métodos de barrera como el condón, el diafragma y los espermicidas han mostrado disminuir la posibilidad de cáncer cervicouterino, posiblemente por su efecto sobre la transmisión del VPH (23).

- **Factores psicosociales.**

Existen gran cantidad de resultados que son controvertidos respecto a la asociación que se da entre cáncer de cuello uterino y la condición económica, social o educativa (29). Lo que haría preguntarse si es que esta condición implica mayor exposición al VPH o dificultades para acceder a los servicios de detección oportuna (30).

En el estudio de Lamadrid se muestra que en la sociedad latinoamericana es "normal" que las mujeres tengan una sola pareja y los hombres muchas, si se une esto a un rol de feminidad pasivo en donde la mujer se dedica a sus hijos, a criarlos, a ser ama de casa, ello implica un riesgo alto de infección y diagnóstico tardío (31).

- **Calidad de la atención.**

En los países desarrollados donde hay una amplia cobertura, el 80% de los casos de lesiones que afectan el cuello uterino son detectados como en fase de neoplasia intraepitelial, lo que nos indica que existen elevados estándares de calidad en sus

programas de detección temprana. Lo contrario ocurre en los países en vías de desarrollo, donde debido a la poca cobertura y a los bajos estándares de calidad de atención, los índices de mortalidad por cáncer de cuello uterino no han disminuido ⁽³²⁾.

C. Historia natural.

Este tipo de cáncer proporciona un periodo de tiempo que puede ser provechoso para identificar la patología y realizar un tratamiento oportuno y hasta la curación, con una adecuada calidad de vida ⁽²⁾.

La historia natural del cáncer de cuello uterino abarca una progresión gradual de lesiones intraepiteliales preinvasoras (NIC I, II, III). La prevalencia de estas lesiones es de 10 al 15%. El NIC I es más prevalente entre los 15 y 30 años, el NIC II entre los 30 a 34 años, y el NIC III entre los 35 a 49 años. La progresión de estas lesiones premalignas depende actualmente de las condiciones de los diferentes países, de sus distintas estrategias de detección precoz con distintas poblaciones, de diferentes factores socioculturales y de distintos estándares de atención sanitaria ^(33, 34).

La NIC II muestra tasas de progresión a una neoplasia más severa de 25%, la NIC III presenta una tasa de progresión hasta carcinoma invasor de hasta 70% y regresión hasta en un 32%. Por este motivo se ha considerado a la NIC I de bajo grado y a NIC II Y III de alto grado ^(33,35).

El tiempo de evolución de una displasia hacia un carcinoma de cuello uterino es de aproximadamente entre 10 y 20 años, lo que hace que el cáncer cérvico-uterino sea una enfermedad relativamente fácil de prevenir ⁽³⁶⁾. La edad promedio de las mujeres con cáncer in situ es 10 a 15 años inferior a la media de las pacientes con carcinoma invasor ⁽³⁷⁾.

La progresión de esta enfermedad es lenta y presenta los siguientes periodos (2):

- Primero: paso del carcinoma in situ a la evidencia
- Segundo: paso de invasión incipiente del estroma al microcarcinoma.
- Tercero: paso del microcarcinoma al cáncer clínicamente manifiesto.

D. Clasificación.

De acuerdo a la extensión del cáncer se han creado categorías de empleo internacional. Esta clasificación clínica ha sido establecida por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Esta clasificación tiene repercusión en el tratamiento y pronóstico del paciente (2).

De acuerdo a las características histológicas del cáncer de cérvix, se puede clasificar de la siguiente manera:

A continuación se presenta la clasificación de FIGO de los carcinomas cervicouterinos (38).

Cuadro 4. Clasificación histológica del cáncer de cérvix

<p>Tumores escamosos Carcinoma escamoso o epidermoide Queratinizante No queratinizante Verrucoso</p> <p>Tumores glandulares Adenocarcinoma <i>in situ</i> Adenocarcinoma tipo endocervical Adenocarcinoma endometriode Adenocarcinoma de células claras</p> <p>Otros tumores epiteliales Carcinoma adenoescamoso Carcinoma adenoide quístico Carcinoma de células pequeñas Carcinoma indiferenciado</p>
<p>Según la diferenciación celular los tumores se catalogan en: grado 1 (bien diferenciado), grado 2 (moderadamente diferenciado), grado 3 (pobremente diferenciado).</p>

Fuente: Hardisson, 2009

A continuación se presenta la clasificación de FIGO de los carcinomas cervicouterinos

(38).

Estadio 0

Carcinoma preinvasor (Carcinoma Intraepitelial In Situ).

Estadio I

El carcinoma de estadio I se limita estrictamente al cuello uterino. No se debe tomar en cuenta la extensión al cuerpo uterino. El diagnóstico de los estadios IA1 y IA2 debe hacerse a partir de los exámenes microscópicos de un tejido extirpado, preferentemente un cono, que rodee la lesión entera.

- **Estadio IA:** Cáncer invasor identificado a través de un examen microscópico únicamente. La invasión se limita a la invasión del estroma medida con un máximo de 5 mm de profundidad y 7 mm de extensión horizontal.
- **Estadio IA1:** La invasión medida en el estroma no supera 3 mm de profundidad y 7 mm de diámetro.
- **Estadio IA2:** La invasión medida en el estroma está entre 3 y 5 mm de profundidad y no supera 7 mm de diámetro.
- **Estadio IB:** Las lesiones clínicas se limitan al cérvix, o las lesiones preclínicas son mayores que en el estadio IA. Toda lesión macroscópicamente visible incluso con una invasión superficial es un cáncer de estadio IB.
- **Estadio IB1:** Lesiones clínicas de tamaño máximo de 4 cm.
- **Estadio IB2:** Lesiones clínicas de tamaño superior a 4 cm.

Estadio II

El carcinoma de Estadio II se extiende más allá del cérvix, pero sin alcanzar las paredes pelvianas. Afecta la vagina, pero no más allá de sus dos tercios superiores.

- **Estadio IIA:** Ninguna afección parametrial evidente. La invasión afecta los dos tercios superiores de la vagina.
- **Estadio IAB:** Afección parametrial evidente, pero la pared pelviana no está afectada.

Estadio III

El carcinoma de estadio III se extiende hacia la pared pelviana. En el examen rectal, todas las zonas están invadidas por el cáncer entre el tumor y la pared pelviana. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Todos los cánceres con una hidronefrosis o una disfunción renal son cánceres de estadio III.

- **Estadio IIIA:** Ninguna extensión en la pared pelviana, pero afección del tercio inferior de la vagina.
- **Estadio IIIB:** Extensión a la pared pelviana, hidronefrosis o disfunción renal.

Estadio IV

El carcinoma de estadio IV se extiende más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa de la vejiga y/o del recto.

- **Estadio IVA:** Extensión del tumor a los órganos pélvicos cercanos.
- **Estadio IVB:** Extensión a los órganos distantes.

E. Citopatología.

En el extendido presenta una apariencia de "sucio" con diátesis hemorrágica, el fondo se observa granular con una hemorragia reciente o antigua (hemosiderófagos), también material necrótico y leucocitos polinucleares. Las células se observan sueltas, atípicas y de menor tamaño que en la displasia moderada. Existen criterios de diferenciación, se dice queratinizante cuando se observa orangofilia, diferenciación ectoendoplásmica, perlas córneas, canibalismo, células alargadas fibrilares y en "renacuajo" con núcleos picnóticos. Se habla de diferenciación no queratinizante cuando se observan grupos sincitiales, citoplasmas densos con bordes irregulares, angulados y núcleos centrales con nucléolo, y cromatina muy irregular con aclaración paracromáticos. Se observa una distribución irregular de la cromatina y la paracromatina, como espacios claros entre grumos gruesos de cromatina, los nucléolos son más prominentes ^(10,11).

F. Prevención.

La evidencia nos demuestra que solamente con el empleo de un enfoque integral, que logre adoptar de manera efectiva las diversas herramientas para satisfacer las necesidades de las diversas poblaciones y entornos, y que expanda el acceso a la prevención y atención del cáncer dentro del sistema de salud, se logrará un impacto significativo y sostenible sobre esta enfermedad.

También nos muestra que, muy independiente a los recursos disponibles del sistema de salud o de las características geográficas, los programas integrales de cáncer cervicouterino, para que logren ser costo-efectivos deben incluir una combinación de lo siguiente ⁽³⁹⁾:

- Una elección informada por parte de las mujeres y niñas respecto a las medidas de prevención y de atención de la enfermedad.
- El compromiso ético e informado por parte de los prestadores de servicios de salud.
- La prevención primaria, a través de la vacunación segura y accesible
- La prevención secundaria, reflejada en el diagnóstico y tratamiento de manera precoz en un entorno de atención apropiado.
- Planificación sanitaria y un sistema de soporte que procure el mayor impacto en la salud pública y fortalezca el sistema de prevención del cáncer Cervicouterino.
- Manejo de la enfermedad, cuidados paliativos y cuidados terminales necesarios.
- Un registro nacional de cáncer en funcionamiento, para monitorear el avance de los programas y medir su impacto con respecto a los costos nacionales del mismo.

1) *Prevención primaria.*

La manera de prevenir la infección por VPH en esta instancia es a través de la vacunación. Por ello, se han desarrollado dos vacunas contra la infección de las cepas VPH 16 y 18. Son vacunas con tecnología recombinante y preparadas a partir de proteínas cápsides que son purificadas y se reagrupan como partículas pseudovirales de tipo específico (PPV). Ambas actúan a nivel de la inmunidad humoral y celular ⁽³⁹⁾.

Ambas vacunas inducen altos niveles de anticuerpos neutralizantes en suero contra el VPH 16 y 18 en más del 99% de las mujeres que no han estado expuestas a esos tipos específicos del VPH ⁽⁴⁰⁾.

La edad adecuada, según la evidencia, es para niñas adolescentes (9, 10 a 13 años de edad) antes del inicio de la actividad sexual, Como prevención para el resto de su vida. Ambos tipos de vacunas han demostrado su capacidad de inducir una respuesta de memoria inmune! a través de una mayor frecuencia de células B de memoria ^(40,41).

Los ensayos clínicos exhaustivos y la vigilancia post mercadeo continúan demostrando que ambas vacunas contra el VPH tienen buenos perfiles de seguridad, con un nivel de seguridad similar a otras vacunas comúnmente administradas ^(42,43).

2) *Prevención secundaria.*

De acuerdo a la guía para la prevención y control de cáncer cervicouterino de la FIGO, propone que se debería desarrollar un enfoque de visita única, ya que se han dedicado varias décadas de esfuerzos con la proliferación de los programas de detección basados en visitas múltiples que no han tenido éxito en la reducción de las tasas de cáncer en entornos de escasos recursos. Lo que se pretende con este enfoque es realizar la detección y el tratamiento en la misma visita, de tal manera que se disminuya la posibilidad de que los resultados anormales se queden sin tratar ⁽³⁹⁾.

De acuerdo a la guía de Control integral del cáncer cervicouterino de la Organización Mundial de Salud (OMS) el año 2007, plantea las siguientes recomendaciones para el tamizaje ⁽⁴⁴⁾:

- 3) Los programas nuevos han de comenzar el cribado en las mujeres de 30 años en adelante; podrán realizar el cribado en mujeres más jóvenes solamente después de que el grupo más expuesto esté cubierto. Los

programas sistemáticos existentes no deben incluir mujeres menores de 25 años entre las destinatarias.

- 4) Si una mujer se puede someter a cribado solamente una vez en la vida, la edad óptima es entre los 35 y los 45 años. Una fuente más actual menciona entre 30-49 años ⁽⁴⁵⁾.
- 5) En las mujeres de más de 50 años, se puede proceder al cribado cada cinco años.
- 6) En las mujeres de entre 25 y 49 años, si se dispone de recursos, el intervalo puede ser de tres años.
- 7) No se recomienda el cribado anual a ninguna edad.
- 8) No es necesario el cribado a partir de los 65 años si los dos últimos frotis han dado resultados negativos.

Adicionalmente, en la publicación Directrices de la OMS sobre detección y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino (2014), se plantean las siguientes recomendaciones ⁽⁴⁵⁾:

- El tamizaje del cáncer cervicouterino debe aplicarse sin demora a las mujeres sexualmente activas que hayan obtenido un resultado positivo en la prueba del Virus de Inmodeficiencia Humana (VIH), aunque la evidencia científica sea de menor calidad para ellas.
- En cuanto a los intervalos de tiempo entre pruebas de tamizaje:
 - ✓ las mujeres con resultados negativos en la inspección visual con ácido acético (IVAA) o la citología, el intervalo entre las pruebas de tamizaje debe ser de tres a cinco años.
 - ✓ En las mujeres con resultado negativo en la prueba de VPH, el nuevo tamizaje debe ser después de mínimo de cinco años.

- ✓ A las mujeres que hayan recibido tratamiento se les debe realizar una prueba de seguimiento al cabo de un año para ver la eficacia del mismo.
- ✓ En mujeres VIH seropositivas o desconocido ante una prueba de tamizaje negativa, el intervalo entre aplicaciones repetidas del método de tamizaje debe ser de tres años.

2.1) La citología cervical.

La práctica generalizada de la detección de cáncer cervicouterino en las zonas más desarrolladas del mundo ha contribuido a la disminución de la incidencia de este tipo de cáncer, gracias principalmente al empleo de este método y al tratamiento de las lesiones precancerosas ⁽³⁹⁾.

La citología cervical exfoliativa (realizada con la coloración de Papanicolaou) consiste en el examen microscópico de células descamadas del cuello uterino ⁽⁴⁶⁾. Se considera un método sencillo, rápido y económico ⁽⁶³⁾.

Si se cuentan con los recursos necesarios, el inicio de detección con PAP debe darse entre los 21 y 25 años de edad. En las zonas de bajos recursos, el inicio debe ser aproximadamente a los 35 años de edad.

El intervalo entre pruebas de detección se debe apegar a estándares regionales aceptados, pero no debe exceder a los cinco años en mujeres menores de 60 años de edad ⁽³⁹⁾.

- Materiales.

La importancia de su elección radica en que se logre obtener el material celular necesario. Los materiales requeridos son los siguientes ⁽⁶³⁾:

- Guantes estériles.
 - Espejo vaginal.
 - Láminas.
 - Cepillo cervical.
 - Espátula de Ayre.
 - Brocha cervical.
 - Cepillo endocervical.
 - Fijador (spray o líquido).
-
- Toma de la muestra.

La toma de la muestra debe ser por personal calificado, por lo tanto debe realizarse programas de adiestramiento para este personal y se debe seguir una metodología controlada ⁽⁶⁴⁾.

Se debe tener en cuenta las siguientes consideraciones antes de tomar la muestra ^(65,66):

- No debe haber empleado medicamentos por vía vaginal en la semana previa.
- No debe emplear ducha vaginal 72 horas antes de la prueba.
- No mantener relaciones sexuales 24 horas previas al examen.
- No se debe someter a exploraciones en el cuello uterino en las 48 horas previas al examen.
- No se debe realizar el examen durante la menstruación ni en los tres primeros luego de este.

Para obtener una muestra adecuada se debe realizar una visión directa del cuello uterino con ayuda de un espéculo, el cual debe ser lubricado solo con agua. En caso de fluidos como sangre, moco o exudado en la superficie del cuello, se debe remover sólo con algodón humedecido suavemente ⁽⁶⁴⁾.

Se debe visualizar la zona de transformación de cuello uterino (unión escamo-columnar), que es el lugar de donde se debe tomar la muestra ⁽⁶⁵⁾.

Se deben tomar dos muestras: una del exocérnix y otra del endocérnix. Para ello, se puede emplear una variedad de instrumentos (cepillos endocervicales, espátulas de madera o de plástico), dentro de estos la espátula de Ayre. Este debe ser instruido en su extremo saliente al orificio cervical y luego se le debe girar en sentido de las manecillas del reloj. Se debe realizar un raspado en la línea escamo-columnar con el extremo redondeado de la espátula.

El extendido de la muestra obtenida en la lámina portaobjetos se debe realizar rápidamente, en un solo sentido, de manera longitudinal y no se debe frotar. Cada mitad de la lámina debe corresponder a una superficie de la espátula. Luego debe fijarse con ayuda de un spray fijador que evite el secado por el aire y así no se distorsionen las células.

Para enviar la muestra al laboratorio, se deben colocar las laminillas en cajas especiales de madera, plástico o cartón luego de 10 minutos de aplicado el spray para evitar que se peguen.

Si se desea emplear otra forma de fijación, se puede emplear una mezcla de éter a partes iguales o alcohol de 95 grados. En este caso, se debe colocar la lámina en un frasco de boca ancha que contiene el líquido fijador.

Luego de la fijación, se debe proceder a la coloración de las láminas en un tiempo no mayor de 10 días ^(65,66).

2.2) La colposcopía.

La colposcopía es un método de tamizaje que consiste en la observación directa del cuello uterino mediante un instrumento óptico llamado colposcopio. El colposcopio es

un instrumento que permite proveer de iluminación y magnificación adecuadas. Este instrumento consiste básicamente en un par de binoculares o serie de lentes fijados a algún tipo de sistema de soporte ⁽⁴⁴⁾.

La colposcopia por sí sola no constituye una herramienta suficiente, ya que tiene una baja sensibilidad y un valor predictivo bajo. Sin embargo, es esencial en un programa de detección de citología cervical para la valoración de los resultados anormales de la citología, con el fin de hacer un diagnóstico de neoplasia cervical preinvasiva o invasiva. Cuando se presenta un resultado anormal de la citología cervical, las directrices sobre cuándo realizar la colposcopia en caso de anomalías mínimas o de significancia indeterminada, varían entre los países. Sin embargo, para una anomalía de alto grado, la colposcopia es indicada ⁽³⁹⁾.

- Materiales.

Los instrumentos que se requieren para un examen colposcópico son los siguientes: bandeja riñón, recipiente con alcohol para fijar la extensión, frascos de solución salina, ácido acético al 5%, lugol, solución de Monsel, formol, jeringa para anestesia local, cepillos para citología, espéculos bivalvos, separador de las paredes vaginales, torundas de algodón, pinzas de anillos, pinzas de disección largas, espéculo endocervical, pinzas para biopsia con sacabocados, legra endocervical, pinzas de tenáculo y pinzas para pólipo cervical, Todo esto debe ir en una bandeja de instrumentos a un costado de la mesa de exploración. Esta bandeja puede también contener los instrumentos necesarios para realizar tratamiento con crioterapia o escisión electroquirúrgica con asa ⁽⁶⁷⁾.

- Técnica.

El examen colposcópico se puede realizar en cualquier momento del ciclo menstrual, aunque se considera un momento óptimo la fase estrogénica, ya que facilita el examen.

En caso la paciente presentara, atrofia de la mucosa es conveniente indicar estrógenos por 10 a 15 días previos al examen. Si la paciente presenta cervicocolpitis se aconseja antibioticoterapia para evitar la alteración del examen por las manifestaciones clínicas del cuadro.

En primer lugar se comienza con una exploración directa, primero de los genitales externo y luego con el espéculo para exponer en su totalidad el cuello uterino y llegar a observar los fondos de saco. En este punto se evalúan las características del cuello uterino como forma, tamaño, contenido vaginal, características del moco cervical; además se pueden tomar muestras para citología, para estudios bacteriológicos o para captura híbrida luego de la citología.

Se recomienda usar solución salina luego del examen directo para lavar el cuello y los fondos de saco, lo cual permite evaluar la red capilar cervical minuciosamente.

Lo siguiente, que constituiría una colposcopia ampliada, se basa en realizar una evaluación del cuello uterino después de la aplicación de reactivos, como el ácido acético que es la componente fundamental del examen colposcópico. Para ello, se emplea una solución de ácido acético del 3 al 5% que coagula y despeja el moco. Cuando el tejido epitelial es anormal, este sufre una "hinchazón" por la precipitación reversible de las proteínas nucleares y las citoqueratinas. Esta precipitación produce una opacificación blanquecina denominada acetoblanqueo. Si el epitelio escamoso es normal, no ocurre el fenómeno porque los núcleos de las células superficiales son escasos y el reactivo no penetra lo suficiente, por esto no se opaca el color del estroma subyacente.

Los objetivos de la prueba con ácido acético son:

- Una evaluación adecuada de la unión escamocilíndrica de manera que la colposcopia obtenga un resultado satisfactorio, para ello la unión escamocilíndrica y la zona de transformación deben ser totalmente visibles, de lo contrario se obtiene un resultado insatisfactorio.

- Una evaluación de las modificaciones fisiológicas o patológicas de las mucosas en busca de áreas epiteliales anormales para orientar la realización de una biopsia exocervical.

El otro reactivo que se emplea es una solución yodoyodurada de Lugol, lo cual permite emplear una técnica que se denomina como la prueba de Schiller y que se basa en el hecho de que el epitelio escamoso metaplásico original y el maduro recién formado contienen glucógeno, a diferencia de las lesiones intraepiteliales y el carcinoma invasor que no la contienen. El papel del yodo, al ser glucolítico, es permitir la captación del mismo en epitelios con glucógeno, es decir en el epitelio escamoso normal. Esta técnica se debe aplicar de manera sistemática, de manera que sea de ayuda para identificar lesiones que los otros métodos no identificaron ^(67,8).

- Indicaciones.

La indicación más frecuente se da cuando existe un resultado positivo de la citología en el proceso de un estudio de tamizaje. Cuando se encuentra lesiones intraepiteliales de alto grado que pueden ser un indicativo de carcinoma cervicouterino invasor de células escamosas, la indicación es inmediata. Cuando las lesiones son de bajo grado (NIC I), se puede citar a la paciente cada seis meses para control citológico hasta por dos años, si persiste la lesión o progresa, se indicaría colposcopia.

Ante un resultado de acetopositividad en la inspección visual con ácido acético con o sin lente de aumento, o un resultado positivo en la inspección visual con solución yodoyodurada de Lugol (IVL) está indicada la realización de una colposcopia ^(a).

También es una indicación en pacientes que consultan por presentar síntomas como sinusorragia, metrorragias o spotting, indiferente de cual sea el resultado de la citología, pues en estos casos los falsos positivos para citología tienden a aumentar.

Está indicada para el control de lesiones intraepiteliales en gestantes que permitan un seguimiento estricto cada dos meses hasta terminar la gestación.

También es útil para determinar la ubicación del sitio de la biopsia ante imágenes anormales en el cuello uterino. Así mismo, se indica para poder hacer un estudio topográfico de la lesión y determinar su tamaño, extensión, compromiso endocervical y de esta manera decidir una técnica terapéutica adecuada.

Por último también está indicada para poder realizar un seguimiento de lesiones tratadas y de esta manera detectar una persistencia o recidiva de dichas lesiones (8).

2.3) Legrado Endocervical.

Es un procedimiento sencillo, que consiste en la extracción de células del conducto endocervical con una legra para biopsia endocervical. Se debe emplear ante los siguientes casos (44):

- Si la citología cervical ha resultado positiva, pero no hay anomalías al observar con el colposcopio, lo cual haga sospechar que la lesión este en el conducto endocervical.
- Si la citología muestra una lesión glandular, independientemente del resultado de la colposcopia.
- Si la colposcopia tiene un resultado insatisfactorio.

G. Diagnóstico definitivo.

En este punto se deben hacer pruebas adicionales a las mujeres que tengan resultados positivos o anómalos en las pruebas de tamizaje para poder determinar un diagnóstico definitivo.

Para poder llegar a este diagnóstico, se debe emplear el examen histopatológico del tejido, que debe ser obtenido por biopsia, la cual en primera instancia puede ser guiada

por colposcopia. En este paso inclusive se puede aplicar tratamiento si, por ejemplo, se detectara una lesión premaligna con el colposcopio. En este caso, se podría aplicar crioterapia en la lesión (luego de la biopsia) o emplear la escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) ⁽⁴⁴⁾. Respecto a esto, hay evidencia de que los mejores métodos para tratar lesiones de bajo grado son los ablativos y para las lesiones de alto grado, los escisionales. Los métodos escisionales se pueden agrupar como la llamada conización cervical, dentro de la cual tenemos las siguientes formas: fría o quirúrgica, LEEP o radiofrecuencia y láser ⁽⁶⁸⁾.

Actualmente la conización cervical se considera el tratamiento de elección de las lesiones intraepiteliales de alto grado o NIC III ⁽⁶⁹⁾.

1) Escisión electroquirúrgica con asa (LEEP).

Este método también conocido como exéresis con asa grande de la zona de transformación consiste en sacar una muestra de las zonas anormales del cuello uterino, para lo cual emplea una especie de alambre delgado y caliente en forma de asa, que emplea una unidad electroquirúrgica que emite bajo voltaje de manera constante. Esta asa extirpa y coagula a la vez ⁽⁴⁴⁾.

Los instrumentos necesarios para la LEEP se deben colocar en una bandeja y son los siguientes ⁽⁶⁷⁾:

- Bandeja riñón.
- Frasco de formol.
- Frascos de solución salina, ácido acético al 5% y Lugol.
- Solución de Monsel.
- Frasco de anestésico local.
- Jeringa para anestesia.
- Aguja y sutura.
- Asas y electrodo de bola.

- Electrodo de retorno o placa dispersiva.
- Mango con interruptor.
- Espéculo vaginal aislado.
- Pinza portaesponjas.
- Pinza de disección.
- Torundas de algodón.
- Separador de las paredes vaginales aislado.
- Cureta endocervical.

El objetivo de este método es eliminar la lesión, así como la zona de transformación completa. Este procedimiento es rápido, con una duración entre 5 a 10 minutos, y sencillo de realizar. La muestra de tejido que se obtiene con este se envía al laboratorio para su estudio histopatológico ⁽⁴⁴⁾.

Para realizar este procedimiento se emplea anestesia local (lidocaína al 1%), la cual se aplica en tejido estrófico del exocérnix y se va administrando alrededor de los bordes de la lesión hasta una profundidad de 1 a 2mm. Se puede añadir vasopresina al anestésico para disminuir la hemorragia, pero no más de una unidad.

Para lograr una electrocirugía adecuada se debe usar una mínima cantidad de voltaje que sea necesaria para lograr una muestra aceptable con una mínima afectación térmica que permita su estudio histopatológico ⁽⁶⁷⁾.

La ventaja de esta técnica es que permite realizar diagnóstico y tratamiento a la vez.

Este procedimiento no se debe aplicar cuando la lesión es mayor de 1cm dentro del conducto cervical, en estos casos se debe emplear conización con bisturí. Tampoco se debe emplear en caso se sospeche de una lesión glandular o de un cáncer invasor. No se debe emplear en presencia de infecciones cervicouterinas. Se debe excluir a las gestantes o con un parto en las últimas 12 semanas. ⁽⁴⁴⁾.

3. OBJETIVOS.

3.1. Objetivo general.

- Evaluar la validez de la citología convencional y la colposcopia como pruebas de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix.

3.2. Objetivos específicos.

- Determinar la prevalencia de lesiones premalignas de cérvix en pacientes del INMP.
- Determinar la prevalencia de cáncer de cérvix de pacientes del INMP
- Determinar la sensibilidad de la citología cervicovaginal como prueba de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix.
- Determinar la especificidad de la citología cervicovaginal como prueba de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix
- Determinar el valor predictivo positivo (VPP) de la citología cervicovaginal como prueba de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix
- Determinar el valor predictivo negativo (VPN) de la citología cervicovaginal como prueba de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix
- Determinar la sensibilidad de la colposcopia como prueba de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix.

- Determinar la especificidad de la colposcopia como prueba de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix
- Determinar el valor predictivo positivo (VPP) de la colposcopia como prueba de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix
- Determinar el valor predictivo negativo (VPN) de la colposcopia como prueba de detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix.
- Comparar la capacidad discriminativa de la citología y la colposcopia para la detección precoz de displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo de cérvix a través de la comparación de las áreas bajo la curva de ROC (receiver operating characteristic) de ambas pruebas.

4. METODOLOGÍA.

4.1. Diseño del estudio.

Este estudio es de tipo observacional ya que no requiere control experimental en su realización. Es de tipo retrospectivo, pues se empleará datos ya consignados previamente en las historias clínicas. Presenta un diseño transversal, pues la observación del fenómeno se dará en un momento determinado.

4.2. Operacionalización de variables.

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento de medición	Criterio de medición	Valores finales
Edad	Tiempo de vida del paciente en el momento del diagnóstico	Cuantitativa	Intervalo	Historia clínica	Edad en años	Valor numérico
Diagnóstico por citología cervical	Grados de lesión cervical encontrados a través del método de Papanicolaou	Cualitativa	Ordinal	Técnica de Papanicolaou	Características citológicas para CEASI, LIEBG, LIEAG y Carcinoma de células escamosas.	POSITIVO: LIEAG o carcinoma de células escamosas. NEGATIVO: CEASI o LIEBG.
Diagnóstico por colposcopia	Características encontradas al observar la zona de transición con el colposcopio.	Cualitativa	Intervalo	Técnica de Colposcopia	Características colposcópicas compatibles con NIC I, NIC II o III y carcinoma invasor.	POSITIVO: NIC II, NIC III o carcinoma. NEGATIVO: Normal, NIC I
Prueba de Oro (Anatomopatología de conización)	Características histológicas de la muestra de la zona cervical alterada.	Cualitativa	Ordinal	Observación histológica por microscopía	Características histológicas encontradas en la pieza: Normal, Displasia leve, displasia moderada, displasia severa, Carcinoma in situ, carcinoma invasivo.	POSITIVO: Displasia moderada, severa, carcinoma in situ o carcinoma invasivo. NEGATIVO: Normal, displasia leve.

4.3. Población del estudio

Como población del estudio se consideró a aquellas pacientes que hayan sido sometidas a CONO LEEP en el periodo comprendido entre Enero del 2012 a Diciembre del 2015 en la Unidad de Ginecología Oncológica del Instituto Nacional Materno Perinatal.

4.4. Criterios de selección.

A. Criterios de inclusión:

- Pacientes sometidas a CONO LEEP por un resultado de biopsia con NIC II, III o carcinoma independiente al resultado de la colposcopia.
- Pacientes sometidas a CONO LEEP por un resultado de colposcopia con LIEAG, carcinoma o un LIEBG persistente independiente al resultado de la citología.
- Pacientes sometidas a CONO LEEP por citologías repetidamente patológicas (LIEBG, LIEABG, carcinoma) con una colposcopia con resultado no concluyente o normal.

B. Criterios de exclusión:

- No se consideró a las pacientes con resultados de citología, colposcopia o CONO LEEP que estaban incompletos o poco legibles en la historia clínica.

- No se consideró el resultado insatisfactorio (cuando no se visualiza adecuadamente la zona de transición) para la colposcopia.
- No se consideraron a pacientes gestantes.

4.5. Muestra.

Se consideró al total de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

4.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

Para la recolección de datos, se realizó la revisión de historias clínicas del servicio de Ginecología del INMP seleccionadas de acuerdo al periodo de estudio y a los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos. Para esto se diseñará una ficha de recolección de datos en Microsoft Office Excel.

4.7. Procedimientos de recolección de datos.

Con esta ficha se procedió a recoger los datos de las historias clínicas seleccionadas y posteriormente se confeccionó una base de datos con las variables del estudio en Microsoft Office Excel.

Para el recojo de datos se revisó el resultado de PAP de cada paciente seleccionada y el grado de lesión cervical encontrado de acuerdo a la nomenclatura de Bethesda (CEASI,

LIEBG, LIAG, carcinoma de células escamosas), luego de lo cual se clasificó en resultado positivo o negativa de acuerdo a lo planteado en la operacionalización de variables

Se revisó el resultado de colposcopia con de cada paciente seleccionada, consignando si esta era positiva o negativa de acuerdo a lo planteado en la operacionalización de variables.

Se revisó el resultado de anatomopatología del CONO LEEP con su clasificación correspondiente: normal, displasia leve, displasia moderada, displasia grave, carcinoma in situ, carcinoma invasivo y se consignó como positivo o negativo en la base de datos de acuerdo a la operacionalización de variables.

4.8. Plan de análisis estadístico de los datos.

Se realizó el análisis de datos con ayuda de los paquetes estadísticos Epi Info 6 y Epidat 3.1.

La descripción de las variables se realizó mediante tablas de distribución de frecuencias, medianas y gráficos de barras.

Se diseñó tablas de contingencia para la comparación de los resultados de la citología (positivo y negativo) vs el resultado del CONO LEEP (positivo y negativo), de igual manera se diseñó una tabla para comparar el resultado de la colposcopia vs el resultado deL CONO LEEP. Con ello se procedió a evaluar la validez de la citología cervical y la colposcopia como pruebas de tamizaje calculando los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para cada una, y tomando como prueba de oro al resultado anatomía patológica del CONO LEEP con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Para comparar la capacidad discriminativa de la citología cervical y de la colposcopia, se procedió a determinar las Curva de ROC de ambas pruebas y comparar las áreas bajo la curva de ROC (AUC) de ambas pruebas.

5. ASPECTOS ÉTICOS.

Este es un estudio observacional transversal, por lo cual no se empleó la experimentación en los pacientes (sujetos de estudio), con lo que hubo un mínimo riesgo para los participantes. Se empleó solamente los datos necesarios de la Historia Clínica de cada paciente seleccionada de acuerdo a los criterios de selección y exclusión.

Se respetó la confidencialidad de los datos obtenidos de la historia clínica, así como de la identidad de las pacientes, limitando su empleo solamente a los objetivos estipulados del estudio, más no para otros fines que puedan perjudicar al paciente, respetando el principio de no maleficencia.

6. RESULTADOS.

El presente estudio abarca el periodo comprendido entre Enero del 2012 a Diciembre del 2015. En este periodo, se realizó el procedimiento de CONO LEEP a 145 pacientes, ello debido a que entre Abril y Diciembre del 2014 se presentó una huelga médica y no se realizaron procedimientos de CONO LEEP durante ese periodo. De las 145 pacientes, se consideraron a 125 de ellas para el estudio, pues cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

La media de la edad \pm desviación estándar (DE) de las mujeres estudiadas fue de 37.63 ± 9.82 . La media del inicio de las relaciones sexuales fue de 18.06 ± 3.59 , el 49% de las pacientes inició sus relaciones sexuales a los 17 años de edad o menos, además, de aquellas que presentaban displasia moderada o una lesión mayor, el 55.8% habían iniciado sus relaciones a los 17 años de edad o antes. La media del número de parejas sexuales de las pacientes estudiadas fue de 2.42 ± 1.55 , el 39.39% de las pacientes tuvo más de dos parejas sexuales, además se vio que el 51.02 % de las pacientes que tenían displasia moderada o una lesión mayor habían tenido más de 2 parejas sexuales.

La prevalencia de las lesiones premalignas para el periodo 2012 – 2015 fue de 84%. La prevalencia de cáncer de cuello uterino encontrado en el estudio para el periodo mencionado fue de 32 por 1000 pacientes. En el gráfico 1, se observa que la displasia leve fue el diagnóstico más frecuente en las pacientes del estudio, en segundo lugar se encuentra la displasia moderada y el carcinoma in situ fue más frecuente que la displasia severa.

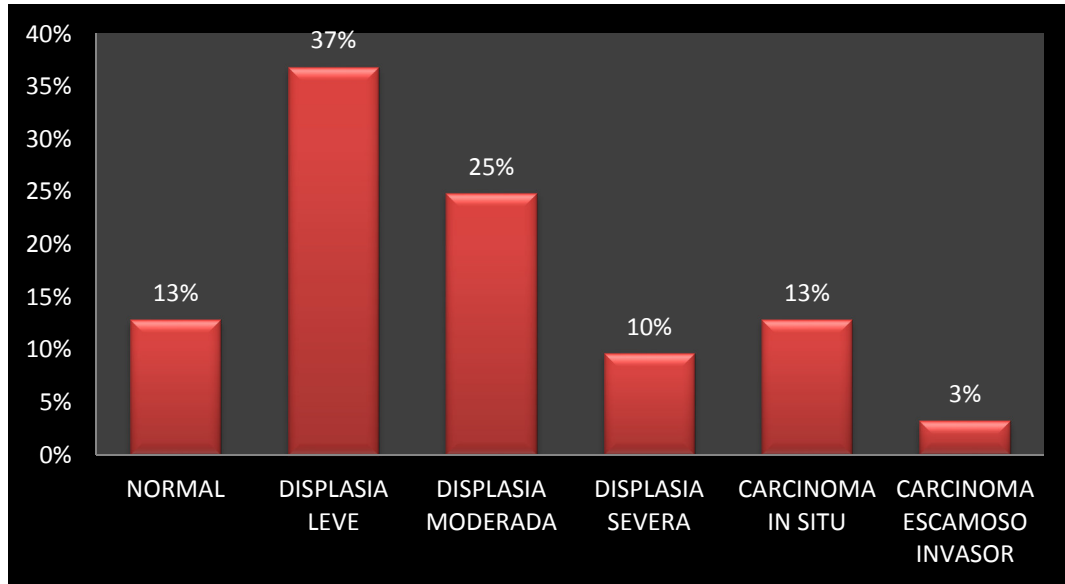


GRÁFICO 1. Distribución de diagnósticos de acuerdo a la anatomía patológica del CONO LEEP

En la tabla 1, se observa que tanto las neoplasias benignas como las malignas se concentran principalmente en las pacientes de 35 a 49 años de edad, siendo la neoplasia más frecuente para este rango de edad, la displasia leve. Para las pacientes menores de 35 años de edad, la neoplasia más frecuente fue la displasia leve. En las pacientes menores de 35 años, la neoplasia más frecuente también fue la displasia leve. En las pacientes de 50 a 74 años no se presentó ningún caso de carcinoma escamoso invasor, el cual se distribuyó entre las pacientes de 49 años de edad o menos.

TABLA 1. Distribución de las neoplasias benignas y malignas de cérvix según la edad.

EDAD	DL	DM	DS	CIS	CEI	TOTAL
	%	%	%	%	%	%
<35	16.51	11.05	3.67	5.5	1.83	38.56
35-49	22.94	16.51	4.59	6.4	1.83	52.27
50-74	2.75	0.92	2.75	2.75	0	9.17
>74	0	0	0	0	0	0
TOTAL (%)	42.2	28.48	11.01	14.65	3.66	100

DL: displasia leve, DM: displasia moderada, DS: displasia severa, CIS: carcinoma in situ, CEI: carcinoma escamoso invasor.

En la tabla 2, se muestran los resultados del PAP confrontados con los resultados de la anatomopatología del CONO LEEP.

TABLA 2. Tabla de contingencia PAP * CONO LEEP

PAP	CONO LEEP		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
POSITIVO	23	5	28
%	19.8	4.3	24.1
NEGATIVO	35	53	88
%	30.2	45.7	75.9
TOTAL	58	58	116
%	50	50	100

En la tabla 3, se muestra el rendimiento de la citología cervical o PAP frente al resultado de anatomía patológica del CONO LEEP con un intervalo de confianza (IC) de 95%. En ella se puede observar que la prueba presenta una baja sensibilidad (39.66%), es decir el 39% de las pacientes que presentan displasia moderada o una lesión mayor han presentado un resultado positivo en el PAP con lo que se ve que la prueba no tiene una buena capacidad para captar a aquellas que realmente presentan displasia moderada o una lesión mayor. La prueba presentó una elevada especificidad (91.38%), pues el 91.38% de las pacientes que no tienen displasia moderada o una lesión mayor tuvieron un resultado negativo en el PAP, con lo cual vemos que tiene una buena capacidad para discriminar a aquellas pacientes que realmente no presentan displasia moderada o una lesión mayor.

También se observa que presenta un valor predictivo positivo elevado de 82.14%, es decir, el 82,14% de las mujeres que fueron catalogadas con un resultado positivo por el PAP realmente tenían displasia moderada o una lesión mayor, con lo cual la prueba presenta un bajo índice de falsos positivos. Así mismo, también presenta un buen valor

predictivo negativo de 60.23%, es decir, el 60.23% de las que fueron catalogadas con un resultado negativo por el PAP, realmente no presentan displasia moderada o una lesión mayor, lo que nos indica que la prueba tiene una menor cantidad de falsos negativos como resultado.

En la misma tabla, encontramos que el PAP posee una razón de verosimilitud positiva (RVP) de 4.6%, es decir, que una paciente tiene 4,6 más posibilidades de tener realmente displasia moderada o una lesión mayor cuando el PAP da un resultado positivo.

TABLA 3. Rendimiento de la citología cervical (PAP) frente a la anatomía patológica del CONO LEEP

PAP	Valor	IC 95%
Sensibilidad (%)	39.66	26.20 - 53.11
Especificidad (%)	91.38	83.29 - 99.46
Valor Predictivo + (%)	82.14	66.17 - 98.11
Valor Predictivo - (%)	60.23	49.43 - 71.02
Razón de verosimilitud +	4.6	1.88 - 11.27
Razón de verosimilitud -	0.66	0.53 - 0.83

En la tabla 4, se muestra los resultados de la colposcopia confrontados con los resultados de la anatomía patológica del CONO LEEP.

TABLA 4. Tabla de contingencia COLPOSCOPIA * CONO LEEP

COLPOSCOPIA	CONO LEEP		TOTAL
	POSITIVO	NEGATIVO	
POSITIVO	45	21	66
%	38.8	18.1	56.9
NEGATIVO	13	37	50
%	11.2	31.9	43.1
TOTAL	58	58	116
%	50	50	100

En la tabla 5, se observa que la colposcopia presenta una alta sensibilidad (77.59%), pues el 77.39% de pacientes que presentan displasia moderada o una lesión mayor presentan un resultado positivo en la colposcopia practicada, con lo que se observa que la prueba tiene una buena capacidad para captar aquellas pacientes que realmente presentan displasia severa o una lesión mayor. La especificidad de la colposcopia es de 63.79%, es decir, que el 63.79% de las pacientes que no tienen displasia moderada o una lesión mayor presentan un resultado negativo en la colposcopia, con lo que se deduce que tiene buena capacidad de discriminación a aquellas pacientes que realmente no tienen displasia moderada o lesiones mayores.

En la tabla 5, también se observa que esta prueba presenta un buen valor predictivo positivo (68.18%), pues el 68.18% de las pacientes que obtuvieron un resultado positivo en la colposcopia realmente tenían displasia moderada o una lesión mayor con lo que vemos que esta prueba tiene un índice menor de falsos positivos. El valor predictivo negativo de la prueba fue alto (74%), ya que el 74% de las pacientes que fueron catalogadas con un resultado negativo en la colposcopia realmente no presentaban displasia moderada o una lesión mayor con lo que vemos que la prueba presenta un bajo índice de falsos negativos.

Por último, la tabla nos muestra una razón de verosimilitud positiva de 2.14, que quiere decir que una paciente tiene 2.14 más posibilidades de presentar realmente una displasia moderada o una lesión mayor cuando el resultado de la colposcopia positiva.

TABLA 5. Rendimiento de la colposcopia frente a la anatomía patológica del CONO LEEP

COLPOSCOPIA	Valor	IC 95%
Sensibilidad (%)	77.59	65.99 - 89.18
Especificidad (%)	63.79	50.56 - 77.02
Valor Predictivo + (%)	68.18	56.19 - 80.18
Valor Predictivo - (%)	74	60.84 - 87.16
Razón de verosimilitud +	2.14	1.48 - 3.10
Razón de verosimilitud -	0.35	0.21 - 0.59

En el gráfico 2, se puede observar una comparación entre el PAP y la colposcopia en cuanto a su discriminación diagnóstica (presencia de displasia moderada o una lesión mayor), para ello se necesita el valor del área bajo la curva (AUC) de ambas pruebas. El AUC del PAP es de 0.6892 con un IC 95% (0.6151- 0.7633) y el AUC de la colposcopia es de 0.7201 con un IC 95% (0.6349 – 0.8053). En el caso del PAP, se puede ver que el AUC es mayor a 0.50, lo cual nos indica que tiene alguna capacidad de discriminación para identificar a las pacientes con displasia moderada o una lesión mayor de aquellas que no las presentan. El AUC de la colposcopia se aleja aún más del 0.50 y se acerca más al AUC de 1.00 (donde la discriminación es perfecta), lo cual nos indica que tiene una capacidad aceptable para discriminar a las pacientes que presentan displasia moderada o una lesión mayor de aquellas que no las presentan.

De los resultados mencionados, si comparamos las curvas de ambas pruebas se puede sugerir que la colposcopia tiene mejor discriminación diagnóstica que el PAP, ya que su AUC es mayor. No se puede afirmar una diferencia significativa entre estas dos pruebas, ya que se requiere un análisis estadístico más detallado que no se contempla en este estudio.

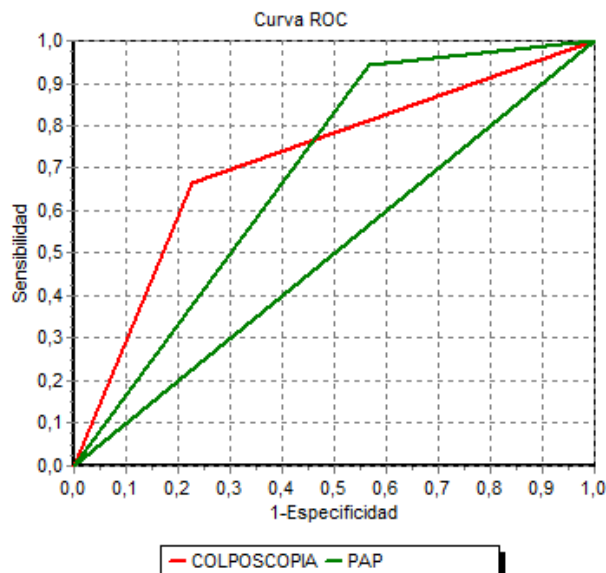


GRÁFICO 2. Comparación de curvas de ROC de la citología cervical y la colposcopia

7. DISCUSIÓN.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar cáncer de cuello uterino, el principal es la infección por VPH ⁽¹⁶⁾, también aquellos relacionados a la conducta sexual, como el inicio precoz de las relaciones sexuales y la historia de varias parejas sexuales ^(22,70). En este estudio, la mayoría de las pacientes con displasia moderada o una lesión mayor (55.8%), iniciaron su vida sexual a los 17 años o antes. De igual manera, la mayoría de las pacientes con dichos diagnósticos (51.02%) tienen una historia de más de tres parejas sexuales.

Como se ha mencionado antes, la aparición de cáncer de cuello uterino resulta de la progresión de las displasias cervicales, las cuales son más frecuentes en general entre los 20 a 30 años de edad ⁽⁷¹⁾. Este hecho difiere de este estudio que encontró dichas lesiones con más frecuencia en pacientes entre los 35 a 49 años de edad y en segundo lugar en las pacientes menores a los 35 años de edad. Posiblemente se obtuvo este resultado porque la mayor parte de las pacientes del estudio se encuentran entre los 35 a 49 años de edad. La displasia severa es más frecuente entre los 35 a 49 años ^(34,35), hecho que coincide con este estudio. El carcinoma in situ es más frecuente entre los 25 a 35 años de edad ⁽⁷¹⁾, en este estudio fue más frecuente en pacientes entre mayores (35 a 49 años de edad). El carcinoma escamoso invasor es más frecuente en mujeres mayores de 40 años ⁽⁷¹⁾. En nuestro estudio solo se reportaron casos en pacientes de 49 años de edad o menos, de las cuales una tenía 40 años y el resto eran menores.

Los resultados del estudio de la validez diagnóstica del PAP son muy variables en diversas investigaciones, como se observó en la revisión sistemática de Nanda y col con una variación de la sensibilidad de 30% a 87% y de la especificidad de 86 a 100% ⁽⁴⁷⁾. Los resultados del presente estudio concuerdan con los rangos de la revisión sistemática mencionado, de donde se puede desprender que el PAP presenta una tendencia a tener una mejor especificidad que sensibilidad.

El estudio de Barut y col encontró un VPP de 26%, un resultado muy diferente al de este estudio, donde se obtuvo un 82.14%. Este estudio obtuvo un VPN de 60.23% un valor menor al estudio de Barut (92%), pero que es un valor aceptable para lograr un acierto de pacientes "sanos" (LIEBG, normal) al momento de dar un resultado negativo.

En el contexto latinoamericano, Sánchez y col ⁽⁵⁸⁾ evaluaron la citología tomando como punto de corte a LIEAG para un resultado positivo y encontraron un valor de sensibilidad (39%) semejante al de este trabajo (39.66%). La especificidad en ambos casos fue alta, aunque el de este estudio fue mucho mejor (91.38%), el VPP también fue semejante, excepto el VPN que fue mayor en este trabajo (60.23%), lo que indica un menor índice de falsos negativos. En comparación al estudio de Carrascal ⁽⁵⁹⁾, el presente trabajo presenta valores de especificidad, VPP y VPN cercanos a los de dicho estudio, aunque la sensibilidad de este estudio es mucho menor que la de Carrascal, por tanto la capacidad de poder captar más pacientes con displasia moderada o una lesión mayor es mucho menor.

Existen estudios latinoamericanos que han tomado como diagnóstico o resultado positivo a las LiEBGs o carcinoma invasor, y como resultado negativo a la citología normal o patología inflamatoria ^(55,56). Si comparamos los valores de dichos trabajo con los de este trabajo, encontramos que ellos obtuvieron una mejor sensibilidad (55.8% y 74.3%) para el PAP. Aunque en cuanto a especificidad, este trabajo obtuvo un mejor valor. El resultado de VPP encontrado (82.14%) se acerca al de los estudios en referencia (77.1% y 91.6%), lo cual nos indica que el PAP tiene valor clínico cuando da un resultado positivo. El resultado de VPN encontrado (60.23%) es levemente mayor a los valores de dichos trabajos (51.3% y 42.7 %), con lo que la prueba en este estudio tiene menos falsos negativos y su capacidad discriminatoria al momento de dar un resultado negativo es mejor.

Al comparar este estudio con otros trabajos peruanos, encontramos que los pocos realizados (Oña, 1997 y Cabrera, 2003), han tomado como punto de corte la presencia de lesiones intraepiteliales para considerar un resultado positivo ^(48,62). El resultado de

sensibilidad de Oña (46%) es más semejante al de este estudio (39.66%) que la sensibilidad obtenida por Cabrera (80%), el cual obtuvo un mejor resultado para el mismo. La especificidad obtenida (91.38%) es más semejante a la de Oña (99%). El valor obtenido de VPP (82.14%) es superior al de los otros estudios (68.4% y 58%). En cuanto al VPP, el de Oña fue mucho mejor (81.9%).

Según lo que ya se ha mencionado, la sensibilidad de la citología es muy variable, aunque tiene tendencia a disminuir mientras el punto de corte se va desplazando hacia las lesiones mayores, como muestra el estudio de Uzcátegui ⁽⁶⁰⁾. Como este estudio tuvo como punto de corte a la displasia moderada es posible que haya influido en su baja sensibilidad.

Si consideramos a los falsos negativos como una medida en la evaluación de la calidad, dado que en este estudio presenta un alto valor (60.34%), sería útil realizar una segunda observación rápida de aquellas citologías negativas. El alto valor de falsos negativos podría deberse a factores que no permiten una adecuada visualización del frotis, como el exceso de inflamación o la presencia de cambios celulares por *Cándida* o *Trichomonas*; también podría deberse a un error en el muestreo citológico (que no se tome bien o que no se tome del lugar adecuado), por lo que no se pueden ver células neoplásicas; o por un error en la lectura y/o interpretación que pueden deberse a la falta de experiencia o falta de conocimientos del observador ^(2,58).

La especificidad de esta prueba, como ya se ha contrastado, es generalmente alta, con lo que se puede afirmar que tiene una buena capacidad para captar a aquellos que no presentan lesiones de alto grado.

El valor predictivo positivo (VPP), de acuerdo a lo discutido, es generalmente alto, por lo que se puede afirmar tiene una alta probabilidad de acertar en el diagnóstico cuando da un resultado positivo, lo cual lo hace una prueba de utilidad clínica. En nuestro estudio esto se corrobora con el valor de verosimilitud positiva obtenido, que nos indica que las pacientes tienen 4.6 veces más posibilidades de presentar displasia moderada o una lesión mayor cuando la citología resulta positiva.

El valor predictivo negativo (VPN) encontrada en general es buena, por lo que podemos deducir que presenta una mayor probabilidad de acertar con las pacientes que presentan displasia leve, una citología inflamatoria o una citología normal cuando da un resultado negativo. Este hecho nos vuelve a indicar que el PAP tiene utilidad clínica.

Hay que acotar que los valores predictivos elevados en este estudio estuvieron influenciados por la alta prevalencia de la displasia moderada y las lesiones mayores (50%) en la población estudiada, lo que a su vez está influenciado por la mayor proporción de mujeres entre los 35 – 49 años, que es donde se ve con más frecuencia la displasia severa y el carcinoma in situ.

Los resultados del estudio de validez de la colposcopia fueron abordados en un metaanálisis de 1998, el que consideró también aquellos estudios que tenían como punto de corte a la LIEAG para considerar un resultado positivo ⁽⁵³⁾, obteniendo como resultado una alta sensibilidad (85%), semejante a este estudio (77.59%). La especificidad obtenida por el metaanálisis (69%) también fue semejante al del presente estudio (63.79%). Con estos resultados observamos que la colposcopia tiene una buena capacidad para captar a aquellas mujeres con displasia moderada o una lesión mayor, así mismo una capacidad aceptable para captar mujeres que no presentan dichas lesiones.

En el estudio de Barut y col, se encontró un VPP de 52%, un resultado menor al de este estudio (68.18%), pese a ello el PAP sigue teniendo una aceptable probabilidad de acertar cuando da un resultado positivo. El VPN de Barut fue de 96% y el de este estudio de 74%, lo que nos indica que tiene una alta probabilidad de acertar cuando da un resultado negativo.

Dentro de los estudios latinoamericanos, el estudio de Sánchez y col que tomó como punto de corte a la LIEAG ⁽⁵⁸⁾, encontró una sensibilidad muy elevada (99%), levemente más elevada que la de este estudio. La especificidad de este estudio fue mejor que la Sánchez (43%). El VPP y el VPN de este estudio fueron menores a los de Sánchez, pero siguen siendo buenos resultados que demuestran la utilidad clínica de la prueba. El

estudio de Carrascal ⁽⁵⁹⁾, también con un punto de corte en LIEAG, encontró valores para la sensibilidad, especificidad, VPP Y VPN semejantes a las de este estudio.

En nuestro contexto nacional, los valores de la sensibilidad de que encontraron Cabrera y Oña ^(48,62) fueron altos y semejantes al de este estudio, con lo que vemos que la colposcopia tiene una muy buena capacidad para captar a las pacientes con displasia moderada o una lesión mayor. Los resultados de especificidad de estos estudios (25% y 28,1%) fueron bastante inferiores al presente estudio (63.79%). Los resultados de VPP también fueron inferiores al de este estudio. Los resultados de VPN en los estudios de Oña y este estudio fueron buenos.

La sensibilidad de la colposcopía, de acuerdo a la comparación con diversos estudios, es elevada, lo cual le brinda una buena capacidad para captar a aquellas pacientes que presentan displasia moderada o lesiones mayores, lo cual es óptimo para una prueba de tamizaje.

La especificidad de la colposcopía, es variable entre los estudios revisados, pero es semejante al del metaanálisis antes mencionado, es decir tiene una especificidad aceptable. Esto al menos es aplicable al contexto de este estudio, lo cual le da la cualidad de tener una buena capacidad para captar aquellas pacientes sanas o con una displasia leve.

El valor predictivo positivo (VPP) de la colposcopía es en general aceptable, excepto en el estudio de Cabrera que puede deberse a que la prevalencia es más baja que la de este estudio. Con estos resultados, podemos deducir que la colposcopía tiene utilidad clínica para detectar displasia moderada o lesiones mayores cuando da un resultado positivo.

El valor predictivo negativo (VPN) de la colposcopía, se deduce, es buena, lo cual le otorga utilidad clínica para detectar a aquellas pacientes que no presentan displasia moderada o una lesión mayor.

El metaanálisis de Mitchel y col obtuvo un para el área debajo de la curva ROC de la colposcopia un valor de 0.82 que es mayor que el de este trabajo (AUC = 0.72), aunque ello no implica que deje de ser un buen valor, ya que ambos se acercan a un AUC de 1.00, lo que nos indica que la prueba discrimina bien entre pacientes con displasia leve o sanas de pacientes con displasia moderada o lesiones mayores. Como se mencionó en los resultados de este trabajo, si comparamos las dos pruebas diagnósticas de este estudio, sólo se puede sugerir que la colposcopia discrimina mejor que la citología.

8. CONCLUSIONES.

- 1) La prevalencia de las lesiones premalignas es alta y predomina en mujeres de 35 a 49 años.
- 2) La citología y la colposcopia han demostrado tener una utilidad clínica para la detección precoz de displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ y carcinoma escamoso invasor.
- 3) La colposcopia tiene una mayor captación de pacientes con displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ y carcinoma escamoso invasor que la citología, es decir, presenta mejor sensibilidad que la citología, lo cual no es lo esperado, pues la citología debería presentar una sensibilidad mayor, ya que es una prueba de tamizaje inicial.
- 4) La baja sensibilidad de la citología se debe al alto porcentaje de falsos negativos, lo cual podría ser producto de posibles errores que básicamente dependen de los profesionales encargados de realizar la prueba.

- 5) La citología y la colposcopia tienen una buena capacidad para discriminar a las pacientes que presentan displasia moderada o una lesión mayor de aquellas que presentan displasia leve o están sanas.

9. RECOMENDACIONES.

Se debe continuar sensibilizando a las mujeres acerca de la importancia del cribado de las lesiones neoplásicas del cuello uterino ya que presentan una alta prevalencia en esta población, principalmente en mujeres menores de 49 años que es donde mayormente se agrupan las lesiones premalignas, dado que la citología y colposcopia tienen utilidad clínica para su detección y de esta manera se puede prevenir su progresión a cáncer de cuello uterino, lo que finalmente contribuiría a disminuir la alta incidencia de este cáncer en nuestro medio.

Se debería realizar una segunda observación rápida a las citologías con resultado negativo con el fin de disminuir los falsos negativos, o sería aún mejor detectar y corregir los errores presentes en la recolección, transporte y la observación de las muestras para lograr una mejor sensibilidad, que es lo esperado de una prueba de tamizaje y sobre todo porque la citología es la primera prueba de tamizaje que se emplea en detección de lesiones neoplásicas, por lo que debería tener una mayor sensibilidad que la colposcopia.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1) Moore KL, Dalley AF. Anatomía con orientación clínica. 5a ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2007.
- 2) Alonso P, Lazcano EC, Hernández M. Cáncer cervicouterino: diagnóstico, prevención y control. 2ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2005.
- 3) Lacruz C, Fariña J. Citología ginecológica: de Papanicolaou a Bethesda. España: Editorial Complutense; 2003.
- 4) Maguire NC. Current use of the Papanicolaou system in gynecologic cytology. *Diagn Cytopathol* 1988; 4: 169-76
- 5) Reagan. The cellular morphology of carcinoma in situ, dysplasia and atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer, Philad* 6th, 224. 1953.
- 6) Richart RM. Cervical Intraepithelial Neoplasia: a review. En: Sommers SL (ed). *Pathology Annual*. Appleton-Century- Croft. East Morwalk: 301-28, 1973.
- 7) NCI. National Cancer Institute Workshop: the 1998 Bethesda system for reporting cervical vaginal cytologic diagnosis. *JAMA* 1989; 262: 931-4.
- 8) Tatti SA. Colposcopia y patologías del tracto genital inferior. 1ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008.
- 9) The Bethesda Committee: The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Diagnosis. New York: Springer-Verlag NY Inc.; 1994.
- 10) DeMay RM. *The Art & Science of Cytopathology*. Chicago: ASCP Press: 1996. Ch 6. The Pao smear. Pp. 61-205.
- 11) Rodríguez J, Sáez de Santamaría J, Vázquez D. Cuadernos de Citopatología. España: Editorial Diaz de Santos; 2006.
- 12) Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [online]. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France) 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
- 13) Inen.sld.pe [Internet]. Lima: INEN; 2013 [actualizado 19 Ene 2016; citado 20 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>
- 14) Perú. Dirección General de Epidemiología. Análisis de la Situación del Cáncer en el Perú. Lima: MINSA; 2013.
- 15) Pierce Campbell, Christine M.,Curado, Maria Paula,Harlow, Siobán D.,Soliman, Amr S. (2012) Variation of cervical cancer incidence in Latin America and the

- Caribbean. *Rev Panam Salud Publica*;31(6) 492-498, June 2012. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892012000600007
- 16) Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
 - 17) Apgar BS, Brotzman G. HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal Papanicolaou smear. *Am Fam Physician* 1999;59:2794-801.
 - 18) Castellsagué X et al. Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Cervical Adenocarcinoma and Its Cofactors: Implications for Screening and Prevention For the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. 2006.
 - 19) Meijer CJ, Snijders PJ, van den Burle AJ. Screening for cervical cancer: should we test for infection with high-risk HPV? *CMAJ* 2000;163:535-8.
 - 20) Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, et al. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002;360:228-9.
 - 21) Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106-14.
 - 22) Bosch FX, Manos MM, Muñoz M, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International Biological Study on Cervical Cancer (I BSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
 - 23) Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJL, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
 - 24) Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286:3106-14.
 - 25) Muñoz N, Kato I, Bosch FX, Eluf-Neto J, de San Jose, Ascunce N, et al. Risk factor for HPV detection in middle-age women. *Sex Transm Dis* 1996;23:504-10.
 - 26) Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283:1031-7.

- 27) Castañeda-Iñiguez MS, Toledo-Cisneros R, Aguilera-Delgadillo M. Factores de riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres de Zacatecas. *Salud Pública Méx* 1998;40:330-8.
- 28) Thun MJ, Apicella LF, Henley SJ. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom. *JAMA* 2000;284:706-12.
- 29) Hasenyager C. Knowledge of cervical cancer screening among women attending a university health center. *J Am Coll Health* 1999;47:221-4.
- 30) Lorant V, Boland B, Humblet P, Deliege D. Equity in prevention and health care. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:510-6. 51.
- 31) Lamadrid S. Aspectos socio-culturales de la sexualidad como factores obstaculizantes de la prevención secundaria del cáncer cérvico uterino. *Cad Saúde Púb* 1998;14 Sup 1:33-40.
- 32) Fernández ME, Tortolero-Luna G, Gold RS. Mammography and Pap test screening among low-income foreign-born Hispanic women in the USA. *Cad Saúde Pública* 1998; 14:133-47.
- 33) Ostör AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: A critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
- 34) Richart RM: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 131-3ç
- 35) Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T: Natural History of Displasia of the Uterine Cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(3): 252-8.
- 36) WHO (World Health Organization), *Comprehensive Cancer Control. A guide to essential practice*, WHO, Ginebra, 2006.
- 37) Disaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1999.
- 38) TNM Classification of malignant tumours. L. Sobin and Ch Wittekind (eds.), UICC International Union against Cancer, Geneva, Switzerland. pp155-157; 6th ed. 2002.
- 39) FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). *Guía global para la prevención y control del cáncer cervicouterino*. 2009. Disponible en: http://www.figo.org/sites/default/files/uploads/wg-publications/gynec-cancer/Spanish_version.pdf
- 40) Giannini SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV 16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (ASO4) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006 Aug; 24(33-34):5937-5949.

- 41) Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007 Jun 21;25(26):4931-9.
- 42) Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet*. 2009 Jul; 374(9686):301-14.
- 43) Kahn J. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009 Jul; 361(3):271-8.
- 44) Organización Mundial de la Salud. Control integral del cáncer cervicouterino: guía de prácticas esenciales. Suiza: OMS, 2007.
- 45) Organización Panamericana de la Salud. Directrices de la OMS sobre detección y tratamiento de las lesiones precancerosas para la prevención del cáncer cervicouterino. Washington, DC: OPS, 2014.
- 46) Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Manual Nacional de Normas y Procedimientos para la Prevención y el Control del Cáncer de Cuello Uterino. Asunción: OPS, 2010.
- 47) Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2000;132:810-819.
- 48) Oña J, Távara L, Ávila E, Durand E. Evaluación de la citología cérvicovaginal y la colposcopia como método diagnóstico en la neoplasia intraepitelial cervical. *Ginecol Obstet. (Perú)* 1997; 43 (3):249-50
- 49) Guibovich A. Sensibilidad y especificidad de la biopsia dirigida por colposcopia en el diagnóstico de cáncer de cérvix en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza del 2008 al 2013. *Horiz Med* 2014; 14 (3): 44-48
- 50) Solidoro A. Cáncer en el siglo XXI. *Acta Med Peru*. 2006; 23(2): 112-18.
- 51) Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2013;2:35. doi:10.1186/2046-4053-2-35.
- 52) Donis JH. Evaluación de la validez y confiabilidad de una prueba diagnóstica. *Avan Biomed*. 2012; 1(2): 73-81.
- 53) Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-Kortum R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1998 Apr;91(4):626-31.

- 54) Barut MU, Kale A, Kuyumcuoğlu U, Bozkurt M, Ağaçayak E, Özekinci S, Gül T. Analysis of Sensitivity, Specificity, and Positive and Negative Predictive Values of Smear and Colposcopy in Diagnosis of Premalignant and Malignant Cervical Lesions. *Med Sci Monit.* 2015 Dec 10;21:3860-7.
- 55) Gaitán H, Rubio JA, Eslava J. Asociación de la Citología Cervicovaginal Inflamatoria con la Lesión Intraepitelial Cervical en Pacientes de una Clínica de Salud Sexual y Reproductiva en Bogotá, Colombia 1999- 2003. *Rev. Salud pública.* 2004; 6 (3):253-269.
- 56) Sanabria J G, Herrera M A, Abreu M, Salgueiro V, Palacios G. Sensibilidad y especificidad de la citología orgánica cervical. *Pinar del río. Cuba.* 2005. Disponible en: http://www.conganat.org/7congreso/final/vistaImpresion.asp?id_trabajo=450 . Última visita 05 de Febrero de 2016.
- 57) Ramírez F, Ramírez G, Wong J. Correlación citocolpohistológica en lesiones intraepiteliales de cuello uterino. *Rev. Medicina .* 2005;11(2):113-108. Disponible en: <http://rmedicina.ucsg.edu.ec/archivo/11.2/RM.11.2.02.pdf>
- 58) Sánchez MF, Olivares AK, Contreras NA, Díaz MM. Certeza diagnóstica de la colposcopia, citología e histología de las lesiones intraepiteliales del cérvix. *Rev Invest Med Sur Mex,* 2013 Jun;20(2):95-99.
- 59) Carrascal M, Chávez C, Sesin F. Correlación diagnostica de la citología cervical versus colposcopia en lesiones premalignas de cáncer cervicouterino. *IPS Universitaria Barranquilla* 2013. Disponible en: <file:///C:/Users/Hp/Downloads/547-2000-1-PB.pdf>. Última visita 05 de Febrero del 2016.
- 60) Uzcátegui YB, Tovar MC , Lorenzo CJ, Mireya González. Patología vaginal: utilidad de la citología y la colposcopia como métodos diagnósticos. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012;72(3):161-170.
- 61) García E, Díaz J, Melo M, Parra F, Vera L, Orozco L. VALIDACIÓN DE LA CITOLOGIA CÉRVICO UTERINA CONVENCIONAL CON PRUEBA DE REFERENCIA HISTOPATOLÓGICA EN LA IDENTIFICACIÓN DE CÁNCER ESCAMOCELULAR INVASOR. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71(3): 184-188.
- 62) Cabrera J. Evaluación de la citología cervicovaginal y la colposcopia, como método de detección de la neoplasia intraepitelial cervical. *Rev Per Ginecol Obstet* 2003;49:155-9.
- 63) Trejo O et al. Manual para la detección oportuna de cáncer cervicouterino [Internet]. México: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado [Citado el 18 de Feb 2016]. Disponible en: http://www.vph-pcr-issste.mx/Descargas/manual_para_CC14.pdf

- 64) Organización Panamericana de la Salud. Manual de normas y procedimientos para el control del cáncer de cuello uterino. Washington, DC: OPS, 1990.
- 65) Alvarez R, Presno C, Marín MI. Toma de la muestra citológica [Internet]. Rev Cubana Med Gen Integr 1997;11(4): 11 [Citado el |8 Feb 2016]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol11_4_95/mgi11495.htm
- 66) Varela S. Citología Cervical. Rev Med Hondur 2005; 73:131-136.
- 67) Organización Panamericana de la Salud. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: manual para principiantes. Washington, DC: OPS, 2003.
- 68) Roa E, Osorio E, Lizana S, Herrera R. Conización leep en NIE de alto grado en una institución privada de salud. Rev Chil Obstet Ginecol 2009; 74(4): 259 - 262
- 69) Martin-Hirsch PL, Paraskeva E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001318.
- 70) Atalah E, Urteaga C, Rebolledo A, Villegas RA, Medina E, Csendes A. Diet, smoking and reproductive history as risk factor for cervical cancer. Rev Med Chil 2001; 129:597-603
- 71) González MJ, González B, Biete SA. Ginecología Oncológica. 3ed, Madrid: Menéndez Editores, 2000. p. 141.

