



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
Universidad del Perú. Decana de América  
Facultad de Medicina  
Escuela Académico Profesional de Medicina Humana

**Correlación entre citología, colposcopia e  
histopatología en pacientes con lesiones cervicales  
sometidas a conización. Hospital Nacional Dos de  
Mayo. 2014-2015**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano

**AUTOR**

Carlos Eusebio ZARI HIDALGO

**ASESOR**

Elsy Haydeé MINÍ DÍAZ DE MEDINA

Lima, Perú

2016



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## **Referencia bibliográfica**

---

Zari C. Correlación entre citología, colposcopia e histopatología en pacientes con lesiones cervicales sometidas a conización. Hospital Nacional Dos de Mayo. 2014-2015 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Académico Profesional de Medicina Humana; 2016.

---



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS  
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)  
FACULTAD DE MEDICINA



ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

Siendo las 15:30 horas del día veintinueve de febrero del año dos mil dieciséis, en el Aula 2 B del Pabellón de aulas de la Facultad de Medicina, en cumplimiento de lo señalado en el inciso "c" del Art. 66 del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (**R.R. 78337-84**), se reunió el Jurado integrado por los Doctores: David Díaz Leyva (Presidente), Dora Mariella Izaguirre Virhuez (Miembro) y Manuel Santiago Salazar Tenorio (Miembro).

Se realizó la exposición de la tesis titulada **"CORRELACIÓN ENTRE CITOLOGÍA, COLPOSCOPIA E HISTOPATOLOGÍA EN PACIENTES CON LESIONES CERVICALES SOMETIDAS A CONIZACIÓN. HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO. 2014-2015"**, presentado por don **Carlos Eusebio Zari Hidalgo**, para optar el Título Profesional de Médico Cirujano, habiendo obtenido el calificativo de *Dieciséis..... (17)*.

  
Dr. David Díaz Leyva  
Presidente

  
Dra. Dora Mariella Izaguirre Virhuez  
Miembro

  
Dr. Manuel Santiago Salazar Tenorio  
Miembro



## **Agradecimiento**

A Dios por darme vida, amor y fortaleza.

A mis padres por darme vida, una familia, una carrera y todo su amor.

A mi abuelito Eusebio, por su ejemplo constante y bondad sin límites.

A mis otros padres, hermanos y abuelos, tíos, sobrinos y primos por su apoyo y amistad sin condición.

A mis profesores y maestros, por construir puentes para aprendices como yo.

A mi asesora, la Dra. Elsy Mini, por su cariño y guía en esta contienda.

Al Dr. Roca por abrirme las puertas del hospital Dos de Mayo y a los Dres. Galvez y Parra, del servicio de Ginecología Oncológica, por su gentil apoyo y buena disposición.

A la Srta. Frida, por su paciencia y ayuda en estos largos años de carrera.

Al CEM, por su apoyo en este tiempo de egresado y a la Sra. Eliana por su ayuda sincera y desinteresada.

A mis amigos, mis hermanos, cuya amistad es un tesoro invaluable.

A mi esposa, por su sonrisa, amor y aliento cada día hasta siempre.

## **Dedicatoria**

Dedico este humilde y sencillo trabajo a mis buenos padres Juan y Julia, a Andrea, mi amada esposa, y a mi querida facultad, San Fernando.

## Índice general

Resumen .....	VII
Abstract.....	VIII
1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 Formulación del problema .....	3
1.2 Hipótesis.....	4
1.3 Objetivos.....	4
1.4 Bases teóricas .....	5
2. MATERIAL Y MÉTODO .....	28
2.1 Tipo y diseño del estudio .....	28
2.2 Población, muestra y muestreo .....	28
2.3 Criterios de selección.....	29
2.4 Operacionalización de las variables .....	30
2.5 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos .....	31
2.6 Procedimientos para la recolección de datos .....	32
2.7 Plan de análisis estadístico de los datos .....	32
2.8 Aspectos Éticos .....	33
3. RESULTADOS .....	35
3.1 Inclusión de casos .....	35
3.2 Edad de las pacientes.....	36
3.3 Evaluación de las pruebas diagnósticas.....	38
3.4 Evaluación de los casos .....	45
3.5 Control y seguimiento al tratamiento .....	49
4. DISCUSIÓN .....	51
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	55
5.1 Conclusiones .....	55
5.2 Recomendaciones .....	56
6. BIBLIOGRAFÍA .....	57
7. ANEXOS .....	67

## **Lista de tablas**

<b>Tabla N° 1. Grupos de edad según lesión cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.....</b>	<b>37</b>
<b>Tabla N° 2. Diagnóstico de lesión cervical según prueba usada. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.....</b>	<b>39</b>
<b>Tabla N° 3. Correlación entre la citología y el cono cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabla N° 4. Evaluación final de la citología. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.....</b>	<b>40</b>
<b>Tabla N° 5. Correlación entre la colposcopia y el cono cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.....</b>	<b>42</b>
<b>Tabla N° 6. Evaluación final de la colposcopia. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.....</b>	<b>43</b>
<b>Tabla N° 7. Correlación entre la biopsia guiada por colposcopia y el cono cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.....</b>	<b>43</b>
<b>Tabla N° 8. Evaluación de la biopsia guiada por colposcopia. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.....</b>	<b>44</b>
<b>Tabla N° 9. Correlación entre la colposcopia y la biopsia guiada por colposcopia. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.....</b>	<b>45</b>
<b>Tabla N° 10. Diagnósticos citohistopatológicos de las lesiones cervicales en pacientes sometidas a conización. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015. ....</b>	<b>47</b>
<b>Tabla N° 11. Concordancia entre citología, colposcopia, biopsia y cono cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015. ....</b>	<b>48</b>
<b>Tabla N° 12. Control a los 6 y 12 meses post cono según diagnóstico del cono cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.....</b>	<b>50</b>

## **Lista de gráficos**

**Gráfico 1. Pacientes sometidas a conización cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015..... 35**

**Gráfico N° 2. Pacientes según grupos de edad. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015..... 36**

**Gráfico N° 3. Situación de la paciente en el control a los 6-12 meses pos tratamiento. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015. .... 50**

## Resumen

**Correlación entre citología, colposcopia e histopatología en pacientes con lesiones cervicales sometidas a conización. Hospital Nacional Dos de Mayo. 2014-2015.**

**Introducción:** Una buena correlación entre las pruebas de tamizaje, diagnóstico y tratamiento de las lesiones cervicales optimiza su manejo, evita procedimientos innecesarios y maximiza recursos disponibles.

**Objetivo:** Determinar el nivel de correlación entre la citología, colposcopia e histopatología en lesiones cervicales de pacientes sometidas a conización.

**Diseño:** Investigación observacional analítica correlativa. **Lugar:** Servicio de Ginecología Oncológica, Hospital Nacional Dos de Mayo. **Participantes:**

Mujeres sometidas a conización (frío o LEEP) por LIE cervical, 2014-2015.

**Intervenciones:** Se identificó a las pacientes sometidas a cono cervical y luego se revisó las historias clínicas correspondientes. **Principales medidas**

**de resultados:** Frecuencia de los diagnósticos por cada prueba. Se usó tablas de contingencia para la correlación entre las pruebas y el índice Kappa ( $k$ ). Se tomó el cono cervical como prueba de oro. El análisis se hizo con SPSS v17.0. **Resultados:** Se obtuvo 87 casos. El 75% fueron mujeres de 30-59 años. La citología fue negativa en un 26,4%, con correlación diagnóstica leve ( $p > 0,05$ ). La colposcopia y la biopsia colposcópica mostraron correlación aceptable ( $k = 0,227$ ,  $p < 0,010$  y  $k = 0,311$ ,  $p < 0,000$ ). Hubo 8% de sobretratamiento. El 37,9% fue curada y el 20,7% no tuvo control oportuno. **Conclusiones:** La citología tuvo correlación pobre; la colposcopia, correlación aceptable; y la biopsia por colposcopia, mayor correlación y fue más confiable. Son necesarios mejorar la citología y un seguimiento postratamiento riguroso.

**Palabras clave (DeCS):** Correlación, citodiagnóstico, colposcopia, electrocirugía, LEEP, conización, neoplasia intraepitelial cervical.

## Abstract

### **Correlation of cytology, colposcopy and histopathology in patients with cervical lesions undergoing conization. Dos de Mayo National Hospital. 2014-2015.**

**Introduction:** A high level of correlation between the screening tests, diagnosis and treatment of cervix lesions improves the management of these, avoid unnecessary procedures and maximize available resources.

**Objectives:** To determine the level of correlation between cytology, colposcopy and histopathology of cervical lesions in patients who underwent conization.

**Design:** An analytic, correlative observational study.

**Location:** Oncologic Gynecology Service, Hospital Dos de Mayo.

**Participants:** Women undergoing cold knife or LEEP conization on cervical SIL, 2014-2015. **Interventions:** Procedures registries were reviewed to identify patients who underwent cervical cone and then each clinic history was reviewed.

**Main outcome measures:** Frequency diagnosis per test. Correlation between tests was assessed with Kappa index ( $k$ ). Cervical cone diagnosis was taken as the gold standard. The analysis was done with SPSS v17.0.

**Results:** 87 cases were obtained. 75% were women between 30 and 59 years. Cytology was negative in 26.4% and had a slight correlation ( $p > 0,05$ ). Colposcopy and colposcopy guided biopsy showed a fair correlation ( $k=0.227$ ,  $p < 0.010$  and  $k=0.311$ ,  $p < 0.000$ ). There was an 8% of overtreatment. A 37.9% of women were cured and 20.7% had no appropriate control.

**Conclusions:** Cytology had slight correlation. Colposcopy had fair correlation, and colposcopy guided biopsy was the most reliable test with better correlation. It is necessary to improve the performance of cytology and closely follow up the treated patients.

**Keywords (MeSH):** correlation, cytodiagnosis, colposcopy, LLETZ, LEEP, conization, cervical intraepithelial neoplasia.

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino sigue siendo causa importante de mortalidad a nivel mundial, posicionándose en el 4to lugar de mortalidad entre las mujeres. Esta situación es más dramática en países en vías de desarrollo, los cuales concentran el 80% de casos. Tan solo el 2012 hubo 528,000 nuevos casos de cáncer cervical, y este fue causa de 266,000 muertes a nivel mundial. En las últimas décadas, su incidencia y mortalidad han disminuido dramáticamente gracias a la prevención realizada mediante el tamizaje y diagnóstico temprano. Estos esfuerzos han sido mayores en los países desarrollados, logrando una reducción del 75% de casos en los últimos 50 años. La aparición de la vacuna para el virus papiloma humano (VPH) contribuye de manera sólida a la reducción de esta patología, pero aún queda mucho por hacer, pues numerosos estudios concuerdan en que puede prevenirse en un 100% de casos. (1-5, 9, 12).

El cáncer cervical en el Perú tuvo una mortalidad de 5.99 por 10<sup>5</sup> mujeres el 2013, y según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de los últimos 5 años está entre los 5 más altos en Sudamérica (por debajo de Venezuela y Paraguay). En nuestro país, es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de 35 a 70 años (0.6%) desde hace varias décadas, por encima de las neoplasias de estómago, hígado y vías biliares. El cáncer de mama, sin embargo, está cada vez más cerca de tomar el primer lugar según datos de los últimos 5-7 años (6).

El cáncer invasor de cuello uterino viene precedido generalmente por una larga fase de enfermedades pre invasoras. Esto se caracteriza microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC o CIN, cervical intraepithelial neoplasia) antes de progresar a carcinoma invasor. Un buen conocimiento de la etiología, la fisiopatología y la evolución

natural de la NIC proporciona una buena base para la detección temprana de estas lesiones y su posterior tratamiento. En los centros de atención primaria se lleva a cabo esta importante labor, es decir, la toma de citología cérvico vaginal o prueba de Papanicolaou; y en hospitales de referencia se completa el estudio en aquellos casos que lo ameriten (40, 41, 47-49).

En estas últimas décadas, con la generalización de la citología exfoliativa cérvico-vaginal, la colposcopia y las biopsias del cuello uterino, se han producido cambios notables en la terminología y se ha profundizado en la etiopatogenia de las lesiones premalignas del cuello uterino, con logros importantes. Ahora es sabida la importancia de la infección por el VPH en el desarrollo y evolución de los distintos grados de NIC (7, 37).

Hasta hace unas 4 décadas, las técnicas para el tratamiento de la NIC y el cáncer cervical se limitaban a la histerectomía y traquelectomía, las cuales conllevaban complicaciones quirúrgicas habituales y comprometían parcial o totalmente la fertilidad de la paciente. Con el paso de los años, estas técnicas han dado paso a procedimientos más conservadores, cuyo fin es extirpar el tejido enfermo conservando la mayor cantidad de tejido sano en su lugar. Entre ellas tenemos las técnicas ablativas y las excisionales. Estas últimas comprenden la extracción de una pieza central cervical en forma de cono ya sea con bisturí (cono frío), láser o un asa diatérmica (Loop Electrosurgical Escision Procedure – LEEP), y permiten el estudio histopatológico de la lesión en toda su extensión a fin de obtener un mejor diagnóstico, tratamiento y estadaje (103).

Estas técnicas, en especial el cono en frío y el cono LEEP son frecuentemente usadas en nuestro medio tanto por hospitales del Ministerio de Salud (MINSa) y del Seguro Social de Salud (EsSalud) como por clínicas del sector privado. El Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), hospital de referencia del MINSa cuenta con un servicio especializado de Ginecología Oncológica, en el cual se hace seguimiento y se da tratamiento a las pacientes referidas de los centros de atención primaria del centro y este de la ciudad de Lima, así como de otras regiones a nivel nacional. En este servicio del HNDM se reportó 1016 casos de displasia cervical

leve/neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (NIC 1) en consultorios externos durante el 2013. La mayor incidencia se observó en mujeres de 35 y 45 años, y el factor de riesgo más importante fue el no haberse realizado nunca una citología o haber transcurrido un período mayor de 5 años desde su última realización; se ha notificado una alta incidencia de LIE de alto grado en mujeres jóvenes y en edad reproductiva (11).

De todas las pacientes con lesiones cervicales, la mayor cantidad corresponden a grados leves de enfermedad, los cuales no ameritarán más que control periódico o alguna prueba complementaria simple y tienen una alta probabilidad de regresión. Un menor porcentaje corresponderá a lesiones de alto grado, las cuales ameritan mayor estudio, esto es colposcopia, histología y excisión, de ser necesario (20).

La importancia del presente estudio radica en conocer la relación entre los resultados de las pruebas de tamizaje, diagnóstico y tratamiento de lesiones premalignas y malignas llevadas a cabo en el servicio de Ginecología Oncológica del HNDM, ya que un buen nivel de correlación nos habla de un manejo adecuado que permitirá disminuir al mínimo los procedimientos innecesarios y aprovechar al máximo los recursos disponibles (47-50). Estos resultados establecen evidencia para el desarrollo y/o actualización de las guías de práctica clínica del servicio en mención. Así mismo, aporta datos importantes para el futuro desarrollo de trabajos similares en la región o estudios de mayor valor epidemiológico.

## **1.1 Formulación del problema**

¿Existe correlación entre los hallazgos cito-colpo-histopatológicos en pacientes con lesiones cervicales sometidas a conización en el Hospital Dos de Mayo durante los años 2014 al 2015?

## **1.2 Hipótesis**

Existe un buen nivel de correlación entre la citología, colposcopia e histopatología en pacientes con lesiones cervicales sometidas a conización.

## **1.3 Objetivos**

### ***1.3.1 Objetivo General***

Determinar el nivel de correlación entre la citología, colposcopia e histopatología en lesiones cervicales de pacientes sometidas a conización en el Hospital Nacional Dos de Mayo, años 2014 al 2015.

### ***1.3.2 Objetivos Específicos***

Determinar el diagnóstico de las lesiones de cérvix por citología.

Determinar el diagnóstico de las lesiones de cérvix por colposcopia.

Determinar el diagnóstico de las lesiones de cérvix por biopsia guiada por colposcopia.

Determinar el diagnóstico de las lesiones de cérvix por histopatología obtenida del cono (por asa o cono frío).

Determinar la frecuencia de pacientes libres de enfermedad después de ser sometidas a conización.

### ***1.3.3 Limitaciones***

Los resultados no podrán ser extrapolables a otros centros asistenciales ya que el Dos de Mayo es un hospital de referencia nacional con una ubicación geográfica y población de pacientes características.

## **1.4 Bases teóricas**

### **1.4.1 Generalidades y epidemiología**

El cáncer en general es la primera causa de mortalidad a nivel mundial, siendo responsable de 8.2 millones de muertes y 14 millones de casos nuevos en el 2012 según la OMS. Más del 30% de estas muertes por cáncer pueden prevenirse modificando factores de riesgo (estilo de vida, dieta, etc.) y en países desarrollados, como el Reino Unido, esta cifra pasa del 40%. Se espera que los casos de cáncer aumenten en un 70% en los siguientes 20 años (1, 2).

Más del 60% de casos nuevos se presentan en países en vías de desarrollo y el 20% de muertes por cáncer en estas regiones se debe a infecciones por virus como el VPH y los VHB y VHC (1, 3).

Según el reporte de la OMS en el 2012, los cánceres más frecuentes en hombres fueron pulmón, próstata, colorrecto, estómago e hígado; en el caso de las mujeres, mama, colorrecto, pulmón, cérvix y estómago. El cáncer de cérvix uterino, el 4to a nivel mundial entre las mujeres, puede prevenirse en un 100% según un estudio británico efectuado el 2011 (1, 4). Tan solo el 2012 hubo 528,000 nuevos casos de cáncer cervical, y este fue causa de 266,000 muertes a nivel mundial (5).

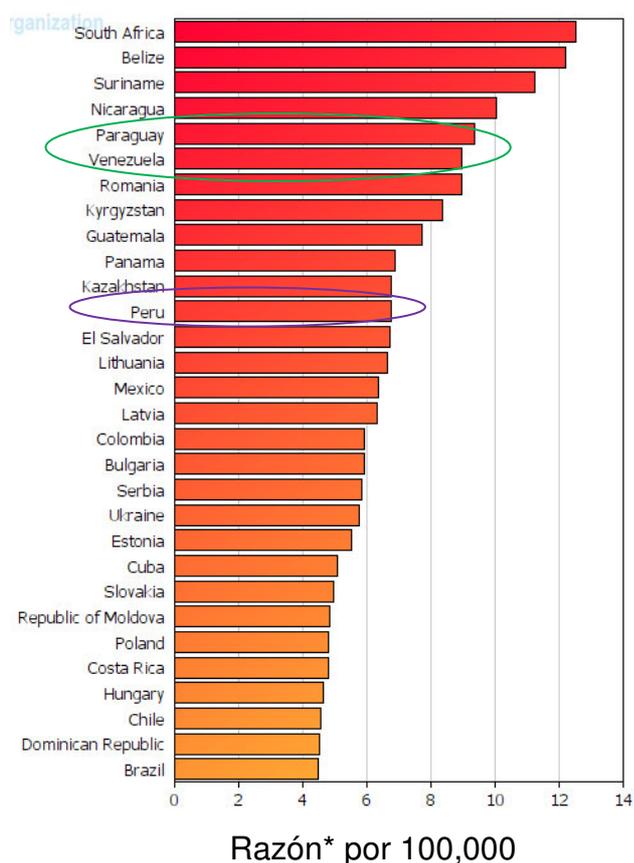
El cáncer cervical en el Perú tuvo una mortalidad de 5.99 por 10<sup>5</sup> mujeres el 2013, y según datos de la OMS de los últimos 5 años es el 3º más alto en Sudamérica (por debajo de Venezuela y Paraguay, sin incluir a Bolivia), y estaría entre los 15 más altos de una lista de 77 países del globo (6).  
**(Gráfico 1)**

En nuestro país, es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres de 35 a 70 años (0.6 %), por encima de las neoplasias de estómago, hígado y vías biliares. Esto no ha variado en las últimas décadas, aunque el cáncer de estómago logra superarlo en mujeres mayores de 70 años. El cáncer de

mama, sin embargo, está cada vez más cerca de tomar el primer lugar según datos de los últimos 5-7 años. (**Gráfico 2**)

La mortalidad por cáncer cervical en nuestro país es prácticamente nula en mujeres menores de 30 años (0.15 a 0.88 por 10<sup>5</sup> mujeres en los últimos 20 años). A partir de la 4<sup>a</sup> década de la vida la tasa de mortalidad se incrementa notablemente, hasta los 70 años, luego de lo cual las curvas son mucho más desfavorables, pero la población es mucho menor y otras causas de muerte toman los primeros lugares (6). (**Gráfico 3**)

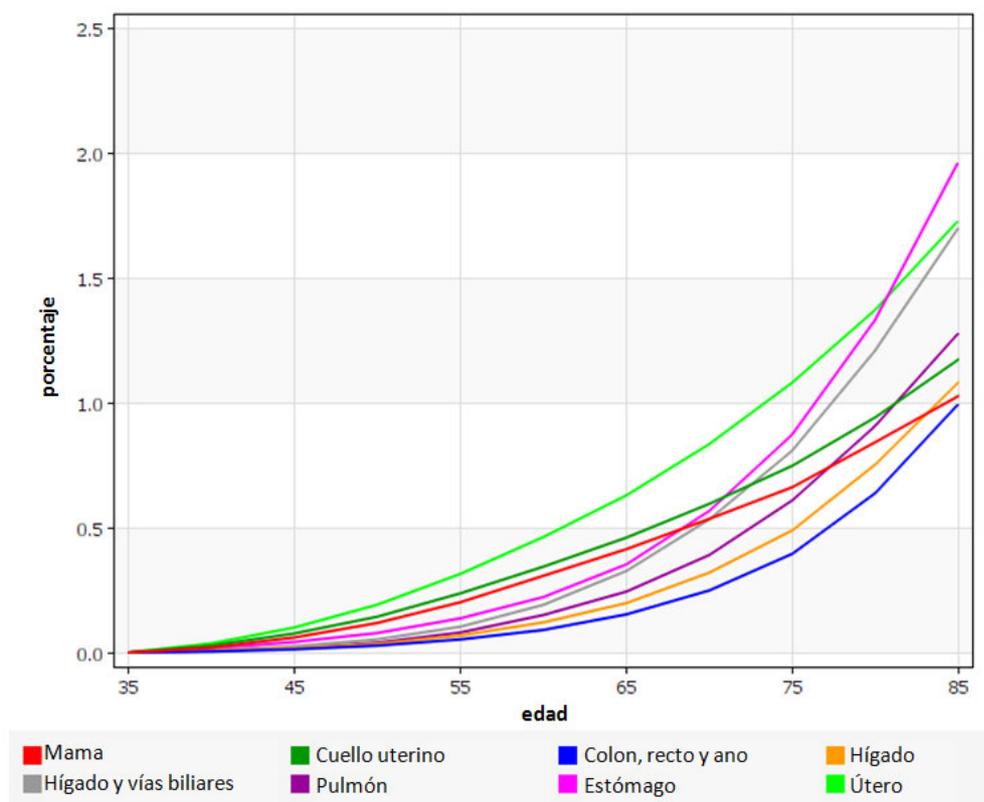
**Gráfico 1. Mortalidad por cáncer cervical, todas las edades. IARC 2013.**



*Fuente:* International Agency for Research on Cancer (IARC) – 13.1.2016

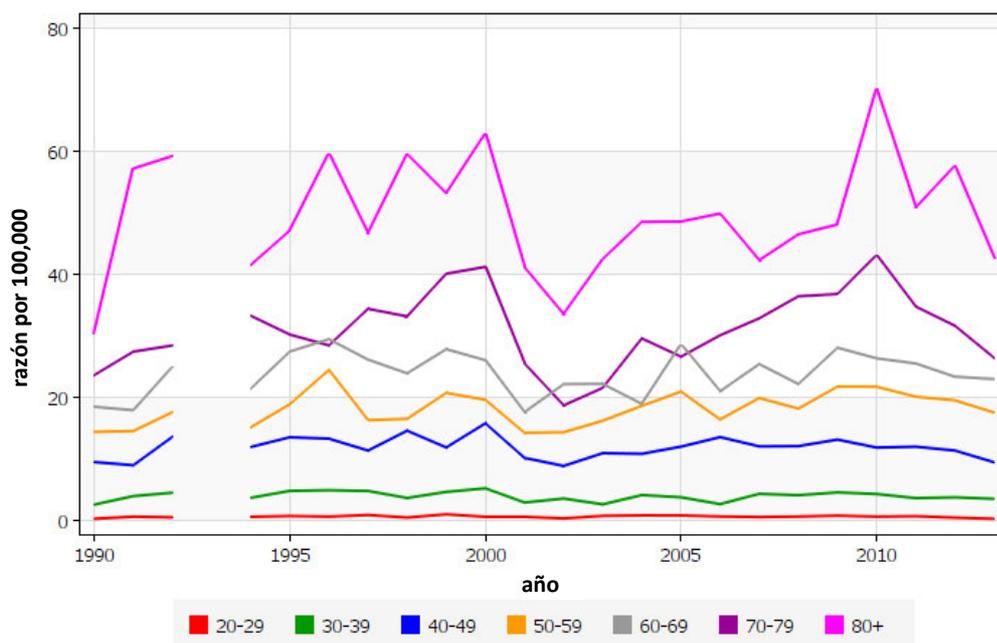
\*Razón estandarizada para la edad.

**Gráfico 2. Mortalidad acumulada por cáncer a partir de los 35 años. Mujeres, Perú 2009-2013.**



Fuente: International Agency for Research on Cancer (IARC) – 13.1.2016

**Gráfico 3. Mortalidad por cáncer cervical en mujeres por grupos de edad, Perú 1990-2013.**



Fuente: International Agency for Research on Cancer (IARC) – 13.1.2016

El Virus del papiloma humano (VPH) es necesario para la aparición de la neoplasia cervical y puede detectarse en prácticamente todos los casos de cáncer cervical (99,7%), de ahí su importancia en el estudio, prevención y detección del mismo. Los tipos histológicos más frecuentes de cáncer cervical son escamoso en primer lugar, con un 70-80%, y adenocarcinoma con 10-15% de casos (7, 8).

Los esfuerzos por disminuir la incidencia y mortalidad del cáncer cervical, es decir el tamizaje y la vacunación, han sido mayores en los países desarrollados, logrando una reducción del 75% de casos en los últimos 50 años (9). En dichos países, el cáncer cervical se situó en la posición 11 de los más frecuentes (9.9 por 10<sup>5</sup> mujeres) y la 9<sup>a</sup> causa de muerte por cáncer (3.3 por 10<sup>5</sup> mujeres) en el 2012 (10).

El 84% de casos a nivel mundial se presentó en países en vías de desarrollo, en los cuales el cáncer cervical fue el 2<sup>o</sup> cáncer más frecuente y la 3<sup>a</sup> causa de mortalidad por cáncer (15.7 y 8.3 por 10<sup>5</sup> mujeres, respectivamente), excepto en África y Centroamérica, en donde es la primera causa de muerte por cáncer (10, 11).

Si a nivel mundial se lograra una cobertura de vacunación del 70%, se lograría prevenir un 65% de casos nuevos y evitar un 67% de muertes por cáncer cervical (12). Sin embargo, se debe tener en cuenta que existe un periodo de latencia de entre 10 a 15 años desde la exposición al virus hasta la aparición de displasia de alto grado y/o cáncer, así que los resultados de la vacunación no serán inmediatos.

#### **1.4.2 Factores de riesgo**

El cáncer cervical (escamoso y adenocarcinoma) y las neoplasias intraepiteliales comparten factores de riesgo, pues las últimas son precursoras del primero. El principal factor, la infección por VPH, se asocia con la mayoría de los demás factores, dado que es el agente etiológico. Una mayor predisposición a infección por dicho virus o falla en la defensa contra él aumentará el riesgo de cáncer cervical.

#### **1.4.2.1. Factores de riesgo probables.**

- Inicio temprano de relaciones sexuales: un primer coito entre los 18 y 20 años aumenta el riesgo en 50% comparado con mujeres que iniciaron relaciones luego de los 21 años. El inicio antes de los 18 aumenta el riesgo en 100% (13).
- Múltiples parejas sexuales: el riesgo es el doble al comparar mujeres con 2 compañeros sexuales frente a quienes tuvieron solo uno. Con 6 o más parejas, el riesgo se triplica (13).
- Pareja sexual de alto riesgo: aquel compañero que tiene múltiples parejas sexuales, y no está circuncidado (OR de 2.3) o aquel que está infectado con VPH (19.6% de no circuncidados) (14).
- Relaciones sexuales sin protección: factor de riesgo mayor para infección por VPH (15).
- Infección por VPH-16 y VPH-18: son los tipos más carcinogénicos de VPH, responsables de aproximadamente el 50% de NIC 3. En mujeres infectadas por estos tipos de VPH, el riesgo de lesiones premalignas se ve incrementado por
  - o Fumar
  - o Uso prolongado de anticonceptivos y
  - o Multiparidad (16).
- Persistencia de infección por VPH: mayor riesgo de NIC 2, 3 y LIE-AG cuando la infección por VPH es por más de 12 meses (17).
- Historia de neoplasia intraepitelial o cáncer vaginal o vulvar: también son causadas por VPH.
- Fumar cigarrillo: puede estar independientemente asociado con mayor riesgo de cáncer cervical (OR 3.2), ya sea fumadora activa o pasiva (18, 19).
- Inmunosupresión: la infección por VIH inhibe la regresión de la infección por VPH e incrementa el riesgo de NIC 3. También favorece la infección con más tipos de VPH que las personas no VIH (16, 20).

#### **1.4.2.2. Factores de riesgo posibles:**

- Uso prolongado de anticonceptivos hormonales: más de 5 años de uso de ACO está asociado con riesgo incrementado de cáncer cervical (RR 1.9), pero este puede disminuir luego de suspenderlos (21).
- Multiparidad: mujeres con 1 o 2 embarazos a término tienen un OR de 2.3 comparado con nulíparas, este se incrementa a 3.8 con 7 o más embarazos a término (22).
- Nivel socioeconómico bajo: un bajo nivel educativo se asoció con riesgo incrementado de NIC 3 o carcinoma en mujeres con infección por VPH oncogénico (23).
- Exposición in útero a dietilestilbestrol (estrógeno sintético usado anteriormente para prevenir abortos): la evidencia es contradictoria, mientras que su relación con adenocarcinoma vaginal de células claras ha sido claramente establecida, los estudios en busca de relación con cáncer cervical muestran resultados conflictivos (24, 25).
- Exposición a tricloroetileno (solvente apolar anteriormente usado como anestésico): puede estar asociado a riesgo incrementado de cáncer cervical (OR de 2.31 en 3 cohortes estudiadas) (26).
- Quimioterapia para cáncer de mama: pacientes en quimioterapia y agentes alquilantes pueden tener mayor riesgo de NIC comparado a mujeres tratadas con ooforectomía de acuerdo a un estudio de cohortes pequeño (27).

#### **1.4.2.3. Factores no asociados a mayor riesgo:**

- Virus herpes simple tipo 2: no está asociado con cáncer cervical (28).
- Uso de DIU: está asociado con un riesgo reducido de cáncer cervical (OR de 0.55), pero esta reducción no es significativa en mujeres infectadas por VPH (29).

#### **1.4.2.4. Condiciones asociadas:**

- Historia de infección por Chlamydia (serológicamente comprobada): riesgo incrementado de carcinoma cervical de células escamosas (OR 2.5, ajustado para PVH y cotinina, principal metabolito de nicotina medido en sangre) (30).
- Vaginosis bacteriana: una revisión sistemática de 20 estudios observacionales halló un OR de 1.51 para NIC en mujeres con vaginosis bacteriana (31).
- Neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal. Se identificaron 3 factores asociados con neoplasia intraepitelial anal, con 2 de 3 se logra un VPP de 43.1% y VPN de 88.2%. Estos son la neoplasia intraepitelial vulvar, la inmunosupresión y la historia de sexo anal (32).

#### **1.4.3 Patogenia**

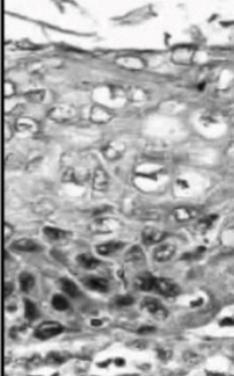
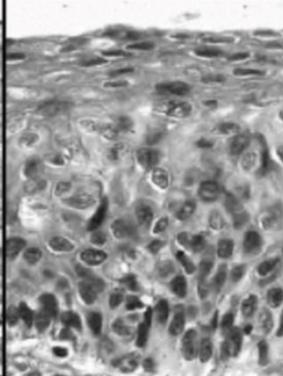
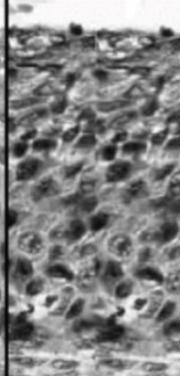
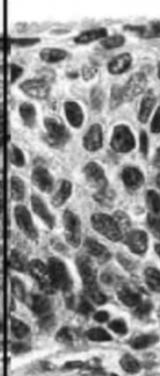
La infección persistente con VPH oncongénicos, sobre todo los VPH-16 y VPH-18, es causa probada del cáncer cervical (7). Estos 2 genotipos tienen el mayor potencial oncogénico, pero se deben tomar en cuenta otros 19 tipos más (en orden decreciente de potencial oncogénico): 45, 69, 58, 31, 33, 34, 67, 39, 59, 73, 52, 35, 51, 56, 68, 82 y probablemente 26, 53 y 66. Por otro lado, los oncogenes de bajo riesgo incluyen los siguientes: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108 (33, 34).

Con respecto al VPH-16, este se ha hallado presente en un 64% de adenocarcinomas cervicales y 73% de carcinomas de células escamosas (35).

El cáncer cervical invasivo se origina en la zona de transformación del cérvix, más comúnmente en las células escamosas (15, 36). La progresión del cambio displásico en las células epiteliales, asociada a la infección por VPH, inicia con el ingreso de partículas virales a la lámina basal a través de pequeñas soluciones de continuidad en la mucosa, con lo cual infectan las células metaplásicas alrededor de la mucosa en la zona de transformación. Las bases moleculares que explican el comportamiento del VPH todavía

están siendo estudiadas. La progresión de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) a cáncer puede tomar de 10 años a más (20).

Puede haber regresión de NIC si hay eliminación del VPH. A menor grado de NIC, mayor probabilidad de regresión. La NIC grado 1 está asociada a un alto grado de regresión espontánea y muchas NIC 2 regresan espontáneamente, mientras que pocas NIC 3 pueden experimentar regresión. (**Figura 1**)

Sistema LAST [1]	Citología	LIE-BG	LIE-AG		
	Histología	LIE-BG	Se debe realizar tinción p16	LIE-AG	
Sistema de clasificación Bethesda [2]	Citología	LIE-BG	LIE-AG		
	Histología	NIC 1	NIC 2	NIC 3	
Terminología previa		Displasia leve	Displasia moderada	Displasia severa	Carcinoma in situ
Imágenes histológicas					

**Figura 1. Terminología e histología de la neoplasia intraepitelial cervical.**

Abreviaturas: LIE-AG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; LIE-BG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; NIC, neoplasia intraepitelial cervical.

[1] LAST: Lower Anogenital Squamous Terminology Project (Proyecto de terminología escamosa anogenital baja). Int J Gynecol Pathol 2013; 32:76.

[2] JAMA 2002; 287:2114

Fuente: Uptodate, Waltham, MA. 2016 (37)

A medida que el cáncer invasor se extiende compromete las estructuras adyacentes al cérvix, esto es parametrios, vagina y paredes de la pelvis. La

invasión ganglionar sigue una ruta ascendente hacia los ganglios pélvicos y luego toma los para aórticos. La metástasis a distancia y el compromiso de otros órganos peritoneales es poco frecuente, a menos que se trate de carcinoma recurrente (38).

#### **1.4.4 Prevención y tamizaje**

Eliminar el factor causante, el PVH, es la principal manera de prevenir el cáncer cervical, y detectar las lesiones precursoras de cáncer es el segundo paso.

##### **1.4.4.1 Prevención de la infección por VPH:**

- Vacunas VPH: las hay de 3 tipos, a saber Cervarix o VPH2 (oncogenes 16 y 18) usada en nuestro país hasta el 2014, Gardasil o VPH4 (oncogenes 16, 18, 6 y 11) usada por el MINSA en la actualidad y Gardasil 9 o VPH9 (oncogenes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Estas vacunas están compuestas por proteína VPH L1 tipo-específica, la principal en la cápside viral, por lo tanto no son infecciosas. Las 3 son recomendadas en mujeres entre los 9 y 15 años pero puede aplicarse hasta los 26. En nuestro país, la primera dosis se aplica a niñas de 5º y 6º grado de educación primaria, esto es, entre los 9 y 13 años. La segunda dosis debe darse 2 meses después, y la tercera, 6 meses después de la segunda (39, 40). La VPH4 y VPH9 pueden ser usadas en varones entre los 11 y 12 años o hasta los 21 y su uso es recomendado para disminuir la presencia de lesiones genitales relacionadas a los VPH tipo 6 y 11, así como la neoplasia intraepitelial anal. Varios países en Latinoamérica ya lo hacen de esta manera. Pacientes en condiciones especiales, infectados por VPH o VIH, inmunocomprometidos y HSH, también son tributarios para el uso de estas vacunas, ya que pueden evitar la infección por oncogenes de alto riesgo no adquiridos previamente. Su uso no está recomendado en el embarazo (40, 41).
- Intervenciones conductuales: la información no es concluyente y solo se ha reportado ligera evidencia en reducción de las ITS (42).

- Uso constante de condón en la pareja: se ha asociado a riesgo reducido de infección por VPH en mujeres de inicio reciente de actividad sexual y menor riesgo de infección de pene por VPH (43, 44).
- Circuncisión: se ha encontrado asociación con menor riesgo de infección de pene por VPH, por lo tanto, menor riesgo de contagio a la pareja (44).
- Diafragma de látex, lubricante en gel y otros implementos: no disminuyen el riesgo asociados al uso de condón al compararse con el uso de condón solo (45).
- Crioterapia luego de nueva infección por VPH (de bajo riesgo): puede reducir el riesgo de reactivación o adquisición de VPH de alto riesgo en mujeres no VIH a 36 meses de seguimiento (NNT 8) (46).

#### **1.4.4.2 Tamizaje y detección de lesiones premalignas:**

El Colegio Americano de Gineco Obstetras (ACOG), la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) y el Grupo de trabajo de Servicios preventivos de Estados Unidos (USPSTF) recomiendan (47-49):

- El “screening” o tamizaje debe realizarse en toda mujer inmunocompetente de 21 a 65 años que no haya tenido lesión cervical previa (NIC 2 o mayor) ni estado expuesta a dietilestilbestrol in útero.
- No iniciar el tamizaje para cáncer cervical antes de los 21 años.
- Suspender el tamizaje luego de los 65 años si ha presentado resultados negativos consecutivos los últimos 10 años.
- Para mujeres de 21 a 29 años: citología cervical (PAP o base líquida) recomendada cada 3 años. No se recomienda el test de ADN para PVH.
- Mujeres de 30 a 65 años: se recomienda el uso de citología y test para VPH cada 5 años, o solo citología cada 3 años. No se recomienda usar solo el test para VPH.

El tamizaje es efectivo en reducir la incidencia de cáncer cervical invasivo, principalmente en mujeres mayores de 30 años. No existe un intervalo óptimo para el tamizaje ya que hay varios esquemas

disponibles de acuerdo a la edad de la paciente, la disponibilidad de las pruebas y el acceso de la población a ellas (50).

Con respecto a las pruebas para tamizaje, las principales son 3: citología, test de ADN para VPH e inspección visual con ácido acético (IVA) o yoduro de Lugol (IVYL). Al respecto podemos agregar:

- La citología convencional usada como tamizaje consiste en el frotís del cérvix, endocérnix y fondos de saco a fin de obtener muestras de células que luego se fijan en láminas y se colorean para su observación al microscopio. Adopta varios nombres, como test de Papanicolaou, test PAP, frotís PAP o frotís cervical. Existen nuevos métodos como la citología en base líquida, que consiste en depositar la muestra en un recipiente con líquido preservante que luego será procesada en el laboratorio para obtener una lámina de microscopía. La citología en base líquida no detecta más anormalidades que el PAP convencional ni es mejor para detectar NIC de alto grado, pero sí logra un menor número de pruebas insatisfactorias, es de interpretación más fácil, pueden filtrarse contaminantes como la sangre y restos celulares y la misma muestra puede usarse para el test de VPH. Por otro lado, su especificidad es menor y la prueba resulta más costosa (47, 51).
- Colección de la muestra: se ha comprobado que el uso de espátulas con citocepillo o punta extendida aumenta la cantidad de muestras adecuadas comparado con las clásicas espátulas de Ayre (52). Un estudio inglés halló menores incomodidad física y estrés en las pacientes al realizar la especuloscopia sin pierneras, sin desmedro de la calidad de la muestra cervical (53).
- Test ADN PVH para tipos de alto riesgo: el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos no recomiendan su uso como prueba de rutina en menores de 30 años, y no se debe realizar a intervalos menores de 3 años. En mayores de 30 años se sugiere su uso conjunto con la citología. La USPSTF y ASCCP recomiendan que el intervalo sea de 5 años en caso de negatividad. Este test es más sensible que la citología convencional para detectar

NIC 2 y mayores (54). Existen 3 marcas aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA):

- Cobas VPH: detecta 14 tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68). Puede ser usado como prueba primaria o coprueba para tamizaje en mujeres a partir de 25 años (55).
  - Cervista VPH 16/18 y Cervista VPH HR (alto riesgo): detecta secuencias para los tipos 16 y 18 y para prácticamente todos los tipos de alto riesgo, respectivamente. La primera puede usarse junto con citología y la segunda, en mujeres a partir de 30 años o con citología limítrofe (56).
  - Hybrid Capture II (test HC2 para ADN de VPH de alto riesgo): detecta 13 tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) y 5 de bajo riesgo. Uso aprobado en mujeres con PAP anormal y para tamizaje en conjunto con PAP a partir de los 30 años (57).
- Inspección visual: consiste en la especuloscopia del cérvix y fondo vaginal. Se completa la técnica con el uso de sustancias colorantes a fin de detectar lesiones en el cérvix, específicamente en la zona de transformación. El ácido acético al 3-5% tiene la capacidad de deshidratar las células y lograr una rápida reacción de coloración “acetoblanco” la cual dura más de un minuto en áreas de NIC y su regresión en lesiones de alto grado y cáncer preclínico temprano es mucho más lenta comparada con lesiones de bajo grado. El yoduro de Lugol tiene la capacidad de colorear los depósitos celulares de almidón, dando coloración marrón o negra al epitelio escamoso normal mientras que las áreas de NIC y cáncer invasor no absorben el yodo y su apariencia puede ser pálida, descolorida o color mostaza o azafrán (58). De esta manera, las características visibles del epitelio enfermo permiten identificar zonas sospechosas de displasia a fin de realizar más pruebas o seguimiento. Este método posee sensibilidad moderada a alta (IVA e IVYL respectivamente) y especificidad moderada para detectar NIC 2 o mayor en países con escasez de recursos. Al ser comparada con un test para VPH no hay diferencia en la sensibilidad o especificidad (59). La

inspección visual con ácido acético al 4% redujo la incidencia y mortalidad por cáncer cervical en un estudio en la India (60).

A fin de aumentar los índices de tamizaje, se han realizado diversas intervenciones como cartas de invitación, entrevistas educativas, cartas recordatorio, intervenciones sociológicas y de conducta, cambios en el sistema de referencia, llamadas telefónicas, uso de tecnologías audiovisuales, rotafolios, etc. Los resultados han sido de un leve a moderado incremento en dichos índices (61).

#### 1.4.4.3 Manejo de hallazgos anormales:

Las anomalías de bajo grado incluyen ASC-US y LIE-BG, mientras que las de alto grado incluyen ASC-H, LIE-AG y CGA.

Los protocolos de manejo no varían mucho de una organización a otra. Para fines de esta revisión, se presenta el **cuadro 1**.

**Cuadro 1. Protocolo de manejo de hallazgos anormales en la citología**

Anormalidad	≥ 25 años	21-24 años*
ASC-US	<p><i>Test HPV reflejo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Repetir cotest** a los 3 años si el VPH es negativo.</li> <li>- Colposcopia si el VPH es positivo.</li> </ul>	<p><i>Repetir citología a intervalos de 12 meses:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colposcopia si ASC-H o LIE-AG a los 12 meses o ASC-US o peor a los 24 meses.</li> <li>- Continuar tamizaje de rutina si se obtiene 2 resultados negativos consecutivos.</li> </ul>
LIE-BG	<p><i>Test HPV reflejo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colposcopia si el VPH es positivo o no se realizó test para VPH.</li> <li>- Repetir cotest** al año si el VPH es negativo.</li> </ul>	<p><i>Repetir citología a intervalos de 12 meses:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colposcopia si ASC-H o LIE-AG a los 12 meses o ASC-US o peor a los 24 meses.</li> <li>- Continuar tamizaje de rutina si se obtiene 2 resultados negativos consecutivos.</li> </ul>
ASC-H	Colposcopia	Colposcopia

<b>Anormalidad</b>	<b>≥ 25 años</b>	<b>21-24 años*</b>
LIE-AG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colposcopia o excisión (si no está embarazada).</li> <li>- Excisión (a menos que esté embarazada) si la colposcopia es inadecuada.</li> </ul>	Colposcopia
Seguimiento a la colposcopia*** con historia de ASC-US o LIE-BG	<p><i>Cotest** a los 12 meses y luego a los 3 años:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colposcopia si cualquiera de los resultados es positivo.</li> <li>- Continuar tamizaje de rutina si los resultados son negativos.</li> </ul>	<p><i>Repetir citología a intervalos de 12 meses:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colposcopia si se obtiene ASC-H o LIE-AG a los 12 meses o ASC-US o peor a los 24 meses.</li> <li>- Continuar tamizaje de rutina si se obtiene 2 resultados negativos consecutivos.</li> </ul>
Seguimiento a la colposcopia*** con historia de ASC-H o LIE-AG	<p><i>Excisión (si no está embarazada) o cotest a los 12 y 24 meses:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excisión si se presenta LIE-AG subsecuente.</li> <li>- Colposcopia de haber alguna otra anormalidad en el cotest**.</li> <li>- Repetir test a los 3 años si el cotest** es negativo.</li> </ul>	<p><i>Repetir colposcopia y citología a intervalos de 6 meses hasta los 24 meses:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Biopsia si se detecta lesión de alto grado a la colposcopia o LIE-AG persiste por 1 año.</li> <li>- Excisión (a menos que esté embarazada) si la colposcopia es inadecuada, NIC 2 o 3 en la muestra endocervical o LIE-AG persiste por 2 años.</li> </ul>

Abreviaturas: ASC-H, células escamosas atípicas, imposible excluir lesión intraepitelial de alto grado; ASC-US, células escamosas atípicas de significado indeterminado; LIE-AG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; LIE-BG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; NIC, neoplasia intraepitelial cervical; VPH, virus papiloma humano.

\* Adolescentes con citología cervical anormal pueden ser manejadas de acuerdo a guías para edades de 21 a 24 años.

\*\* Cotest es citología más test VPH.

\*\*\* Asumiendo que la colposcopia (incluyendo evaluación endocervical) no identifique NIC 2 o peor.

*Fuente:* Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) (62, 63).

*Para anomalías de células glandulares (63):*

- Si se encuentra células glandulares atípicas (CGA) o células de adenocarcinoma in situ (AIS) se debe realizar colposcopia con curetaje endocervical. Si la paciente tiene de 35 años a más o existen hallazgos clínicos sugestivos de neoplasia endometrial (sangrado vaginal anormal o anovulación crónica), debe tomarse muestra endometrial al mismo tiempo.
- Si el hallazgo es células endometriales atípicas, se prefiere que la evaluación inicial se limite al muestreo endometrial y endocervical, pero se debe continuar con la colposcopia si no hay patología endometrial.

En mujeres embarazadas el curetaje endocervical y la biopsia endometrial no debe realizarse. Se debe hacer seguimiento a los 6 meses del parto si en la colposcopia inicial no se sospecha de NIC 2 o peor ya sea por citología, histología o colposcopia (63).

#### **1.4.4.4 Colposcopia:**

Es un procedimiento diagnóstico en el cual se utiliza un microscopio de disección con diferentes lentes de aumento llamado colposcopio. Este provee iluminación, visión ampliada del cérvix, vagina y vulva. El epitelio maligno y premaligno ofrece ciertas características distintivas como el color, contorno y patrón vascular que son reconocibles a la colposcopia. Este procedimiento permite realizar biopsias dirigidas de dichos tejidos. También es útil al examinar el epitelio queratinizado de la vulva bajo amplificación e iluminación.

Clínicamente es útil para determinar la presencia o ausencia de lesiones epiteliales, identificar áreas del cérvix con el mayor grado de enfermedad y tomar biopsias dirigidas para su estudio histológico. Con respecto a la colposcopia, esta no debe ser usada como método de tamizaje inicial debido a su baja sensibilidad, la cual logra un 60-80% para NIC 3 pero puede incrementarse al biopsiar todas las lesiones acetoblancas en el cérvix (16, 20). Las coloraciones usadas son el ácido acético al 3-5%, el mismo que para la inspección visual

del cérvix, y, en forma consecutiva, el yoduro de Lugol o test de Schiller (58).

Para la interpretación de los resultados de colposcopia se puede usar el índice de Reid el cual toma en cuenta características de las lesiones vistas bajo coloración para asignarles una puntuación. Estas son 4, a saber: margen, color, vasos (atipia vascular) y coloración al yodo. Un puntaje bajo sugiere infección subclínica por VPH o NIC 1, un puntaje intermedio sugiere NIC 1 o NIC 2 y uno alto, NIC 2 o NIC 3 (64). El índice de Reid ha probado tener un alto índice de acierto (87%) para casos de infección por VPH y NIC (65). La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS ha publicado, mediante el Grupo para Tamizaje del Cáncer, un índice de Reid modificado en su guía de colposcopia (66).

La colposcopia puede tener un 20-40% de falsos negativos, incluso realizada por ojos experimentados. A fin de explicar esto, se puede decir que las NIC 3 pasadas por alto usualmente son pequeñas y están presentes en pocos cuadrantes del cérvix. También podemos agregar que pacientes con lesiones premalignas causadas por VPH no oncogénicos pueden tener lesiones equívocas a la visualización (16).

*Manejo de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) (63):*

- NIC 1: el manejo usual corresponde a pruebas de seguimiento más frecuentes.
  - o Cotest (citología y VPH) a los 12 meses en mujeres de 25 años a más.
  - o Repetir la citología a los 12 y 24 meses en mujeres de 21 a 24 años.
  - o Monitoreo más agresivo (procedimiento diagnóstico excisional opcional) si hay historia de citología de alto grado (ASC-H o LIE-AG).

- NIC 2, NIC 3 y NIC 2,3: usualmente se trata con excisión o ablación.
  - o Mujeres de 21 a 24 años con NIC 2 o NIC 2,3 pueden ser observadas con colposcopia y citología cada 6 meses por un año, luego de lo cual se debe repetir la biopsia si la lesión persiste, y dar tratamiento si persiste por 24 meses. Si al año de seguimiento es negativa, se debe realizar cotest al año y a los 3 años después. De ser la colposcopia negativa o identificarse NIC 3, el tratamiento es recomendado.
  - o Mujeres embarazadas que no tengan carcinoma invasor deben tener tratamiento diferido hasta el fin del embarazo.
- El adenocarcinoma in situ (AIS) se trata de preferencia con histerectomía pero un procedimiento excisional es aceptable en mujeres que deseen preservar la fertilidad.

*Tratamiento de la NIC (67):*

- Ablación: los principales métodos son la crioterapia, la ablación láser, la electrofulguración y la coagulación en frío. Su uso es aceptado a menos que la colposcopia sea inadecuada, la lesión sea muy grande o se sospeche de carcinoma invasor.
- Excisión: estos métodos remueven tejido y permiten un estudio histológico. Entre ellos tenemos el procedimiento de excisión con asa electroquirúrgica (LEEP) y la conización con bisturí frío, por láser o con aguja electroquirúrgica.
- La mayoría de procedimientos quirúrgicos parecen ser similares en la eliminación de enfermedad residual, pero diferentes en cuanto a morbilidad.
- Intervenciones que reducen el sangrado perioperatorio luego de conización en frío o con láser para incluyen profilaxis con ácido tranexámico, relleno vaginal con solución de Monsel y vasopresina (68).
- Profilaxis antibiótica posoperatoria no parece reducir el descenso vaginal, sangrado o dolor luego del LEEP (69, 70).

Se debe hacer seguimiento luego del tratamiento con cotest a los 12 y 24 meses. El tratamiento excisional o ablativo de la NIC puede incrementar el

riesgo de parto pretérmino, pretérmino severo y extremo, bajo peso y muy bajo peso al nacer, ruptura prematura de membranas y mortalidad perinatal, en embarazos siguientes (71, 72).

“Tamizar y tratar” (“see and treat”) se refiere a un esquema de tamizaje y tratamiento consecutivos en una misma visita al establecimiento de salud, que beneficiaría sobre todo a regiones con alta tasa de pérdida en el seguimiento, difícil acceso a los servicios de salud y sistema de referencias con deficiencias. Existen varios esquemas para “see and treat”, entre los principales figuran:

- Citología positiva para LIE-AG (sin necesidad de biopsia): se han realizado estudios que encontraron cifras razonables de sobretratamiento solo con PAP (7,8% y 16%) (73, 74) y con PAP más colposcopia (4,5%) (75).
- VPH positivo o IVA positivo más crioterapia: reduciría la prevalencia de lesiones cervicales de alto grado al compararse con el esquema de evaluación tradicional (prevalencia a 12 meses de 1.42% y 2.91% respectivamente frente a 5.41% del control) (76).

Intervenciones dietéticas para la prevención del cáncer: la ingesta de antioxidantes y vitaminas disminuiría el riesgo de neoplasia cervical, específicamente el betacaroteno (OR 0.68), vitamina C (OR 0.67), vitamina E (OR 0.56) y vitamina B12 (OR 0.35) (77). El folato y el retinol también tendrían efecto protector (78). Por otro lado, ni el tomate ni el licopeno han probado ser beneficiosos (79).

#### **1.4.5 Historia y examen físico**

En la historia se debe tener en cuenta las citologías previas, infección anterior por VPH, información obstétrica, actividad sexual, número de parejas sexuales, ITS previas, uso de cigarro, etc. También es importante indagar por el antecedente de sangrado vaginal o descenso sanguinolento, linfedema en extremidades inferiores, dolor pélvico o de espalda aunque la mayoría de casos son asintomáticos en estadios iniciales. Con respecto al

examen físico, se debe identificar lesiones visibles durante el examen pélvico o un cérvix inflamado o friable que sangre con facilidad (36, 80).

#### **1.4.6 Pruebas diagnósticas**

El diagnóstico de cáncer cervical generalmente se ha realizado como parte de las pruebas de tamizaje y seguimiento por medio de la histopatología, ya sea que tenga síntomas o no.

Otros métodos incluyen: biopsia cervical de lesión evidentemente visible o palpable, biopsia en cono (láser o en frío) si se sospecha microinvasión o carcinoma en estadio temprano (81).

Se debe tener en cuenta otras causas de sangrado y descenso vaginal, así como diferenciarlo del adenocarcinoma endometrial y del pólipo endocervical.

#### **1.4.7 Estadíaaje y pronóstico**

Los estudios de imágenes son esenciales para el estadíaaje del cáncer cervical invasor. Las principales técnicas son resonancia magnética (RM), tomografía computada (TC), tomografía por emisión de positrones (positron emission tomography, PET), TC torácico y pielograma intravenoso.

El estadíaaje quirúrgico previo al tratamiento permite evaluar los ganglios linfáticos pélvicos y para aórticos y biopsiar el ganglio centinela. Sin embargo, el estadíaaje clínico (por imágenes) tendría mejor efecto sobre la sobrevida en pacientes con cáncer cervical de extensión local (82).

Se prefiere la RM a la TC a fin de evaluar la extensión del tumor y compromiso ganglionar. La TC más PET es el método no invasivo más acertado para detectar metástasis ganglionar. La TC torácica es de mucha utilidad para detectar efusión pleural, estado de los ganglios torácicos y metástasis parenquimal (15, 38, 80). Se recomienda el uso de PET en mujeres que son candidatas para exenteración) o quimiorradiación con fines curativos (83).

A fin de identificar el estadio en el cáncer cervical, se pueden utilizar las tablas de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) o del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC) (84).

Para fines de la presente investigación, se detallan los estadios iniciales (hasta el IA):

- Estadío 0: Tis – carcinoma in situ (preinvasivo), no penetra el estroma.
- Estadío I: carcinoma cervical invasivo circunscrito al útero.
  - Estadío IA: carcinoma diagnosticado solo por microscopía.
    - Estadío IA1: invasión estromal hasta 3mm en profundidad y hasta 7mm de extensión en superficie.
    - Estadío IA2: invasión estromal mayor de 3mm hasta 5mm en profundidad con extensión superficial hasta 7mm.
  - Estadío IB: clínicamente visible circunscrito al cérvix o lesión microscópica mayor que IA.
- Estadío II: el carcinoma invasor sobrepasa el útero pero no llega a la pared pélvica o al tercio inferior de la vagina.
  - Estadío IIA: no hay compromiso del parametrio.
  - Estadío IIB: con invasión del parametrio.
- Estadío III: el tumor se extiende a la pared pélvica o compromete el tercio inferior de la vagina o causa hidronefrosis o compromiso renal.
  - Estadío IIIA: el tumor invade el tercio inferior de la vagina sin extenderse a la pared pélvica.
  - Estadío IIIB: el tumor se extiende a la pared pélvica o causa hidronefrosis o compromiso renal, o cualquier estadio de cáncer invasor previo (incluyendo IIIB) con metástasis a ganglios linfáticos regionales.
- Estadío IVA: el tumor invade la mucosa vesical o rectal o se extiende más allá de la pelvis verdadera, con metástasis ganglionar regional o sin ella.

- Estadío IVB: metástasis a distancia (incluye invasión peritoneal, hepática, pulmonar, ósea o compromiso de ganglios supraclavicular, mediastinal o para aórticos) con cualquier estadío de cáncer previo, incluso sin evidencia de tumor primario o con imposibilidad de evaluarlo, y con metástasis ganglionar regional o sin ella.

Otras pruebas: biomarcadores séricos y tisulares son útiles para la estratificación del riesgo y monitoreo de la respuesta al tratamiento pero aún no se identifica un biomarcador lo suficientemente confiable (38, 80).

- Antígeno de carcinoma de células escamosas (squamous cell carcinoma antigen, SCCA): su valor se relaciona al tamaño del tumor previo al tratamiento.
- CA-125: útil en el pronóstico y seguimiento del adenocarcinoma de cérvix.
- Otros marcadores incluyen, entre los séricos, al CEA y CYFRA21-1. Entre los tisulares: HER2, CD24, ciclina-A, beta-3 integrina, PAI-1 y CDH1/CDH13.
- El ADN VPH sérico puede utilizarse como marcador de enfermedad metastásica (85).

#### **1.4.8 Tratamiento**

Este dependerá del estadiaje clínico, de los resultados de patología y del compromiso ganglionar (8, 80). Para fines de nuestro estudio, nuevamente, solo detallaremos los estadíos iniciales (hasta I):

- Estadío IA1: conización con bordes libres o histerectomía simple dependiendo en la edad de la paciente, deseo de paridad y estado hormonal (86). La linfadenectomía pélvica es controversial; por un lado la ESMO (European Society for Medical Oncology) recomienda hacerlo si el espacio linfovascular está afectado, por otro lado la SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) recomienda no remover los ganglios linfáticos.

- Estadío IA2: el tratamiento es la cirugía con extracción de ganglios pélvicos. Las opciones quirúrgicas son histerectomía simple o radical, y conización o traquelectomía (alternativos a la histerectomía a fin de preservar la fertilidad) en pacientes jóvenes (86-88).
- Estadío IB1: no hay un tratamiento estándar. Las opciones quirúrgicas incluyen histerectomía y traquelectomía radical. La SIGN recomienda cirugía radical si no hay contraindicación alguna, mas no si el tumor mide más de 4cm. La radiación externa más braquiterapia (radioterapia de onda corta aplicada por dispositivos insertados en el útero vía vaginal) y la terapia combinada de radiación más cirugía (braquiterapia preoperatoria seguida de cirugía 6-8 semanas después) son otras buenas opciones (15, 38).
- Estadío IB2-IVA: la quimiorradiación está asociada a mayor sobrevida comparada con radiación sola, pero puede incrementar la toxicidad aguda (89, 90). La quimioterapia adyuvante a la radioterapia puede reducir el riesgo de muerte y progreso de la enfermedad (91). La radioterapia puede afectar la vida sexual por cambios vaginales y aumentar el riesgo de fractura de pelvis en mujeres mayores (92, 93).
- Estadío IVB: quimioterapia combinada en base a platino puede ser beneficiosa, por ejemplo cisplatino con paclitaxel o topotecan (94).

*Cáncer temprano en el embarazo (80):*

- La terapia debe elegirse como si no estuviera embarazada.
- Se recomienda el tratamiento inmediato para mujeres diagnosticadas antes de las 16 semanas de embarazo.
- Mujeres con enfermedad temprana (Estadíos IA1, IA2 y IB) diagnosticadas luego de las 16 semanas de gestación pueden esperar con aparente seguridad hasta lograr la maduración fetal para recibir el tratamiento (95).
- Existen opciones a utilizarse durante la segunda mitad del embarazo para el cáncer en estadíos más avanzados como el cisplatino, el cual puede ser beneficioso y es bien tolerado (96).

Todas las pacientes deben recibir seguimiento clínico con examen ginecológico y evaluación de las complicaciones del tratamiento.

### 1.4.9 Complicaciones

*Propias de la enfermedad o por cirugía:*

- Disfunción sexual por cambios vaginales u hormonales: pérdida de libido, cambios en la actividad sexual, disminución del orgasmo (80, 97).
- Cambios vaginales persistentes a causa del tratamiento comprometen la actividad sexual (98).

### 1.4.10 Pronóstico

De acuerdo a datos de la Sociedad Americana de Cáncer correspondientes a mujeres diagnosticadas en el periodo 2000-2002, la sobrevida a 5 años según estadio es (99):

- |               |     |               |     |
|---------------|-----|---------------|-----|
| - Estadío 0   | 93% | - Estadío IIB | 58% |
| - Estadío IA  | 93% | - Estadío III | 30% |
| - Estadío IB  | 80% | - Estadío IVA | 16% |
| - Estadío IIA | 63% | - Estadío IVB | 15% |

La FIGO establece sobrevida a 1, 2 y 5 años según estadio. (**Cuadro 2**)

**Cuadro 2. Sobrevivencia al cáncer invasor según estadio diagnosticado.**

Estadio	Número de pacientes	Sobrevivencia (porcentaje)		
		1 año	2 años	5 años
IA1	829	99.8	99.5	97.5
IA2	275	98.5	96.9	94.8
IB1	3020	98.2	95.0	89.1
IB2	1090	95.8	88.3	75.7
IIA	1007	96.1	88.3	73.4
IIB	2510	91.7	79.8	65.8
IIIA	211	76.7	59.8	39.7
IIIB	2028	77.9	59.5	41.5
IVA	326	51.9	35.1	22
IVB	343	42.2	22.7	9.3

*Fuente:* FIGO 26th annual report, 2006. Años 1999-2001 (100).

## **2. MATERIAL Y MÉTODO**

### **2.1 Tipo y diseño del estudio**

Investigación observacional analítica correlativa.

### **2.2 Población, muestra y muestreo**

#### ***2.2.1 Población***

Todas las mujeres con lesión cervical atendidas en el servicio de Ginecología Oncológica del Hospital Nacional Dos de Mayo desde enero del 2014 hasta diciembre del 2015 (24 meses).

#### ***2.2.2 Marco muestral***

Para obtener la muestra, se hizo la selección entre todas las mujeres sometidas a procedimientos cervicales por lesión intraepitelial escamosa (LIE) en el servicio de Ginecología Oncológica del HNDM durante el periodo enero 2014 a diciembre 2015.

#### ***2.2.3 Tipo de muestreo***

Muestreo intencional, por conveniencia.

#### ***2.2.4 Muestra***

La muestra estuvo conformada por todas las mujeres sometidas a conización en frío o LEEP por LIE cervical en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo enero 2014 a diciembre 2015.

Fórmula para calcular el tamaño de la muestra (n):

$$n = \frac{z^2 pq}{c^2}$$

La prevalencia (p) será establecida arbitrariamente en 50%, el grado de confianza (z) en 95% y el error máximo permitido (c) en 0.05, donde q = 1-p.

$$n = \frac{(1.96)^2(0.5)(1 - 0.5)}{(0.05)^2} = \frac{0.9604}{0.0025} = 384.16$$

A fin de obtener una muestra reducida (n'), se tomó en cuenta un estudio previo del autor en el cual se encontró 67 casos en 18 meses. Haciendo el cálculo para el periodo correspondiente en el presente estudio (24 meses), se espera encontrar aproximadamente 89 casos. Entonces, dado que se conoce la población (N), eso es 89 pacientes, se utilizó la fórmula siguiente, en donde "n" es la muestra obtenida anteriormente:

$$n' = \frac{n}{1 + \frac{n}{N}} = \frac{384.16}{1 + \frac{384.16}{89}} = \frac{384.16}{3.8516} = 88.77 \sim 89$$

Se planteó trabajar con 89 pacientes como muestra en el presente estudio.

### **2.2.5 Unidad de análisis y muestreo**

Historia clínica de una mujer sometida a conización (LEEP o cono frío) por LIE de cérvix en el HNDM desde enero del 2014 hasta diciembre del 2015.

## **2.3 Criterios de selección**

### **2.3.1 Criterios de inclusión**

- 1) Mujer de 18 años en adelante con antecedente de haber iniciado relaciones sexuales que tenga estudio de citología cervical y haya sido sometida a estudios de colposcopia y biopsia en el HNDM.

- 2) Mujer sometida a conización (LEEP o cono frío) por diagnóstico citológico, colposcópico o de biopsia de lesión cervical (LIE-BG, LIE-AG, Carcinoma invasor).

### 2.3.2 Criterios de exclusión

- 1) Mujer menor de 18 años.
- 2) Mujer que no haya sido sometida a colposcopia o biopsia dirigida por colposcopia en el HNMD.
- 3) Mujer sometida a biopsia excisional distinta a cono.

## 2.4 Operacionalización de las variables

Cuadro 3. Operacionalización de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Instrumento	Criterios de medición	Valores
<b>Edad de la paciente</b>	Cantidad de años transcurridos desde el día de nacimiento.	Grupos etarios agrupados a conveniencia.	Cuantitativa politémica	Ordinal	Historia clínica	Según el año de nacimiento.	- Joven (18-29) - Madura (30-39) - Mayor (40-59) - Adulta mayor (60 a más)
<b>Citología previa</b>	Examen citológico con tinción PAP del cérvix uterino.	Frotis endo y exo cervical observada al microscopio.	Cualitativa politémica	Ordinal	Historia clínica	Muestra adecuada y satisfactoria, tomada como mínimo 2 veces.	- Negativo para malignidad y cambios reactivos - LIE de bajo grado (LIE-BG) - LIE de alto grado (LIE-AG) - Carcinoma invasor

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Escala	Instrumento	Criterios de medición	Valores
<b>Colposcopia previa</b>	Examen especial del cérvix con luz y microscopio de baja potencia, en el cual se utiliza una solución ácida.	Obtención de imágenes del cérvix mediante microscopio y uso de ácido acético para identificar áreas anormales.	Cualitativa politómica	Ordinal	Historia clínica	Examen satisfactorio, con evidencia de lesión exocervical.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negativo para malignidad y cambios reactivos</li> <li>- LIE-BG</li> <li>- LIE-AG</li> <li>- Carcinoma invasor</li> </ul>
<b>Biopsia previa</b>	Consiste en la escisión de uno o más fragmentos del epitelio cervical para estudio histológico.	Excisión del exocérnix o legrado endocervical durante la colposcopia	Cualitativa politómica	Ordinal	Historia clínica	Muestra adecuada guiada por colposcopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negativo para malignidad y cambios reactivos</li> <li>- LIE-BG</li> <li>- LIE-AG</li> <li>- Carcinoma invasor</li> </ul>
<b>Conización</b>	Procedimiento quirúrgico que se utiliza en el diagnóstico y tratamiento del cuello de la matriz o cérvix cuando la prueba de Papanicolaou es anormal.	Procedimiento donde se utiliza un asa conectado a un generador de corriente eléctrica de alta frecuencia (LEEP) o un bisturí (cono frío), lo cual permite eliminar con gran precisión el área afectada en el cérvix.	Cualitativa politómica	Ordinal	Historia clínica	Diagnóstico de patología de la pieza quirúrgica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Negativo para malignidad y cambios reactivos</li> <li>- LIE-BG</li> <li>- LIE-AG</li> <li>- Carcinoma micro invasor</li> </ul>
<b>Diagnóstico pos-conización</b>	Diagnóstico de control y seguimiento luego de la conización	Presencia o ausencia de lesión luego del tratamiento.	Cualitativa politómica	Nominal	Historia clínica	Evaluación inmediata y mínimo 4 meses después	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausencia de enfermedad</li> <li>- Persistencia de enfermedad</li> <li>- Recurrencia de enfermedad</li> <li>- No hay datos</li> </ul>

## 2.5 Técnicas e Instrumentos de recolección de datos

Se revisó las Historia Clínica para obtener la información de las pacientes.

Se utilizó un instrumento para registrar la información necesaria (**Anexo 1**).

## 2.6 Procedimientos para la recolección de datos

La recolección de datos tomó 3 semanas (enero 2016 – febrero 2016). Inicialmente se conversó con el jefe del servicio de Ginecología Oncológica del Departamento de Ginecología y Obstetricia del HNMD a fin de revisar el registro de procedimientos para identificar a las pacientes sometidas a cono cervical. Posteriormente se tramitó la aprobación del proyecto de tesis en la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital del servicio de Ginecología Oncológica Mayo para obtener acceso a las historias clínicas de las pacientes seleccionadas. Posteriormente, se revisó la historia clínica de cada una en busca de la información requerida.

## 2.7 Plan de análisis estadístico de los datos

Los datos se tabularon en Microsoft® Excel 2007 y se exportaron a SPSS Statistics™ 17.0 para su presentación y análisis.

La edad de las pacientes ha sido presentada en un gráfico por grupos de edad y en una tabla según el diagnóstico final. Para hallar asociación entre ambas variables ordinales se utilizó la R de Pearson y la correlación de Spearman. También se calculó el Phi y la V de Cramer, sin embargo, el  $X^2$  no fue confiable.

Con respecto a las pruebas diagnósticas, se comparó la frecuencia y % de los resultados de cada una con el diagnóstico final por cono cervical.

Se elaboraron tablas de contingencia para hallar la correlación entre cada prueba y el cono cervical. Se utilizó el índice de Kappa (k) (ver **Anexo 2**) en cada caso y finalmente el promedio de los k para hallar la correlación general entre las 4 pruebas. También se elaboraron tablas de 2x2 con diagnósticos agrupados en “positivo para lesión cervical” y “negativo para lesión cervical” con el propósito de evaluar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de cada

prueba diagnóstica, tomando el cono cervical como diagnóstico definitivo o prueba de oro. Así mismo, se presenta una tabla que correlaciona el diagnóstico colposcópico con el biopsico pues el primero es hecho y el segundo es tomado en el mismo momento por el gineco-obstetra.

Se presentan, luego, 2 tablas más exhaustivas que permiten identificar los diagnósticos previos obtenidos en cada caso según el diagnóstico final por cono cervical. La primera con subtotales, que incluye solo los diagnósticos citohistopatológicos, y la segunda que permite identificar los diagnósticos de las 4 pruebas a fin de analizar con más detenimiento los casos de sobretratamiento.

Finalmente, se muestra un gráfico con la situación de la paciente en los controles pos tratamiento (a los 6 y 12 meses) y una tabla que compara este diagnóstico de seguimiento con el diagnóstico del cono cervical.

Los resultados han sido comentados a la luz de los hallazgos de estudios anteriores sobre la correlación entre los diagnósticos de LIE cervical que se han realizado en nuestro medio y en Latinoamérica. También se tomó en cuenta las publicaciones norteamericanas, europeas y asiáticas sobre el mismo tema, las cuales son mayores en número, lo cual permite una comparación provechosa debido al avance tecnológico de dichas regiones.

## **2.8 Aspectos Éticos**

Este estudio no necesitó la participación personas, por lo cual no fue necesaria su evaluación por el comité de ética en investigación de la institución.

Las historias participantes fueron seleccionadas de acuerdo a la información registrada en el servicio de Ginecología Oncológica.

No hubo beneficio alguno inmediato para las participantes del proyecto. Tampoco se generó ningún maleficio o daño a las mismas.

Los datos son confidenciales y solo han sido utilizados con fines de la presente investigación. Se han respetado los principios de ética en investigación. No se ha llevado registro de la identidad de las pacientes (nombres y apellidos) de las historias clínicas revisadas ni de sus familiares.

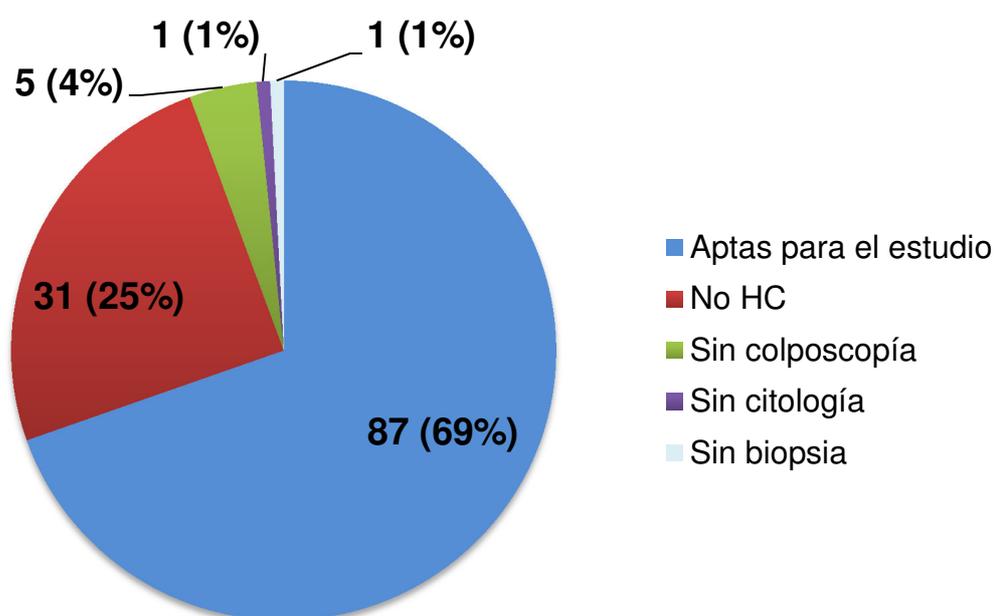
Se obtuvo la aprobación del proyecto de tesis por parte de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Nacional Dos de Mayo para realizar el trabajo de investigación.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Inclusión de casos

Se encontró 125 casos de pacientes sometidas a conización en el periodo correspondiente al estudio. En 31 casos no fue posible hallar la historia clínica por imprecisión de los datos en el registro de procedimientos o ausencia de las mismas en los archivos de estadística del hospital. De las 94 restantes, una historia no tenía estudio citológico, cinco no tenían informe del examen de colposcopia y a una no se le biopsió al momento de la colposcopia. Finalmente, quedaron 87 casos aptos para el análisis estadístico. (Ver Gráfico 1)

**Gráfico 1. Pacientes sometidas a conización cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

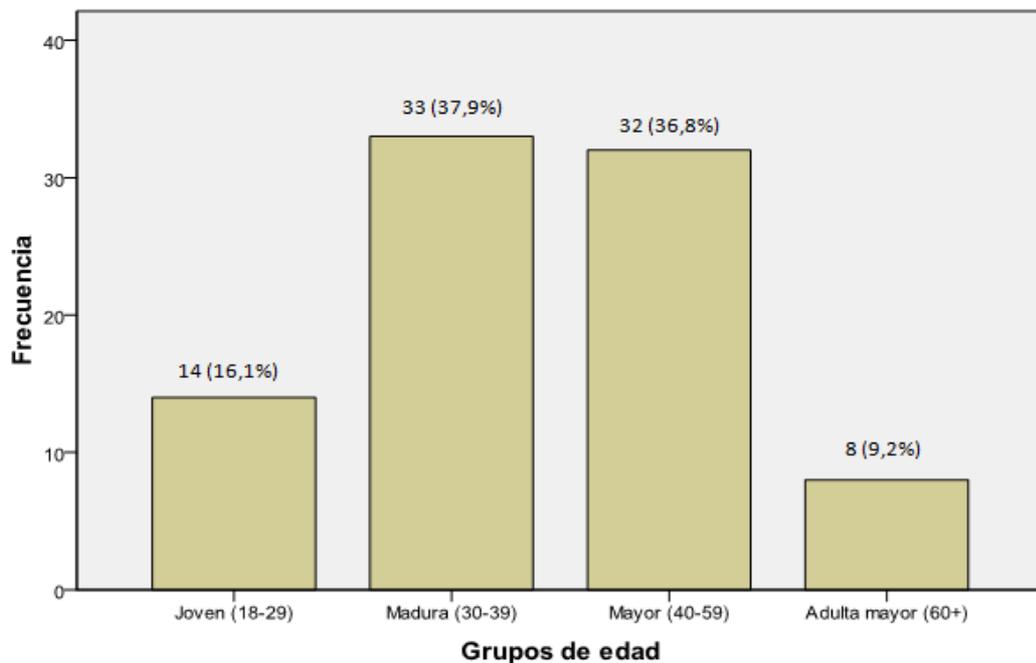


### 3.2 Edad de las pacientes

Se dividió a las pacientes en 4 grupos de edad, a saber, jóvenes (de 18 a 29), maduras (de 30 a 39), mayores (40 a 59 años) y adultas mayores (de 60 años a más) por conveniencia y por ser el cáncer cervical cada vez más prevalente en intervalos de 10 años a partir de los 30.

Un 16% de pacientes, 14 en total, fueron jóvenes; multiplicándose esta cifra en las mujeres maduras, quienes fueron un 38% (33 en total), similar a las mujeres mayores quienes representaron el 37% (32 en total). Las adultas mayores fueron el grupo más pequeño, con un 9% (8 en total). Nótese que los extremos de la vida son los grupos más pequeños. (Ver Gráfico 2)

**Gráfico N° 2. Pacientes según grupos de edad. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**



Al comparar la edad con el diagnóstico final, es notoria la mayor proporción de mujeres jóvenes con lesiones de bajo grado (71,4%) comparada con las que presentaron lesiones de alto grado (28,6%). Ninguna joven presentó diagnóstico negativo ni carcinoma invasor.

Las mujeres maduras siguieron una distribución menos diferenciada en los diagnóstico de LIE, con un 54,5% de LIE-BG, 42,4% de LIE-AG y 0% de carcinoma invasor. En ellas, en cambio, sí se encontró un 3% de negativos (1 paciente).

Las mujeres mayores presentaron un 9,4% de negativos (3 casos), un 47% de LIE-BG, 40,6% de LIE-AG y un 3% de carcinoma invasor (1 caso).

La mayor proporción de negativos se encontró entre las adultas mayores con un 37,5%; mientras que las lesiones de bajo grado representaron un 12,5%; las de alto grado, un 50%; y ningún caso de carcinoma invasor. (Ver tabla 1)

**Tabla N° 1. Grupos de edad según lesión cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

Edad	Diagnóstico final por cono cervical								Total	
	Negativo		LIE-BG		LIE-AG		Ca invasor			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Joven (18-29 a)	0	0	10	71,4	4	28,6	0	0	14	100
Madura (30-39 a)	1	3	18	54,5	14	42,4	0	0	33	100
Mayor (40-59 a)	3	9,4	15	46,9	13	40,6	1	3,1	32	100
Adulta mayor (60+ a)	3	37,5	1	12,5	4	50	0	0	8	100
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>44</b>	<b>50,6</b>	<b>35</b>	<b>40,2</b>	<b>1</b>	<b>1,2</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

Leyenda: LIE-BG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIE-AG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; Ca invasor, carcinoma invasor.

Prueba	Valor	Significancia aproximada
R de Pearson	,499	,000
Correlación de Spearman	,501	,000
Phi	,442	,049
V de Cramer	,255	,049

Se buscó asociación entre ambas variables y se obtuvo un resultado de R de Pearson de 0,499 y una correlación de Spearman de 0,501, ambas con un  $p$  aproximado de 0, lo cual indica asociación entre las variables. Las pruebas de Phi y V de Cramer también mostraron asociación, sin embargo, el Ji cuadrado no fue significativo por haber más del 50% de celdas con un valor esperado menor a 5. (Ver tabla 1)

### **3.3 Evaluación de las pruebas diagnósticas**

De los 87 casos analizados, la citología presentó la mayor proporción de resultados negativos, con un 26,4% de frotices negativos para malignidad y cambios reactivos. El mayor diagnóstico por citología fue LIE-BG con un 36,8%, seguido de LIE-AG con el 31%. En un 5,7% de casos, esta prueba diagnosticó células neoplásicas malignas o carcinoma invasor. (Ver Tabla 2)

La colposcopia diagnosticó en un 54% de veces lesiones de bajo grado; en un 39%, lesiones de alto grado; en un 1%, carcinoma invasor; y el 5,7% de veces fue negativa. Al igual que la citología, su mayor diagnóstico fue lesión de bajo grado.

Caso diferente el de la biopsia colposcópica, la cual tuvo como mayor hallazgo la lesión de alto grado, con un 51,7%, seguido por la lesión de bajo grado en el 40,2% de casos. Esta prueba fue negativa el 5,7% de veces, y en un 2,3% de casos diagnosticó carcinoma invasor.

El diagnóstico final hallado por el cono cervical reveló que un 8% estuvo libre de enfermedad, un 50,6% presentó LIE-BG, un 40,2% tuvo LIE-AG, y un 1%, un caso, requirió ser referida al INEN por tratarse de carcinoma invasor en estadio IIA. (Ver Tabla 2)

Al evaluar cada prueba comparando su diagnóstico con el resultado del cono cervical, se evidenció que la citología presentó solo un verdadero negativo, lo cual corresponde al 4,3% de citologías negativas; el 65,2% de negativos tuvieron LIE-BG; el 26,1%, LIE-AG y un preocupante 4,3% tuvo carcinoma

invasor. Con respecto a las citologías con diagnóstico de LIE-BG, el 62,5% de veces el diagnóstico fue acertado, el 9,4% no tuvo la enfermedad, el 28% tuvo LIE-AG y ninguno presentó carcinoma invasor en el diagnóstico final. De las 27 pacientes con citología de LIE-AG, un 11,1% no tuvo la enfermedad, el 33,3% solo tuvo LIE-BG, el 55,6% sí presentó LIE-AG y ninguna fue diagnosticada con carcinoma invasor. Por último, el 100% de citologías con lectura de carcinoma invasor (5 casos) presentó LIE-AG en el cono cervical. (Ver tabla 3)

Un escaso 1,1% de verdaderos negativos y un notorio 44,4% de error en el diagnóstico de LIE-AG les confirió a la citología y al cono cervical una correlación diagnóstica leve, pues el kappa fue de 0,121 con un  $p$  aproximado de 0,079.

En evaluación final de la citología como prueba para diagnosticar lesión cervical se obtuvo un 25,2% de falsos negativos, un 6,9% de falsos positivos, con una sensibilidad de 72,5%, especificidad de 14,3%, VPP de 90,6% y un VPN de 4,3%. (Ver Tabla 4)

**Tabla N° 2. Diagnóstico de lesión cervical según prueba usada. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

Prueba	Citología		Colposcopia		Biopsia colposcópica		Cono cervical	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Negativo	23	26,4	5	5,7	5	5,7	7	8,0
LIE-BG	32	36,8	47	54,0	35	40,2	44	50,6
LIE-AG	27	31,0	34	39,1	45	51,7	35	40,2
Ca invasor	5	5,7	1	1,1	2	2,3	1	1,1
Total	87	100	87	100	87	100	87	100

**Tabla N° 3. Correlación entre la citología y el cono cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

		Cono cervical								Total	
		Negativo		LIE-BG		LIE-AG		Ca invasor			
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Citología	Negativo	1	4,3	15	65,2	6	26,1	1	4,3	23	100
	LIE-BG	3	9,4	20	62,5	9	28,1	0	0	32	100
	LIE-AG	3	11,1	9	33,3	15	55,6	0	0	27	100
	Ca invasor	0	0	0	0	5	100	0	0	5	100
Total		7	8	44	50,6	35	40,2	1	1,2	87	100

Legenda: LIE-BG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIE-AG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; Ca invasor, carcinoma invasor.

Kappa	Valor	Significancia aproximada
Correlación leve	,121	,079

**Tabla N° 4. Evaluación final de la citología. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

		Cono cervical		Total
		Negativo	Positivo	
Citología	Negativo	1	22	23
	% fila	4,3	95,7	
	% columna	14,3	27,5	26,4
	Positivo	6	58	64
	% fila	9,4	90,6	
	% columna	85,7	72,5	73,6
Total		7	80	87

Los resultados de la evaluación de la colposcopia fueron mejores. De los 5 negativos (5,7%) para este examen 20% eran sanas (1 caso), 40% tuvo LIE-BG (2 casos) y otro 40%, LIE-AG (2 casos), con ningún caso de carcinoma invasor entre ellas. En un 61,7% de pacientes con colposcopia para LIE-BG se comprobó dicho diagnóstico, mientras que el 38,3% restante se dividió en un 10,6% de sanas y 27,7% que tuvo LIE-AG, con un 0% de carcinoma invasor. Las colposcopias con diagnóstico de LIE-AG acertaron el 55,9% de veces, un 2,9% de pacientes no tuvieron la enfermedad, un 38,2% solo tuvo LIE-BG y un 2,9% (1 caso) tuvo carcinoma invasor. En el único diagnóstico colposcópico de carcinoma invasor se confirmó LIE-AG como diagnóstico final. (Ver Tabla 5)

Una menor cantidad de negativos, junto con un porcentaje de acierto aceptable en las LIE le confirió a la colposcopia una correlación diagnóstica aceptable con el cono cervical, ( $\kappa$  de 0,227) con un  $p$  aproximado de 0,010.

En la evaluación final para detectar lesión cervical, la colposcopia mostró un 4,6% de falsos negativos, un 6,9% de falsos positivos, una sensibilidad de 95%, una especificidad de 14,3%, un VPP de 92,7% y un VPN de 20%. (Ver Tabla 6)

La última prueba a evaluar fue la biopsia guiada por colposcopia. Esta mostró el mayor valor de verdaderos negativos (2,3%), con un 40% de pacientes sanas entre las que obtuvieron una biopsia negativa (5,7%), mientras que el 60 % restante tuvo LIE-BG como diagnóstico final. El acierto en las lesiones de bajo grado fue de 65,7%, mientras que un 14,3% resultó sano y el 20% restante de pacientes con biopsia para LIE-BG presentó lesión de alto grado en el diagnóstico final. Esta prueba también fue la más acertada para detectar lesión de alto grado, pues de las 45 pacientes a las cuales diagnosticó LIE-AG, un 60% sí la tuvo, un 37,8% tuvo LIE-BG y un 2,2% (un caso) tuvo carcinoma invasor. A dos pacientes se les diagnosticó carcinoma invasor por biopsia, de las cuales un 50% tuvo LIE-BG y el otro 50% LIE-AG. (Ver tabla 7)

Es necesario comentar que hubo 2 casos, en los cuales la biopsia hecha en el HNMD diagnosticó carcinoma micro invasor, que fueron sometidos a revisión por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Esta institución revisó las láminas de la biopsia y diagnosticó NIC 3 en ambos casos, los cuales fueron confirmados por el cono cervical. El diagnóstico considerado para la biopsia guiada por colposcopia en estos dos casos para el presente estudio ha sido LIE-AG, por ser este último el que guió la conducta terapéutica de los especialistas y la decisión de realizar el cono cervical.

La correlación entre la biopsia colposcópica y el cono cervical fue la mayor de todas, llegando a un valor aceptable (kappa de 0,311) con un  $p$  aproximado de 0,000. (Ver Tabla 7)

Los falsos negativos fueron un 3,4% y los falsos positivos, un reducido 3,4%. La sensibilidad fue de 96,3%; la especificidad, de 28,6%; el VPP, de 93,9% y el VPN, de 40%. (Ver Tabla 8)

**Tabla N° 5. Correlación entre la colposcopia y el cono cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

		Cono cervical								Total	
		Negativo		LIE-BG		LIE-AG		Ca invasor			
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Colposcopia	Negativo	1	20	2	40	2	40	0	0	5	100
	LIE-BG	5	10,6	29	61,7	13	27,7	0	0	47	100
	LIE-AG	1	2,9	13	38,2	19	55,9	1	2,9	34	100
	Ca invasor	0	0	0	0	1	100	0	0	1	100
Total		7	8	44	50,6	35	40,2	1	1,2	<b>87</b>	<b>100</b>

Leyenda: LIE-BG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIE-AG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; Ca invasor, carcinoma invasor.

Kappa	Valor	Significancia aproximada
Correlación aceptable	,227	,010

**Tabla N° 6. Evaluación final de la colposcopia. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

		Cono cervical		Total
		Negativo	Positivo	
Colposcopia	Negativo	1	4	5
	% fila	20	80	
	% columna	14,3	5	5,7
	Positivo	6	76	82
	% fila	7,3	92,7	
	% columna	85,7	95	94,3
Total		7	80	87

**Tabla N° 7. Correlación entre la biopsia guiada por colposcopia y el cono cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

		Cono cervical								Total	
		Negativo		LIE-BG		LIE-AG		Ca invasor			
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Biopsia por colposcopia	Negativo	2	40	3	60	0	0	0	0	5	100
	LIE-BG	5	14,3	23	65,7	7	20	0	0	35	100
	LIE-AG	0	0	17	37,8	27	60	1	2,2	45	100
	Ca invasor	0	0	1	50	1	50	0	0	2	100
Total		7	8	44	50,6	35	40,2	1	1,2	<b>87</b>	<b>100</b>

Leyenda: LIE-BG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIE-AG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; Ca invasor, carcinoma invasor.

Kappa	Valor	Significancia aproximada
Correlación aceptable	,311	,000

**Tabla N° 8. Evaluación de la biopsia guiada por colposcopia. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

		Cono cervical		Total
		Negativo	Positivo	
Biopsia por colposcopia	Negativo	2	3	5
	% fila	40	60	
	% columna	28,6	3,8	5,7
	Positivo	5	77	82
	% fila	6,1	93,9	
	% columna	71,4	96,3	94,3
Total		7	80	87

Finalmente, al correlacionar la colposcopia con la biopsia, tomando esta última como el diagnóstico definitivo, se encontró un acierto del 20% para negativos, con un 40% de colposcopias negativas que obtuvieron LIE-BG en la biopsia y otro 40% que obtuvo LIE-AG finalmente. El acierto en lesiones de bajo grado fue de 51%, mientras que el resto de pacientes con colposcopia de LIE-BG se repartió en un 8,5% de negativos y un 40,4% con lesión de alto grado. Las 34 pacientes con colposcopia de LIE-AG presentaron algún grado de enfermedad en la biopsia, dividiéndose un 26,5% en lesiones leves, un 67,6% en lesiones de alto grado y un 5,9% en carcinoma invasor. El único caso con diagnóstico colposcópico de carcinoma presentó LIE-AG en la biopsia.

La correlación entre ambas pruebas fue aceptable (kappa de 0,223) con un  $p$  aproximado de 0,009. (Ver Tabla 9)

La correlación global entre las 3 pruebas fue pobre (k de 0,22).

**Tabla N° 9. Correlación entre la colposcopia y la biopsia guiada por colposcopia. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

		Biopsia guiada por colposcopia								Total	
		Negativo		LIE-BG		LIE-AG		Ca invasor			
		N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Colposcopia	Negativo	1	20	2	40	2	40	0	0	5	100
	LIE-BG	4	8,5	24	51,1	19	40,4	0	0	47	100
	LIE-AG	0	0	9	26,5	23	67,6	2	5,9	34	100
	Ca invasor	0	0	0	0	1	100	0	0	1	100
Total		5	5,8	35	40,2	45	51,7	2	2,3	<b>87</b>	<b>100</b>

Leyenda: LIE-BG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIE-AG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; Ca invasor, carcinoma invasor.

Kappa	Valor	Significancia aproximada
Correlación aceptable	,223	,009

### 3.4 Evaluación de los casos

La tabla 10 muestra los diagnósticos citohistopatológicos de las 87 pacientes sometidas a conización y resalta un 8% de mujeres sanas (7 casos) que recibieron el tratamiento innecesariamente, es decir, un sobretreatmento. De estas, el 29% (2 casos) también presentó biopsia negativa y el diagnóstico de LIE-BG en la citología. El otro 71% (5 casos) tuvo una biopsia con resultado de LIE-BG y la citología varió de negativo (14%, 1 caso), a LIE-BG (14%, 1 caso) y a LIE-AG (43%, 3 casos).

Con respecto a los resultados de la biopsia, de los 3 falsos negativos que presentó (60%), independientemente del resultado de la citología, el 100% tuvo LIE-BG en el cono cervical.

También se observa que de las 2 veces que se diagnosticó carcinoma invasor en la biopsia, 50% tuvo LIE-BG en el cono y la citología, y el otro 50% tuvo LIE-AG en el cono y carcinoma en la citología. En el otro extremo, el único caso de carcinoma invasor tuvo una biopsia de LIE-AG y una citología negativa.

De las 51 pacientes (58,6% del total) con LIE-BG o menor en el cono cervical, 92% (47 pacientes) tuvo LIE-BG o menor y 51% (26 pacientes) tuvo LIE-AG o mayor en alguna de las 2 pruebas anteriores. Así mismo, de las 36 pacientes (41,4% del total) que tuvieron LIE-AG o mayor en el cono, 94% (34 pacientes) tuvo LIE-AG o mayor y 58% (21 pacientes) tuvo LIE-BG o menor en alguna de las 2 pruebas anteriores.

Continuando con el análisis, de las 27 pacientes (31% del total) que tuvieron LIE-BG o menor en las 2 pruebas, 93% (25 pacientes) tuvo LIE-BG o menor en el cono y de las 19 pacientes (22% del total) que tuvieron LIE-AG o mayor en las 2 pruebas, 79% (15 pacientes) tuvo LIE-AG o mayor en el cono cervical.

La tabla 11 muestra información similar, pero incorporando el único método clínico, la colposcopia. Ha de mencionarse que de los 7 casos de sobretratamiento, solo 14% (1 caso) tuvo colposcopia y biopsia negativas, mientras que en el 71% restante (5 casos) la colposcopia diagnosticó LIE-BG, el 14% con biopsia negativa y el 57% con LIE-BG, y en el otro 14% (1 caso) tuvo colposcopia y citología de LIE-AG, nuevamente con biopsia de LIE-BG.

El caso de carcinoma invasor fue diagnosticado como LIE-AG tanto en la colposcopia como en la biopsia guiada por colposcopia.

**Tabla N° 10. Diagnósticos citohistopatológicos de las lesiones cervicales en pacientes sometidas a conización. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

Biopsia guiada por colposcopia		Cono cervical				Total	
		Negativo	LIE-BG	LIE-AG	Ca invasor		
Negativo	Citología	Negativo	1			1	
		LIE-BG	2	1		3	
		LIE-AG		1		1	
	<b>Subtotal</b>	<b>2</b>	<b>3</b>			<b>5</b>	
LIE-BG	Citología	Negativo	1	9	1	11	
		LIE-BG	1	10	1	12	
		LIE-AG	3	4	4	11	
		Ca invasor			1	1	
	<b>Subtotal</b>	<b>5</b>	<b>23</b>	<b>7</b>		<b>35</b>	
LIE-AG	Citología	Negativo		5	5	1	11
		LIE-BG		8	8		16
		LIE-AG		4	11		15
		Ca invasor				3	3
	<b>Subtotal</b>		<b>17</b>	<b>27</b>	<b>1</b>	<b>45</b>	
Ca invasor	Citología	LIE-BG		1		1	
		Ca invasor			1	1	
	<b>Subtotal</b>		<b>1</b>	<b>1</b>		<b>2</b>	
<b>Total</b>		<b>7</b>	<b>44</b>	<b>35</b>	<b>1</b>	<b>87</b>	
<b>%</b>		<b>8%</b>	<b>51%</b>	<b>40%</b>	<b>1%</b>	<b>100%</b>	

Leyenda: LIE-BG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIE-AG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; Ca invasor, carcinoma invasor.

**Tabla N° 11. Concordancia entre citología, colposcopia, biopsia y cono cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

Biopsia colposcópica	Colposcopia	Citología	Cono cervical				Total	
			Negativo	LIE-BG	LIE-AG	Ca invasor		
Negativo	Negativo	LIE-BG	1				1	
	LIE-BG	Negativo		1			1	
		LIE-BG	LIE-BG	1	1			2
		LIE-AG		1			1	
LIE-BG	Negativo	Negativo		1			1	
		LIE-AG		1			1	
	LIE-BG	Negativo	1	7	1		9	
		LIE-BG	1	7	1		9	
		LIE-AG	2	1	3		6	
	LIE-AG	Negativo	LIE-BG		1			1
			LIE-AG		3			3
LIE-AG		LIE-AG	1	2	1		4	
		Ca invasor			1		1	
LIE-AG	Negativo	LIE-BG			1		1	
		LIE-AG			1		1	
	LIE-BG	Negativo		3	3		6	
		LIE-BG		6	3		9	
		LIE-AG		2	1		3	
		Ca invasor			1		1	
	LIE-AG	Negativo	LIE-BG		2	2	1	5
			LIE-AG		2	4		6
		LIE-AG	LIE-AG		2	8		10
			Ca invasor			2		2
	Ca invasor	LIE-AG			1		1	
Ca invasor	LIE-AG	LIE-BG		1			1	
		Ca invasor			1		1	

Leyenda: LIE-BG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIE-AG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; Ca invasor, carcinoma invasor.

### **3.5 Control y seguimiento al tratamiento**

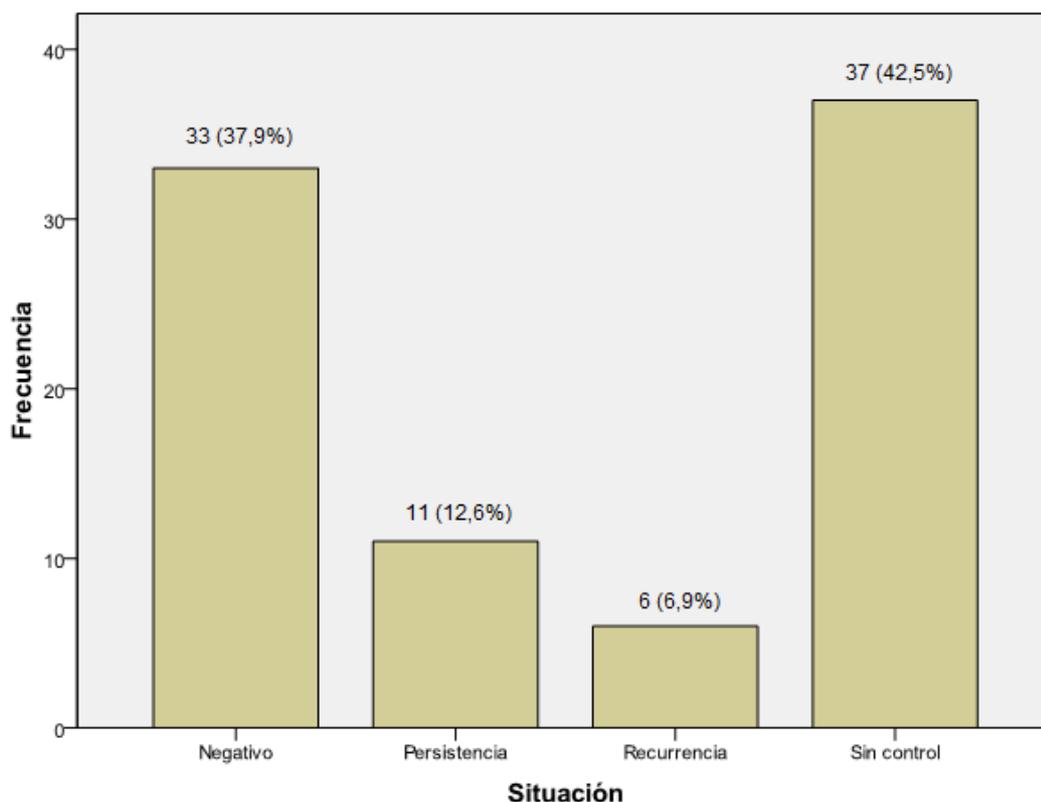
El gráfico 2 muestra el estado de las pacientes a los 6 y 12 meses pos tratamiento. Un 37,9% obtuvo resultados negativos, es decir, fue curada, un 12,6% mostró persistencia de la enfermedad y un 6,9%, luego de haber tenido controles negativos, mostró recurrencia de la enfermedad (con evidencia citológica o histopatológica).

Ha de notarse un alto 42,5% de pacientes sin control, debido a razones como pérdida del seguimiento, incumplimiento de las citas, omisión de registro del resultado de las pruebas de control y haber pasado menos de 6 meses pos tratamiento.

Al comparar el resultado de los controles con el diagnóstico obtenido en el cono, se evidencia que un 57,6% de las pacientes con resultados negativos tuvo LIE-BG; un 30,3%, LIE-AG y un 12,1% era sana. Entre aquellas con persistencia, el 36,4% tuvo LIE-BG; un 54,5%, LIE-AG y un 9,1% (1 caso), carcinoma invasor (referida al INEN). De las 6 pacientes con recurrencia, 66,7% había presentado LIE-BG en el cono y 16,7%, LIE-AG, con un 16,7% (1 caso) que obtuvo un cono negativo. (Ver Tabla 12)

Por último, de las 37 pacientes sin control, 48,6% tuvieron LIE-AG; 45,9%, LIE-BG y 5,4% no tenían la enfermedad.

**Gráfico N° 3. Situación de la paciente en el control a los 6-12 meses pos tratamiento. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**



**Tabla N° 12. Control a los 6 y 12 meses post cono según diagnóstico definitivo del cono cervical. Hospital Nacional Dos de Mayo, 2014-2015.**

Resultado del control	Diagnóstico del cono cervical								Total	
	Negativo		LIE-BG		LIE-AG		Ca invasor			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Negativo	4	12,1	19	57,6	10	30,3	0	0	33	100
Persistencia	0	0	4	36,4	6	54,5	1	9,1	11	100
Recurrencia	1	16,7	4	66,7	1	16,7	0	0	6	100
Sin control	2	5,4	17	45,9	18	48,6	0	0	37	100
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>44</b>	<b>50,6</b>	<b>35</b>	<b>40,2</b>	<b>1</b>	<b>1,2</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

Leyenda: LIE-BG, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado; LIE-AG, lesión intraepitelial escamosa de alto grado; Ca invasor, carcinoma invasor.

## 4. DISCUSIÓN

Con respecto a la edad de las pacientes, la mayoría se encontró sobre los 30 años, con un 75% entre la 4<sup>a</sup> y 6<sup>a</sup> década de la vida, similar a lo encontrado por Alaniz Sánchez y colaboradores (101). Llama la atención que hubo 16% de pacientes menores de 30 años, con 1,1% de 18 años, y 4,4% con lesiones de alto grado, contrastable con lo encontrado por Cutiño y colaboradores (102). El 54% fueron mujeres en edad reproductiva, esto es, de 18 a 39 años, lo cual es necesario subrayar por las consecuencias posibles en la reproducción de estas. El único caso confirmado de carcinoma invasor se dio en una mujer de 46 años.

En los últimos años se ha visto una disminución en la edad de aparición de estas lesiones, principalmente debido al precoz inicio de las relaciones sexuales y al incremento de la transmisión del VPH junto con otras ITS en muchos hombres y mujeres sexualmente activos (103). La gran cantidad de casos en mujeres en edad reproductiva significa un problema para ellas y un desafío para el especialista pues los procedimientos implicados pueden complicar sus futuros planes de procreación.

Con respecto al diagnóstico, en mujeres jóvenes predominaron las LIE-BG (71,4%); en las mujeres de 30 a 59 años, las de alto grado (41,4%) fueron casi igual de frecuentes que las de bajo grado (51,4%); y en las mujeres de 60 años a más fue variable, datos cercanos a los encontrados por Sarduy Napoles en Cuba (103), con un 64% de LIE-BG en menores de 25 años y 49,5% de LIE-BG y 50,5% en de LIE-AG en mayores de 25 años.

Al comparar los resultados de las distintas pruebas, encontramos que la citología fue la que tuvo más negativos (26,4%), así como lecturas para carcinoma invasor (5,7%), lo cual es contrastable con el 46% encontrado por Akhter (104), mientras que la biopsia hizo lo mismo con las LIE-AG (51,7%), por debajo del 80% encontrado por Ancuța Boicea en Rumania (105). El

mayor hallazgo, en general, fue LIE-BG, con un 36,8% en la citología, 54% en la colposcopia, y 50,6% en el cono cervical, proporciones similares a los 77% y 92% hallados por Alaniz Sánchez (101).

Con respecto a la correlación entre la citología y el cono cervical, de las 23 citologías negativas (26,4%), solo 1,1% fue verdaderamente negativo, mientras que la mayoría se repartió entre LIE-BG (15) y LIE-AG (6), y 1 en el cual se confirmó carcinoma invasor. Con respecto a las citologías positivas, hubo un acierto en el 62,5% de LIE-BG y 55,6% de acierto para las LIE-AG, cercano al 61% hallado por Szurkus (106). Debido al 25% de falsos negativos y al error diagnóstico en las lesiones cervicales, el índice Kappa mostró una asociación leve (0,120) pero con un  $p$  mayor a 0,05, por lo cual no es significativo. Estos resultados contrastan notablemente con el 88% de coincidencia descrito por Meevasana (107), y, en menor grado, con la asociación media ( $V$  de Cramer= 0.176) encontrada por Gordana (108).

Al evaluar la citología como prueba diagnóstica para detectar lesión cervical se calculó una sensibilidad de 72,5%, con una especificidad de 14,3%, un VPP de 90,6% y un VPN de 4,3%, mientras que Calderaro, el 92 en Venezuela (109), encontró un 45%, 88%, 83% y 56% para cada valor, respectivamente. Alaniz Sánchez, por su parte, obtuvo un 88% de sensibilidad y 43% de especificidad (101). Como conclusión de este estudio, solo el VPP fue aceptable.

La colposcopia mostró ser una prueba más fiable, con solo 5,7% de negativos, 5% de falsos negativos, 6,9% de falsos positivos, un 61,7% de acierto para LIE-BG y un 55,9% para LIE-AG. Ancuța Boicea y colaboradores (105) hallaron un 78% de acierto para LIE-BG, 86% para LIE-AG y 1,7% de falsos negativos. Para el caso del carcinoma invasor, su diagnóstico fue muy cercano (LIE-AG). De los 5 resultados negativos, en 2 pacientes se confirmó LIE-BG y en otras 2, LIE-AG.

Estos resultados se reflejaron en una mejor correlación, con un Kappa aceptable (0,227) y un  $p$  menor a 0,05, comparable a lo encontrado por Cuitiño (102).

La evaluación final de esta prueba para identificar lesión cervical fue: sensibilidad, 95%; especificidad, 14,3%; VPP, 92,7%; y VPN, 20%, por debajo de los respectivos 96%, 64%, 65% y 96% hallados por Calderaro (109), mientras que Alaniz Sánchez (101) reportó una sensibilidad de 93% y especificidad de 33% y Ramírez Cabezas, en Ecuador (110), le otorgó un 92% de sensibilidad. En el presente trabajo, solo la sensibilidad y el VPP fueron aceptables.

Con respecto a la biopsia guiada por colposcopia, esta fue, sin duda, la más acertada y confiable, con un 3,4% de falsos negativos que resultaron ser LIE-BG, un 5,7% de falsos positivos con diagnóstico de LIE-BG, un 65,7% de acierto para LIE-BG, 60% para LIE-AG, y un cercano diagnóstico de LIE-AG en la paciente con carcinoma invasor. Resultados similares hallaron Eutimio Roa, en Chile (111) con una concordancia de 77,9% global para LIE-AG y Perrotta, en México (112), con un 78% de coincidencia. Estos resultados obtenidos se resumen en un Kappa de 0,311 (aceptable) con un  $p$  aproximado de 0,000 para la presente muestra. Este valor es cercano al de un estudio realizado en el HNMD el 2010 por Riveros Bejarano (113), quien encontró una correlación pobre entre la biopsia previa y el cono ( $k$  de 0,330  $p$  0,019), mientras Martínez Hiriart y colaboradores en México (114) no encontraron diferencia significativa entre ambos resultados.

La evaluación final de la biopsia por colposcopia demostró la mayor sensibilidad (96,3%) y VPP (93,9%) de las tres pruebas, con una especificidad de 28,6%, y VPN de 40%.

Referente a las 2 biopsias revisadas en el INEN, es necesario mencionar que las pacientes estuvieron cerca de ser sometidas a histerectomía por el diagnóstico de carcinoma invasor, pero fueron los deseos reproductivos de las pacientes los que motivaron la segunda revisión de láminas luego de una junta médica en el servicio. Se recalca que en ambos casos la lectura en el INEN fue NIC 3, por lo cual el manejo se limitó al cono cervical, el cual corroboró el diagnóstico de NIC 3.

La pobre correlación general encontrada ( $k$  de 0,22) no está lejos del 27,8% y 33,3% (para LIE-BG y LIE-AG, respectivamente) encontrados por Ramírez Cabezas (110).

La mayoría de estudios disponibles compara la citología y colposcopia con la biopsia guiada por colposcopia, así, hay reportes como el de Akhter (104), quien encontró una correlación fuerte ( $k$  de 0,65,  $p < 0.001$ ). En el presente estudio, la correlación fue aceptable ( $k$  de 0,223 con un  $p$  aproximado de 0,009) con un acierto del 62,3% para LIE específica.

El 8% de sobretratamiento encontrado es comparable con el 8,66% reportado por Perrotta (112) y el 5,5% de Eutimio (111). El 25% de dichos casos mostró también un hallazgo negativo en la biopsia y tan solo lesión leve en la citología, de modo la única prueba positiva fue esta última.

Ninguna prueba fue exitosa en diagnosticar carcinoma invasor, sin embargo tanto la colposcopia como la biopsia indicaron un cercano LIE-AG.

Algunos de los datos más interesante del presente estudios ha sido que el 93% de pacientes con LIE-BG o menor en la citología y biopsia tuvo LIE-BG o menor en el cono, y el 79% con LIE-AG o mayor en esas 2 pruebas tuvo LIE-AG o mayor en el cono cervical. Se puede concluir que en la muestra estudiada, el mismo diagnóstico obtenido en 2 o más pruebas tiene una alta probabilidad de ser confirmado en el cono.

Finalmente, al evaluar el control pos tratamiento, solo se encontró información en el 57%. Un 43% corresponde a quienes fueron curadas, un 12,6% persistió con enfermedad y en 6,9% esta recurrió. Perrotta (112) consignó mejores cifras, con un 94,8% de curación, 3,46% de persistencia y 1,20% de recurrencia.

Ese altísimo 42,5% sin control debe ser motivo de alarma, pues si bien es cierto el 21,8% han sido conizadas entre mayo y diciembre del 2015, el 20,7% restante no ha sido controlada adecuadamente habiendo pasado más de 8 meses desde el procedimiento, sobre todo ese 8% que tuvo LIE-AG en el cono.

## **5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1 Conclusiones**

La mayoría de lesiones cervicales fueron en mujeres de 30 a 49 años. Las mujeres menores de 30 años presentaron mayormente lesiones de bajo grado. Las mujeres de 30 a 49 años presentaron lesiones de bajo y alto grado en proporción similar.

La citología tuvo la mayor proporción de falsos negativos y la menor correlación con el diagnóstico definitivo por cono cervical.

La colposcopia tuvo una correlación aceptable y mayor acierto en el diagnóstico de las lesiones cervicales.

La biopsia fue la prueba más confiable con una correlación aceptable, menor cantidad de falsos negativos y mayor acierto diagnóstico en lesiones de alto grado.

En dos casos fue necesaria una segunda revisión de la biopsia por especialistas del INEN. En ambos casos en los que el servicio de anatomopatología del HNDM diagnosticó carcinoma microinvasor, el INEN halló NIC 3.

La correlación global entre las 4 pruebas fue baja y obedece al pobre desempeño de la citología, principalmente.

El control a los 6 y 12 meses de tratamiento fue ineficaz al perder un 20,7% de pacientes. Entre las que se controlaron adecuadamente, la mayoría fue curada, y las pacientes con persistencia o recurrencia de enfermedad son seguidas estrechamente.

## **5.2 Recomendaciones**

Se recomienda hacer énfasis en la técnica correcta de la toma del frotís cérvico-vaginal y en su adecuada lectura a fin de obtener una menor cantidad de resultados negativos.

Entre otras medidas, se exhorta a incrementar la práctica de la toma del Papanicolaou en estudiantes de medicina y a multiplicar el número de estos que son realizados por personal médico.

Se recomienda hacer investigación comparativa interobservador del estudio colposcópico para uniformizar técnicas y resultados.

Se recomienda hacer una revisión exacta de las pruebas previas de cada paciente antes de someterla a procedimiento alguno.

Se recomienda solicitar revisión de lámina cuando los diagnósticos sean discordantes y siempre solicitar descripción de los bordes de la biopsia y del cono cervical.

Se recomienda solicitar apoyo del servicio social para rescatar a las pacientes perdidas en el seguimiento.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Stewart, B. W., Wild, C. P. World Cancer Report 2014. IARC. World Health Organization 2014.
2. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Summary and conclusions. *Br J Cancer* 2011;105 (S2):S77-S81.
3. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology* 2012;13: 607-615.
4. Parkin DM. Cancers attributable to infection in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011;105 (S2):S49-S56.
5. Cervical cancer. Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. GLOBOCAN. (Acceso el 14 de enero del 2016) Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
6. World Health Organization, health statistics and information systems, mortality database (Acceso el 30 de noviembre del 2015) Disponible en: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/)
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12.
8. Colombo N, Carinelli S, Colombo A, et al; European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii27-32
9. Quinn M, Babb P, Jones J, Allen E. Effect of screening on incidence of and mortality from cancer of cervix in England: evaluation based on routinely collected statistics. *BMJ* 1999; 318:904.
10. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
11. WHO/ICO Media centre (Fact sheet N° 380). Human Papillomavirus and cervical cancer. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/> (Acceso el 15 de enero del 2016)
12. Van Krieking G, Castellsagué X, Cibula D, Demarteau N. Estimation of the potential overall impact of human papillomavirus vaccination on cervical cancer cases and deaths. *Vaccine* 2014; 32:733.
13. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with

adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120:885.

14. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjosé S, et al. Male Circumcision, Penile Human Papillomavirus Infection, and Cervical Cancer in Female Partners. *New England Journal of Medicine*. 2002 Apr 11;346(15):1105–12.

15. Long HJ 3rd, Laack NN, Gostout BS. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer. *Mayo Clin Proc*. 2007 Dec;82(12):1566-1574

16. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):890-907

17. Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2008 Jul 15;168(2):123–37.

18. Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E, Dillner J, Hakama M, Koskela P, et al. Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks. *Am J Epidemiol*. 2009 Feb 15;169(4):480–8.

19. Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, Diener-West M, et al. Active and Passive Cigarette Smoking and the Risk of Cervical Neoplasia. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2005;105(1). Disponible en: [http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2005/01000/Active\\_and\\_Passive\\_Cigarette\\_Smoking\\_and\\_the\\_Risk.29.aspx](http://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2005/01000/Active_and_Passive_Cigarette_Smoking_and_the_Risk.29.aspx)

20. Schiffman M, Wentzensen N. From human papillomavirus to cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2010 Jul;116(1):177-85

21. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16?573 women with cervical cancer and 35?509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *The Lancet* 2007 Nov 10;370(9599):1609-21.

22. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *The Lancet*. 359(9312):1093–101.

23. Khan MJ, Partridge EE, Wang SS, Schiffman M, Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Socioeconomic status and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer*. 2005 Jul 1;104(1):61–70.

24. Verloop J, Rookus MA, van Leeuwen FE. Prevalence of Gynecologic Cancer in Women Exposed to Diethylstilbestrol in Utero. *New England Journal of Medicine*. 2000 Jun 15;342(24):1838–9.

25. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM, Adam E, Bond B, Cheville AL, et al. Adverse Health Outcomes in Women Exposed In Utero to Diethylstilbestrol. *N Engl J Med*. 2011 Oct 5;365 (14):1304–14.

26. Hansen J, Sallmén M, Seldén AI, Anttila A, Pukkala E, Andersson K, et al. Risk of Cancer Among Workers Exposed to Trichloroethylene: Analysis of Three Nordic Cohort Studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013 Jun 19;105(12):869–77.
27. Hughes RG, Colquhoun M, Alloub M, Chetty U, Smart GE. Cervical intraepithelial neoplasia in patients with breast cancer: a cytological and colposcopic study. *British Journal of Cancer*. 1993;67(5):1082-1085.
28. Lehtinen M, Koskela P, Jellum E, Bloigu A, Anttila T, Hallmans G, et al. Herpes Simplex Virus and Risk of Cervical Cancer: A Longitudinal, Nested Case-Control Study in the Nordic Countries. *American Journal of Epidemiology*. 2002 Oct 1;156(8):687–92.
29. Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*. 12(11):1023–31.
30. Anttila T, Saikku P, Koskela P, et al. SErotypes of chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA*. 2001 Jan 3;285(1):47–51.
31. Gillet E, Meys JFA, Verstraelen H, Verhelst R, De Sutter P, Temmerman M, et al. Association between bacterial vaginosis and cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e45201.
32. ElNaggar AC, Santoso JT. Risk factors for anal intraepithelial neoplasia in women with genital dysplasia. *Obstet Gynecol*. 2013 Aug;122(2 Pt 1):218–23.
33. Bernard E, Pons-Salort M, Favre M, Heard I, Delarocque-Astagneau E, Guillemot D, et al. Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies. *BMC Infect Dis*. 2013;13:373.
34. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*. 2003 Feb 6;348(6):518–27.
35. Tornesello ML, Losito S, Benincasa G, Fulciniti F, Botti G, Greggi S, et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants and risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2011 Apr;121(1):32–42.
36. Petignat P, Roy M. Diagnosis and management of cervical cancer. *BMJ*. 2007 Oct 13;335(7623):765-768
37. Terminology and histology of cervical intraepithelial neoplasia. Uptodate, Waltham, MA. Graphic 60116 Version 7.0. Acceso el 11 de enero del 2016. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=OBGYN%2F60116>
38. Barbera L, Thomas G. Management of early and locally advanced cervical cancer. *Semin Oncol*. 2009 Apr;36(2):155-169.

39. Jumaan, Aisha (edt); Mendoza, María Ana (edt); Penny, Mary (edt) et al. Vacuna contra el VPH en el Perú: Resumen de la experiencia y evaluación del proyecto piloto de la vacuna contra el VPH en el Perú. MINSA, Dirección General de Salud de las Personas, 2010. Disponible en <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1454.pdf>
40. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014 Aug 29;63(RR-05):1–30.
41. Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015 Mar 27;64(11):300–4.
42. Shepherd JP, Frampton GK, Harris P. Interventions for encouraging sexual behaviours intended to prevent cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD001035.
43. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *New England Journal of Medicine*. 2006 Jun 22;354(25):2645–54.
44. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis*. 2004 Oct;31(10):601–7.
45. Sawaya GF, Chirenje MZ, Magure MT, Tuveson JL, Ma Y, Shiboski SC, et al. Effect of diaphragm and lubricant gel provision on human papillomavirus infection among women provided with condoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008 Nov;112(5):990–7.
46. Taylor S, Wang C, Wright TC, Denny L, Tsai W-Y, Kuhn L. Reduced acquisition and reactivation of human papillomavirus infections among older women treated with cryotherapy: results from a randomized trial in South Africa. *BMC Med*. 2010;8:40.
47. ACOG Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG Practice Bulletin Number 131: Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2012 Nov;120(5):1222–38.
48. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2012 May 1;62(3):147–72.
49. Final Recommendation Statement: Cervical Cancer: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. October 2014. Citado el 5 ene 2016. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/cervical-cancer-screening>

50. Peirson L, Fitzpatrick-Lewis D, Ciliska D, Warren R. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*. 2013 May 24;2(1):35.
51. Siebers AG, Klinkhamer PM, Grefte JM, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Oct 28;302(16):1757–64.
52. Martin-Hirsch P, Jarvis G, Kitchener H, Lilford R. Collection devices for obtaining cervical cytology samples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(3):CD001036.
53. Seehusen DA, Johnson DR, Earwood JS, Sethuraman SN, Cornali J, Gillespie K, et al. Improving women's experience during speculum examinations at routine gynaecological visits: randomised clinical trial. *BMJ*. 2006 Jul 20;333(7560):171.
54. Solomon D, Papillo JL, Davey DD, Cytopathology Education and Technology Consortium (CETC). Statement on human papillomavirus DNA test utilization. *Cancer*. 2009 Jun 25;117(3):154–6.
55. FDA Press Release 2014 Apr 24. FDA approves first human papillomavirus test for primary cervical cancer screening [Internet]. [citado 20 ene 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm394773.htm>
56. FDA Press Release 2009 Mar 13. FDA Approved First DNA Test for Two Types of Human Papillomavirus. [citado el 20 ene 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm149544.htm>
57. FDA Press Release 2003 Mar 31. Recently Approved Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test [Internet]. [citado el 20 ene 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/deviceapprovalsandclearances/recently-approveddevices/ucm082556.htm>
58. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual. Chapter 4: An introduction to colposcopy: indications for colposcopy, instrumentation, principles and documentation of results [Internet]. [citado 20 ene 2016]. Disponible en: <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=1&chap=4>
59. Fokom-Domgue J, Combescure C, Fokom-Defo V, Tebeu PM, Vassilakos P, Kengne AP, et al. Performance of alternative strategies for primary cervical cancer screening in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h3084.
60. Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2007 Aug 4;370(9585):398–406.

61. Spadea T, Bellini S, Kunst A, Stirbu I, Costa G. The impact of interventions to improve attendance in female cancer screening among lower socioeconomic groups: a review. *Prev Med.* 2010 Apr;50(4):159–64.
62. DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 114831, Cervical cancer; [actualizado 2015 Dec 31, citado el 5 ene 2016]; [aprox. 45 pantallas]. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=114831&site=dynamed-live&scope=site>. Registro y login requerido.
63. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27
64. Ferris DG, Greenberg MD. Reid's Colposcopic Index. *J Fam Pract.* 1994 Jul;39(1):65–70.
65. Carriero C, Di Gesù A, Conte R, Ferreri R, Loizzi P. Grading colposcopic appearance: paired comparison between two methods for differentiating benign papillomaviral infection from high-grade dysplasia of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet.* 1991 Feb;34(2):139–44.
66. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginner's Manual. APPENDIX 5: The modified Reid colposcopic index (RCI) [Internet]. [citado 20 ene 2016]. Disponible en: <http://screening.iarc.fr/colpoappendix5.php>
67. Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001318.
68. Martin-Hirsch PL, Kitchener H. Interventions for preventing blood loss during the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; :CD001421.
69. Chan KKL, Tam KF, Tse KY, Ngan HYS. The use of vaginal antimicrobial after large loop excision of transformation zone: a prospective randomised trial. *BJOG.* 2007 Aug;114(8):970–6.
70. Foden-Shroff J, Redman CW, Tucker H, Millinship J, Thomas E, Warwick A, et al. Do routine antibiotics after loop diathermy excision reduce morbidity? *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Sep;105(9):1022–5.
71. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006 Feb 11;367(9509):489–98.
72. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C, Raifu AO, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ?* 2008 Sep 18;337:a1284. [citado 20 ene 2016] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2544379/>
73. Li ZG, Qian DY, Cen JM, Chen GD, Shu YH. Three-step versus “see-and-treat” approach in women with high-grade squamous intraepithelial

lesions in a low-resource country. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009 Sep;106(3):202–5.

74. Numnum TM, Kirby TO, Leath CA, Huh WK, Alvarez RD, Straughn JM. A prospective evaluation of “see and treat” in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis*. 2005 Jan;9(1):2–6.

75. Bosgraaf RP, Mast P-P, Struik-van der Zanden PHTH, Bulten J, Massuger LFAG, Bekkers RLM. Overtreatment in a see-and-treat approach to cervical intraepithelial lesions. *Obstet Gynecol*. 2013 Jun;121(6):1209–16.

76. Denny L, Kuhn L, De Souza M, Pollack AE, Dupree W, Wright TC. Screen-and-treat approaches for cervical cancer prevention in low-resource settings: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Nov 2;294(17):2173–81.

77. Myung S-K, Ju W, Kim SC, Kim H, Korean Meta-analysis (KORMA) Study Group. Vitamin or antioxidant intake (or serum level) and risk of cervical neoplasm: a meta-analysis. *BJOG*. 2011 Oct;118(11):1285–91.

78. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. *Int J Cancer*. 2005 Nov 20;117(4):629–37.

79. Kavanaugh CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S. Food and Drug Administration’s evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Jul 18;99(14):1074–85.

80. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of cervical cancer. SIGN 2008 Jan. Disponible en: [www.sign.ac.uk/pdf/sign99.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign99.pdf)

81. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. *Obstet Gynecol*. 2002 May;99(5 Pt 1):855–67.

82. Lai C-H, Huang K-G, Hong J-H, Lee C-L, Chou H-H, Chang T-C, et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003 Apr;89(1):160–7.

83. Fyles A, Walker-Dilks C. PET Imaging in cervical cancer. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2009 Jan 19. Program in Evidence-based Care PET Recommendation Report No.: 6.

84. AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) publicado por Springer SBM, LLC.

85. Pornthanakasem W, Shotelersuk K, Termrungruanglert W, Voravud N, Niruthisard S, Mutirangura A. Human papillomavirus DNA in plasma of patients with cervical cancer. *BMC Cancer*. 2001;1:2.

86. Wright JD, Nathavitharana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, Herzog TJ. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol*. 2010 Mar;115(3):585–90. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181d06b68.

87. Shepherd JH, Milliken DA. Conservative surgery for carcinoma of the cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Aug;20(6):395-400. doi: 10.1016/j.clon.2008.05.002.
88. Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007 Jun;4(6):353-61.
89. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patient data meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD008285. DOI: 10.1002/14651858.CD008285.
90. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale CL, Symonds PR, Fresco LL, Williams C, Collingwood M. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD002225. DOI: 10.1002/14651858.CD002225.pub2.
91. Rosa DD, Medeiros LRF, Edelweiss MI, Pohlmann PR, Stein AT. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD005342. DOI: 10.1002/14651858.CD005342.pub3.
92. Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin D. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul 15;56(4):937-49.
93. Schmeler KM, Jhingran A, Iyer RB, Sun CC, Eifel PJ, Soliman PT, Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sood AK. Pelvic fractures after radiotherapy for cervical cancer: implications for survivors. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):625-30. doi: 10.1002/cncr.24811.
94. Scatchard K, Forrest JL, Flubacher M, Cornes P, Williams C. Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD006469. DOI: 10.1002/14651858.CD006469.pub2.
95. Takushi M, Moromizato H, Sakumoto K, Kanazawa K. Management of invasive carcinoma of the uterine cervix associated with pregnancy: outcome of intentional delay in treatment. *Gynecol Oncol*. 2002 Nov;87(2):185-9.
96. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013 Feb;121(2 Pt 1):337-43. doi: http://10.1097/AOG.0b013e31827c5822.
97. Vrzackova P, Weiss P, Cibula D. Sexual morbidity following radical hysterectomy for cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010 Jul;10(7):1037-42. doi: 10.1586/era.10.89.
98. Karin Bergmark, M.D., Elisabeth Åvall-Lundqvist, Ph.D., Paul W. Dickman, Ph.D., Lars Henningsohn, M.D., and Gunnar Steineck, Ph.D. Vaginal Changes and Sexuality in Women with a History of Cervical Cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1383-1389. DOI: 10.1056/NEJM199905063401802

99. Cervical cancer: survival rates by stage. Disponible en: <http://www.cancer.org/Cancer/CervicalCancer/DetailedGuide/cervical-cancer-survival> (Acceso el 5 ene 2016).
100. Quinn MA, Benedet JL, Odicino F, et al. Carcinoma of the cervix uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S43.
101. Alaniz Sánchez, Alfredo y cols. Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y su correlación citocolpohistológica. *FacMed (México)* 54(6): 13-17, nov-dic 2011.
102. Cuitiño, Luis y cols. Correlación citohistológica de lesiones escamosas intraepiteliales de cuello uterino, en la Unidad de Patología Cervical del Hospital Naval de Talcahuano, Chile. *Rev Chil Obstet Ginecol*; 70(3): 152-155, 2005. Tab
103. Sarduy Nápoles M. Evaluación de tres métodos de tratamiento conservador de la Neoplasia Intraepitelial Cervical [tesis doctoral]. La Habana: CIMEQ; 2006.
104. Akhter S, Bari A y Hayat Z. Estudio de la variabilidad entre hallazgos citológicos, colposcópicos e histopatología cervical. *Pak Med Assoc.* 2015 Dec;65(12):1295-9.
105. Ancuța Boicea y cols. Correlación entre colposcopia e histología de biopsia colposcópica en lesiones cervicales precancerosas. *Rom J Morphol Embryol* 2012, 53(3 Suppl):735–741.
106. Szurkus DC, Harrison TA. Excisión con asa en LIE-AG halladas por citología: correlación con resultados colposcópicos e histológicos. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May;188(5):1180-2.
107. Meevasana V. y cols. ¿Es la correlación entre el Papanicolaou y la histopatología afectada por el momento de la colposcopia? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(4):1527-30.
108. Gordana M Sosic y cols. Correlación entre citología cervical y hallazgos histopatológicos de acuerdo al sistema Bethesda. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India (July–August 2014)* 64(4):284–288.
109. Calderaro, Franco y cols. Correlación entre el diagnóstico: colposcópico-citológico e histológico en pacientes con NIC 1 en Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez*; 52(4): 237-240, 1992. tab
110. Ramírez Cabezas, Francisco y cols. Correlación citocolpohistológica en lesiones intraepiteliales de cuello uterino. *Medicina (Guayaquil)*; 11(2): 108-113, jun. 2006.
111. Eutimio Roa y cols. Conización LEEP en NIE de alto grado en una institución privada de salud. *Rev chil obstet ginecol* 2009; 74(4): 259 - 262
112. Perrotta Myriam y cols. Procedimiento de Escisión Electroquirúrgica con Asa (LEEP) en el tratamiento del SIL de Alto Grado. *Arch Med Actual Trac Gen Inf* 2013; 5 (9). Citado el 12-feb-16. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2013/tgi139b.pdf>

113. Riveros Bejarano, Mario. Concordancia entre el resultado biopsico dirigido por colposcopia y los resultados de cono frío y cono leep de cuello uterino en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el período enero a diciembre del 2010. (Investigación para segunda especialidad). Disponible en: <http://hdl.handle.net/123456789/4849>

114. Martínez Hiriart y cols. Estudio histológico de conización con Asa diatérmica en pacientes con lesiones en cérvix. AMC v.14 n.5 Camagüey sep.-oct. 2010.

115. Abaira V, El índice kappa. SEMERGEN: 2000; 27: 247-249. Disponible en la <http://zl.elsevier.es>. Acceso el 08/07/2014.

116. CERDA J, VILLARROEL L, Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. Rev Chil Pediatr 2008; 79 (1): 54-58.

## 7. ANEXOS

### Anexo 1

Nº Historia Clínica:

**Ficha Nº**

Edad:

#### 1. Resultado de la citología

- Negativo para malignidad y cambios reactivos
- LIE de bajo grado (LIE-BG)
- LIE de alto grado (LIE-AG)
- Carcinoma invasor

#### 2. Resultado Colposcópico

- Negativo para malignidad y cambios reactivos
- LIE de bajo grado (LIE-BG)
- LIE de alto grado (LIE-AG)
- Carcinoma invasor

#### 3. Resultado Biópsico

- Negativo para malignidad y cambios reactivos
- LIE de bajo grado (LIE-BG)
- LIE de alto grado (LIE-AG)
- Carcinoma microinvasor

#### 4. Resultado del cono

- Negativo para malignidad y cambios reactivos
- LIE de bajo grado (LIE-BG)
- LIE de alto grado (LIE-AG)
- Carcinoma microinvasor

#### 5. Control pos conización

- Ausencia de enfermedad
- Persistencia de enfermedad
- Recurrencia de enfermedad
- Sin control

## Anexo 2

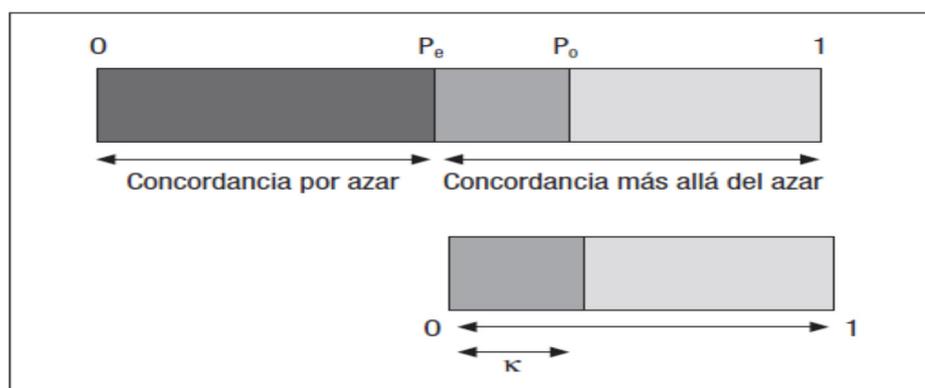
### El índice Kappa (k)

Este se define como el cociente cuyo numerador es la diferencia del total de concordancias observadas ( $C_o$ ) con el total de concordancias atribuibles al azar ( $C_e$ ), y el denominador es la diferencia del total de observaciones ( $N$ ) con el total de concordancias atribuibles al azar ( $C_e$ ):

$$\kappa = \frac{[(\Sigma \text{ concordancias observadas}) - (\Sigma \text{ concordancias atribuibles al azar})]}{[(\text{total de observaciones}) - (\Sigma \text{ concordancias atribuibles al azar})]}$$

La figura 1 es una representación gráfica del índice kappa, donde  $P_e$  es la proporción de concordancias esperadas o teóricas,  $P_o$  es la proporción de concordancias observadas y  $k$  es el coeficiente kappa.

**Figura 1a.** Representación gráfica del índice kappa.



Fuente: Abaira V, El índice kappa. SEMERGEN 2000 (115).

**Tabla 1a.** Valoración del coeficiente kappa

Coeficiente kappa	Fuerza de la concordancia
0,00	Pobre ( <i>Poor</i> )
0,01 - 0,20	Leve ( <i>Slight</i> )
0,21 - 0,40	Aceptable ( <i>Fair</i> )
0,41 - 0,60	Moderada ( <i>Moderate</i> )
0,61 - 0,80	Considerable ( <i>Substantial</i> )
0,81 - 1,00	Casi perfecta ( <i>Almost perfect</i> )

Fuente: Landis y Koch, 1977 (116).