

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS

DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS

COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“CONCORDANCIA CITOLÓGICA, HISTOLÓGICA Y COLPOSCÓPICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LESIÓN INTRAEPITELIAL CERVICAL Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE NAUCALPAN DEL 2008 AL 2011”**

HOSPITAL GENERAL DE NAUCALPAN “DR. MAXIMILIANO RUIZ CASTAÑEDA” INSTITUTO DE SALUD DEL ESTADO DE MÉXICO

**TESIS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

**PRESENTA**

M.C. ANTONIO GARCÍA LÓPEZ

**DIRECTOR DE TESIS**

E. EN G.O. VICTOR MANUEL FRIAS FLORES

**ASESOR DE TESIS**

M. EN G.P. JOSÉ MIGUEL NORZAGARAY MENDIVIL

**REVISORES DE TESIS**

DR. EN HUM. ARTURO GARCÍA RILLO

DR. EN C. VÍCTOR MANUEL ELIZALDE VALDES

M. EN I.C. JOAQUÍN ROBERTO BELTRÁN SALGADO

M. EN I.C. HÉCTOR L. OCAÑA SERVÍN

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO, 2013

# ÍNDICE

## I.- MARCO TEÓRICO

1.1	ANTECEDENTES HISTÓRICOS	6
1.2	EPIDEMIOLOGÍA	9
1.3	HISTORIA NATURAL	11
1.4	ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO	12
1.4.1.	Desarrollo de lesiones	13
1.4.2	Inicio de Vida sexual	19
1.4.3	Número de Parejas	20
1.4.4	Edad	20
1.4.5	Multiparidad	21
1.4.6	Tabaquismo	22
1.4.7	Estado inmunológico	23
1.4.8	Virus del Papiloma	24
1.4.9	Virus Herpes	32
1.4.10	Otras ETS	32
1.4.11	Medio Ambiente	33
1.5	CUADRO CLÍNICO	33
1.6	DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD	34
1.6.1	Detección viral	34
1.6.2	Detección de lesiones	37
A)	Mediante Citología	38
B)	Mediante Histología	44
C)	Mediante Colposcopia	48

## II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1.	Pregunta de investigación	55
------	---------------------------	----

## III.- JUSTIFICACIONES

## IV.- HIPÓTESIS

## V.- OBJETIVOS

5.1.	Objetivo General	57
5.2.	Objetivos Específicos	57

## VI.- MATERIAL Y MÉTODOS

6.1.	Tipo de estudio	58
6.2.	Metodología	58
6.3.	Análisis estadístico	61
6.4.	Definición de Variables	63

<b>VII.- IMPLICACIONES ÉTICAS</b>	66
<b>VIII.-RESULTADOS</b>	69
<b>IX.- DISCUSIÓN</b>	79
<b>X.- CONCLUSIONES</b>	80
<b>XI.- RECOMENDACIONES</b>	81
<b>XII.- ABREVIATURAS</b>	82
<b>XIII.- BIBLIOGRAFÍA</b>	83
<b>XIV.- ANEXO (TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS)</b>	89

## RESUMEN

El cáncer de cérvix es resultado de un proceso, la mayoría de las veces gradual y de lenta evolución, que inicia con lesiones precursoras asociadas a otros factores de riesgo.

Cuando estas lesiones son detectadas y tratadas oportunamente se logra interrumpir el curso de la enfermedad.

El presente estudio comparó como pruebas diagnósticas a la citología cervico-vaginal y a la colposcopia con los reportes histopatológicos de la biopsia de cérvix para la detección oportuna de lesiones intraepiteliales.

Se encontró que la citología y la colposcopia tuvieron una sensibilidad similar entre ellas, acorde a la reportada en la literatura, sin embargo la citología paso desapercibidas lesiones de alto grado que sí fueron detectadas mediante la colposcopia.

En cuanto a su especificidad se encontró un rango de precisión muy inferior al reportado en la literatura, siendo el principal motivo la discordancia en el grado de la lesión.

La mayoría de las lesiones encontradas fueron de bajo grado, principalmente en pacientes mayores de 30 años y los factores de riesgo mas encontrados fueron el temprano inicio de vida sexual, contar con más de una pareja sexual y un mal seguimiento de las lesiones encontradas.

Concluyendo que en pacientes con factores de riesgo asociados y/o antecedentes de lesiones cervicales previas, el realizar como prueba de diagnóstico una revisión colposcópica complementaria a la citológica, y hacer una correlación cito-colpo-histológica rutinaria puede evitar pasar lesiones de alto grado desapercibidas.

## **ABSTRACT**

Cervical cancer is the result of a process, mostly gradual and of a slowly evolution, that begins with precursor lesions associated to other risk factors.

When these lesions are detected and treated opportunely the curse of the disease is interrupted.

The present study compared as diagnosis tests the cervical-vaginal cytology and the colposcopy, with the histopathology findings of the cervical biopsy, for opportune detection of intraepithelial lesions.

It was found that cytology and colposcopy had a similar sensitivity among them, and in accordance with reported in literature. However, cytology overlooked high grade lesions that were detected by colposcopy.

Regarding its specificity, accuracy ranks were inferior to those reported in literature, being the main reason the discrepancy in the grade of the lesion.

The majority of lesions were low grade, mainly in 30 years or older patients, and the risk factors more frequently found were an early beginning of sexual activity, having more than one sexual partner, and an inappropriate follow up of the lesions previously found.

In conclusion, patients with risk factors associated and/or previous cervical lesions should undergo colposcopy as a diagnosis test complementary to cytology, and to perform a routine cytological, colposcopy and histologic correlation, might avoid overlooking unnoticed high grade lesions.

## I.- MARCO TEÓRICO

### 1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El cérvix o cuello uterino es la porción baja del útero, la cual conecta a éste órgano con la vagina a través de un canal conocido como el canal cervical (61).

El cáncer del cérvix es una de las enfermedades malignas más frecuentes en las mujeres en la historia de la humanidad (61).

Esta enfermedad ha sido conocida desde épocas muy antiguas, ya en el año 400 a.C. el médico griego Hipócrates escribió acerca de los tumores del cuello del útero e incluso intentó tratarlos con un procedimiento conocido como la traquelectomía, que implicaba la extirpación del cuello uterino y la vinculación directa del canal vaginal hacia el útero, aunque se encontró que con sólo amputar el tumor no se erradicaba la enfermedad, apareciendo brotes nuevamente en otras partes del cuerpo (4,61).

Durante siglos, los médicos estaban confundidos en cuanto a la causa del cáncer cervical (61).

La primera teoría saltó a la fama en 1842 en Florencia, cuando haciendo un estudio sobre las muertes por cáncer, el profesor Domenico Rigoni Stern detectó una curiosa diferencia entre las monjas y las mujeres casadas de la localidad. Mientras las primeras tenían mayores tasas de cáncer de mama, las mujeres desposadas sufrían con más frecuencia el de cuello uterino, no andaba lejos de la verdad el pionero italiano cuando se atrevió a aventurar la posibilidad de que el cáncer de cérvix tuviese algo que ver con las relaciones sexuales que mantenían las casadas y no las novicias.

De estas últimas, dijo, que eran víctimas a su vez de los apretados corsés que vestían debajo del hábito y a los que él culpaba de los tumores mamarios, en eso sí se equivocó (61).

En 1950 los médicos estaban convencidos de que el cáncer de cuello uterino era causado por la circuncisión y la suciedad acumulada en el prepucio en los hombres y en los labios menores en las mujeres (esmegma) (61).

En 1970 la idea que prevalece en América sobre el cáncer del cuello uterino es relacionada con el herpes, idea que también resultó incorrecta (61).

Además de todas estas hipótesis surgieron otras, como el bajo consumo de sal a través de los productos del cerdo que protegería a las mujeres judías, o incluso a un castigo divino contra la promiscuidad sexual (61).

Aunque la mayoría de los médicos estaban completamente en la oscuridad en cuanto a la comprensión del cáncer de cuello uterino, un médico tuvo un avance que provino de una fuente poco común, en 1930 un curioso hecho llamó la atención del doctor Richard Shope, de la Universidad de Rockefeller en Estados Unidos, en una visita al campo con un amigo cazador, Shope oyó hablar por primera vez de las liebres con cuernos, una rareza que le puso sobre la pista de la relación de este cáncer con un virus, las astas que adornaban la cabeza de algunas liebres eran en realidad enormes verrugas causadas por un virus, tal y como pudo comprobar Shope después de molerlas, filtrarlas en una vajilla de porcelana y obtener minúsculas partículas con las que infectó a otros ejemplares sanos. Estas liebres sanas también desarrollaron la protuberancia en su cabeza tras el contagio y el experimento apuntaló la teoría vírica. Una idea que no volvió a retomar con éxito otro investigador hasta la década de los setenta (61).

Mientras tanto, coincidiendo con la creación del estado de Israel en la década de los cincuenta, los epidemiólogos se preguntaban por qué entre las mujeres judías había menos casos de cáncer de cuello de útero que entre las mujeres de otras religiones, y aunque al principio se pensó que la circuncisión de sus maridos lograba protegerlas, pronto se desechó la idea al comprobar que entre las musulmanas, con maridos igualmente circuncidados, las tasas de cáncer eran mucho más elevadas (61).

El factor religioso volvió a aparecer en esta historia de palos de ciego cuando se apuntó la posibilidad de que la abstinencia sexual durante la menstruación protegiese a las mujeres ortodoxas de este cáncer. Como ocurrió en el caso de las judías, poco a poco, el cerco de las sospechas sobre los posibles factores de riesgo fue cerrándose en torno a la pobreza y a la existencia de múltiples compañeros de cama (61).

Harald Zur Hausen retomó la idea de los virus en 1970 a partir de los estudios con liebres y en 1980 gracias a los avances en la tecnología del ADN, fue capaz de demostrar que el misterioso virus era el del Papiloma Humano (VPH), además de eso, logró aislar dos cepas de este virus, de las que hoy se sabe que están implicadas la mayoría de los tumores de cuello del útero (61).

Sin embargo, pronto surgieron nuevas dudas sobre la implicación directa del virus, ya que en algunas mujeres solo producía verrugas genitales y la sola presencia del virus era insuficiente a todas luces para originar cáncer cervical (61).

Actualmente se estima que el cáncer cérvico uterino (CaCu) es el resultado de un proceso dinámico que se inicia con la presencia de lesiones precursoras y varios factores de riesgo asociados, este proceso es la mayoría de las veces gradual y de lenta evolución, lo que permite contar con procedimientos de detección temprana y tratamientos resolutivos de fácil aplicación en su etapa inicial (1,4).

Cuando estas etapas son detectadas y tratadas oportunamente, se logra interrumpir el curso de la enfermedad (1,4).

## 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

En los países desarrollados en promedio la mortalidad por esta neoplasia ha disminuido el 80 % debido fundamentalmente al uso de la citología exfoliativa del cuello uterino, en los países subdesarrollados el carcinoma del cuello uterino sigue siendo uno de los asesinos número uno ya que su diagnóstico no se hace en sus estadios iniciales, porque no tienen programas de detección temprana o si los tienen son deficientes, en América latina, Perú tiene la más alta incidencia a nivel mundial, le sigue Colombia Honduras, y Paraguay (42).

En México existen limitaciones en la información de su distribución con un posible sub-registro de los casos, sin embargo está claro que continua siendo un grave problema de salud pública (1,77).

De acuerdo con informes de la secretaría de salud que atiende a población abierta se reporta una tasa de mortalidad de 9.6 por cada 10000 mujeres, con mayor mortalidad en los estados de Hidalgo, Zacatecas y Nuevo León, y los estados con menor mortalidad Campeche, Chiapas y Quintana Roo (75).

Sin embargo, al considerar la densidad poblacional de cada una de las entidades federativas, el Distrito Federal conjuntamente con la zona metropolitana del Estado de México ocupa el primer lugar en frecuencia de este padecimiento (1,11).

Los hospitales líderes en el programa reportan un incremento en su frecuencia en relación a décadas anteriores, asociada a mayor número de enfermas jóvenes con cáncer de *cérvix in situ* e invasor, de acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas, en colaboración con la Asociación Mexicana de Patólogos, la Dirección General de Epidemiología y el Instituto Nacional de Cancerología, mencionan entre las principales causas de muerte por cáncer el de pulmón que ocupó el primer lugar, el de estómago el segundo y el de *cérvix uterino* el tercero, sin embargo éste último ocupando el primer lugar en la población femenina que en

conjunto con el cáncer de mama, correspondieron a 51.2% del total de mujeres con cáncer (77).

El Hospital General de México también reporta un incremento del 41.5% en relación a lo que se tenía hace 20 años, con marcada tendencia a la aparición de carcinoma en edades más jóvenes (76).

Por su parte el Instituto Mexicano del Seguro Social reporta que la tendencia de la mortalidad por esta neoplasia ha sido estable en los últimos 15 años, a pesar de que desde hace 30 se iniciaron las acciones de detección, continúa en un rango de 3.3 a 4.5 defunciones por 100 000 derechohabientes usuarios y durante los últimos 10 años se ha mantenido como la segunda neoplasia en orden de frecuencia y para la población femenina se ha ubicado en el primer lugar, estando en el grupo de 30 a 44 años como la tercera causa de muerte y una de las primeras 10 en todos los grupos de edad (74).

La distribución geográfica de la mortalidad en el Instituto Mexicano del Seguro Social por este tumor muestra un mosaico de desigualdad, sin un patrón claramente definido, al observar que el rango en la tasa de mortalidad oscila de 0.8 en el Estado de México, a 66.6 defunciones por 100 000 derechohabientes usuarios en Colima. Es interesante resaltar que los 10 estados con las mayores tasas de mortalidad fueron Colima, Durango, Guerrero, Nayarit, Hidalgo, Chiapas, Morelos, Yucatán, Puebla y Tamaulipas (74).

Los estados con la menor mortalidad fueron Tlaxcala, México, Aguascalientes, Tabasco y el Distrito Federal (74).

Al igual que la mortalidad, la distribución de la incidencia es desigual a nivel nacional, y oscila de 0.9 en Durango hasta 27.2 en Veracruz. Los estados con la mayor ocurrencia de este padecimiento fueron Veracruz, Coahuila, Chiapas, Michoacán, Chihuahua y Tabasco. A su vez, aquéllos con la menor incidencia fueron Durango, Quintana Roo, Hidalgo, Yucatán y Baja California Sur (74)

El Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) por su parte reporta una incidencia nacional de 6.52 por cada 10 000 mujeres derechohabientes mayores de 25 años, con 260 fallecimientos anuales con una tasa de mortalidad de 8.8 por cada 10000 mujeres mostrando discreta tendencia descendente, sin embargo con un comportamiento ascendente en la incidencia (68).

### **1.3. HISTORIA NATURAL**

Ningún órgano es tan accesible para diagnóstico y tratamiento como lo es el Cérvix (4).

Esta accesibilidad para observación directa, así como para el estudio celular y tisular ha permitido una intensa investigación de la naturaleza de sus lesiones malignas, sin embargo aun así el conocimiento actual es incompleto (4).

El cáncer cervical tiene una historia natural de progresión lenta, iniciando con lesiones precursoras que se caracterizan por estar confinadas a la mucosa cervical (4,11).

Este proceso es asintomático y de evolución variable, la mayoría de las veces es un proceso gradual con imposibilidad de calcular el tiempo de evolución, ya que pocas veces es muy rápida (meses) y en la mayoría de las ocasiones pasan varios años para su progresión, incluso puede ser que nunca progresen a Cáncer (4,11).

Los estudios realizados han mostrado que la mayoría de estos tumores y sus precursores pre-invasores pueden mantenerse en una fase reversible o *in situ* por varios años y en promedio se estima que para que estas lesiones se transformen en un Carcinoma se requieren de 10 a 20 años (4,11,14).

Hay opiniones divergentes en considerar sí la displasia precede al *in situ* y este al invasivo invariablemente (38).

Aunque la mayoría de estudios aseguran que la displasia precede al cáncer *in situ*, que luego progresa al invasor, se sospecha la existencia de otra variedad que no pasa por displasia, ni lesiones precursoras, de mejor pronóstico y más frecuente en ancianas (38,39,40,41,42,43).

Se ha determinado que hasta el 62 % de las displasias desaparecen, el 28 % permanece invariable y solo el 22 % progresa hacia un mayor grado de lesión (40,41,42,43).

La transición de displasia leve a moderada se ha estimado de cinco años, de moderada a severa 3 años, y de displasia severa a cáncer *in situ* de 1 año respectivamente, y la progresión de cáncer *in situ* al invasivo de 3 a 10 años, aunque algunos mencionan un periodo de hasta de 20 años, además existen investigaciones que demostraron que algunas displasias desaparecen y reaparecen intermitentemente (4,11,14,38,40,41,42,43,44,45).

Por lo anteriormente expuesto se presume la facilidad de la interrupción de este proceso, ya que se dispone de un prolongado período de tiempo en que aparecen las lesiones premalignas, métodos sencillos para su detección oportuna, y tratamientos generalmente resolutivos y no invasivos que en conjunto ofrecen la posibilidad de evitar la etapa final de las lesiones hacia finalmente el cáncer cervicouterino (38,39,40,41,42,43).

#### **1.4. ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

La causa directa del CaCu es desconocida, sólo se han logrado obtener varios factores de riesgo (4,12).

Afecta principalmente a las mujeres entre los 30 y 60 años, con vida sexual activa, por lo que las mujeres incluidas en este grupo se consideran las de mayor riesgo (12).

Los factores de mayor riesgo para la aparición del carcinoma del cuello uterino es la actividad sexual, luego vienen la edad de comienzo del coito, el número de parejas sexuales y otros factores endógenos y exógenos (42).

El estado general de salud, como padecimientos que producen inmunodeficiencia, desnutrición, bajo nivel socioeconómico y cultural, dietas deficientes de antioxidantes, falta de oportunidad en la detección temprana (No haberse practicado un Papanicolaou), así como factores comunes a todos los Cánceres como el tabaquismo, también se han asociado con el cáncer cervicouterino (4,12).

Sin embargo, su desarrollo parece estar más relacionado con agresiones y lesiones múltiples al Cérvix como son la edad temprana al primer coito (15-17 años), multiparidad (mayor de 5 partos), edad temprana al primer embarazo (menor de 15 años), cervicitis crónica, antecedentes de manipulación cervical, multiplicidad de parejas sexuales (más de 5), cuadros frecuentes de infecciones de transmisión sexual como la Tricomoniasis, Virus del Herpes tipo II y en particular el Virus del Papiloma Humano (VPH) (4,11,12).

#### **1.4.1. Desarrollo de las lesiones del cérvix**

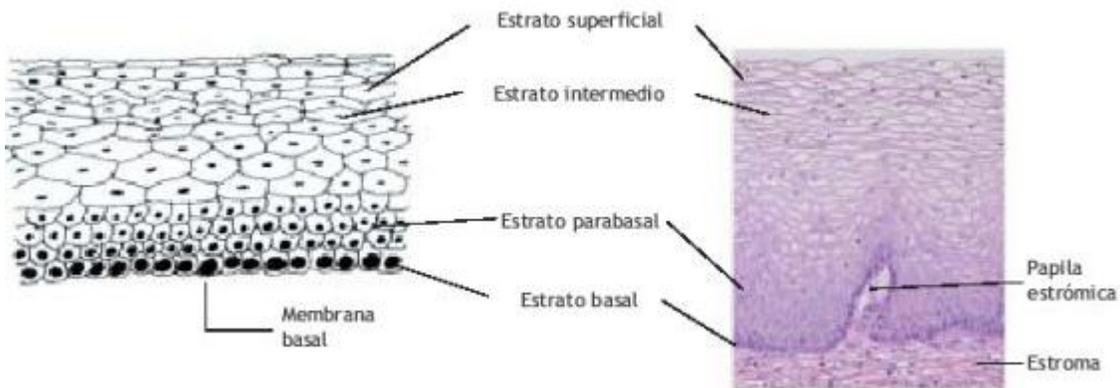
El cérvix es un cuerpo cilíndrico que se forma por la fusión de la porción media de los ductos Mülllerianos, el tejido adyacente mesenquimatoso forma el tejido conectivo y estroma. El epitelio escamoso se origina del epitelio del canal uterino primitivo y el epitelio glandular se origina por metaplasia mucinosa del epitelio endometrial, la superficie externa o exocervix está recubierto por epitelio estratificado de múltiples capas y el endocervix está recubierto de una sola capa de epitelio cilíndrico, la unión de estos dos epitelios diferentes está en constantes desplazamientos mutuos, donde histológicamente se denomina metaplasia y por colposcopia se observa como una zona de transformación, ésta zona de transformación o metaplásica es donde las lesiones preneoplásicas del cuello uterino se localizan exclusivamente (22,24,55,66).

*ver cuadro 1*

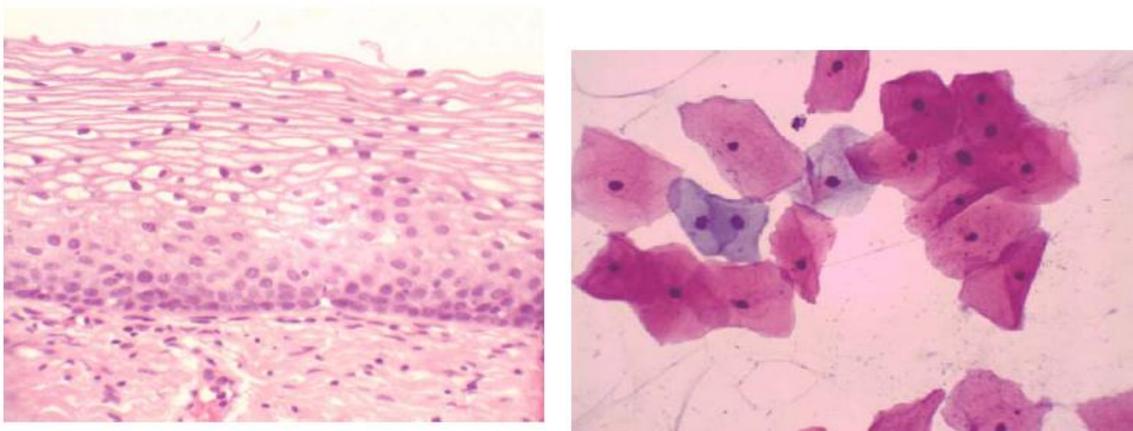
## Epitelio escamoso

También denominado epitelio pavimentoso está formado por un epitelio plano poliestratificado con 7-10 hileras de células que se dividen en tres estratos, estrato basal, estrato intermedio o espinoso y el estrato superficial, la relación núcleo / citoplasma va disminuyendo conforme las capas son más superficiales (22,24,55).  
*ver imagen 1 y 2*

El estrato superficial se reemplaza cada 4 – 5 días, es muy sensible a los estrógenos y progesterona y contiene glucógeno (22,24,55).



*Imagen 1. Epitelio Escamoso poliestratificado (Comparación esquemática)*



*Imagen 2. Epitelio poliestratificado (Imagen histológica y Citológica)*

## Epitelio cilíndrico

Se trata de un epitelio monoestratificado con células cilíndricas altas que reviste la superficie del conducto endocervical y todas sus formaciones glandulares (55).

Ver imagen 3 y 4



Imagen 3. Epitelio cilíndrico monoestratificado (Comparación esquemática)

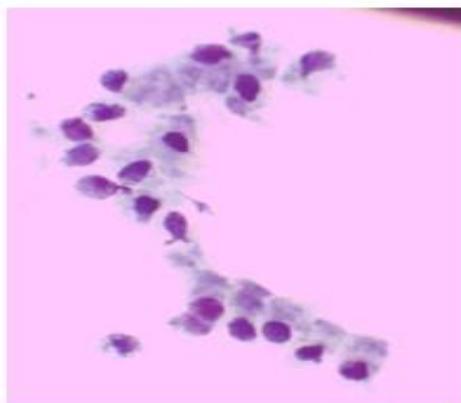


Imagen 4. Epitelio cilíndrico (imagen citológica)

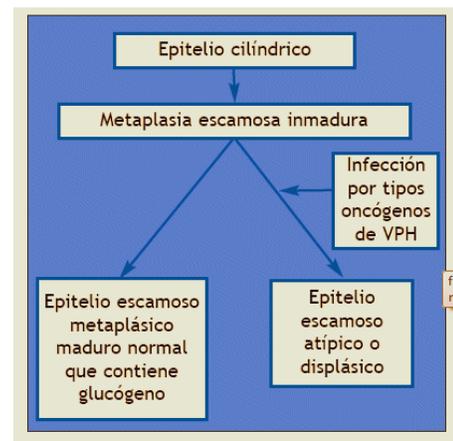


Tabla 1. Origen de las lesiones

## Zona de transformación

Es una zona de alta actividad celular, en su definición, se trata de la porción del cervix que originariamente tenía epitelio cilíndrico y ahora tiene epitelio escamoso (23,24,55). Ver imagen 5 y 9

Los fenómenos de metaplasia escamosa ocurren continuamente, y están influenciados por cambios hormonales locales y cambios en el pH vaginal (55).

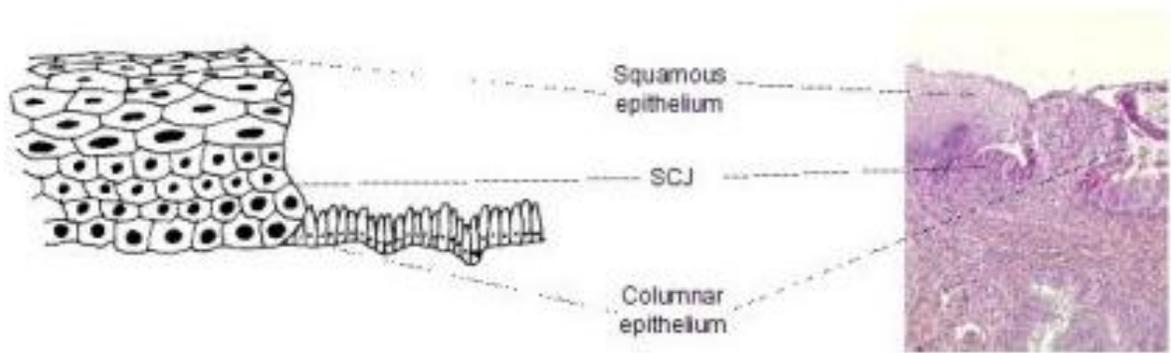


Imagen 5. Zona de transformación (comparación esquemática)

Cuando la transición entre epitelios es abrupta, se mostraría al colposcopio como una línea que tras la aplicación de ácido acético es ligeramente blanca y tras el lugol es ligeramente color pajizo (55). Ver imagen 6

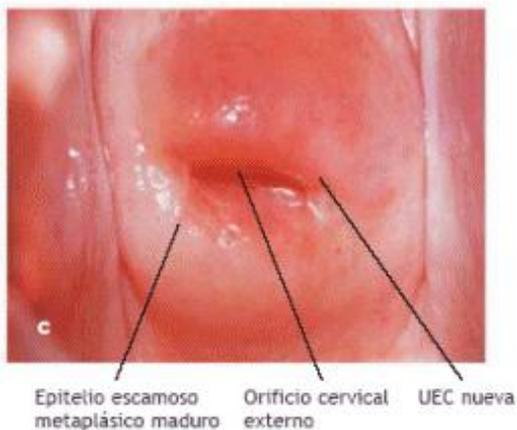


Imagen 6. Zona tenue de transformación



Imagen 7.- Zona amplia de transformación (Ectropión)

En otras ocasiones, el cambio no es lineal sino que representa una zona más o menos ancha de epitelio, en la que es posible observar distintos elementos que se consideran normales como quistes de retención mucosa (Naboth), orificios glandulares contorneados de un ribete blanco, o penetración del epitelio escamoso en las glándulas, adquiriendo aspecto de úlcera cervical también llamado ectropión (23,24,55). Ver imagen 7

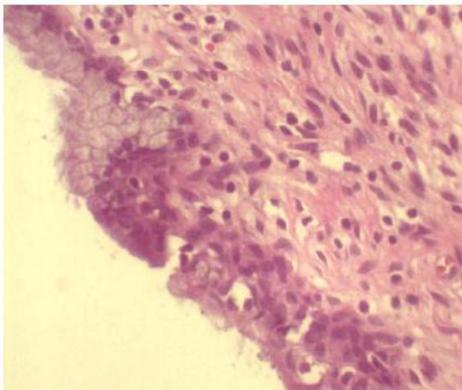
Colposcópicamente se pueden observar tres variantes de dicha zona a saber:

Zona de transformación tipo I. Se ve completamente y está situada en ectocérvix.

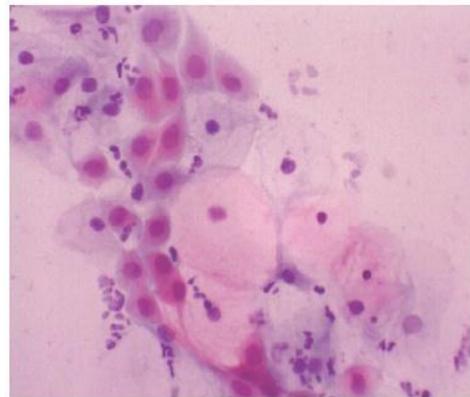
Zona de transformación tipo II. Situada toda o en parte en endocervix pero visible completamente.

Zona de transformación tipo III. Está en canal cervical y no se ve en su totalidad (24,55). *Ver imagen 10*

En la citología normal, se observarán células pavimentosas de forma poligonal, células endocervicales en cantidad variable y células metaplásicas con mayor o menor grado de madurez. Una muestra citológica satisfactoria debe mostrar células endocervicales o metaplásicas de la zona de transformación (55).



*Imagen 8. Zona de transformación en corte histológico*



*Imagen 9. Zona de transformación en Citología*

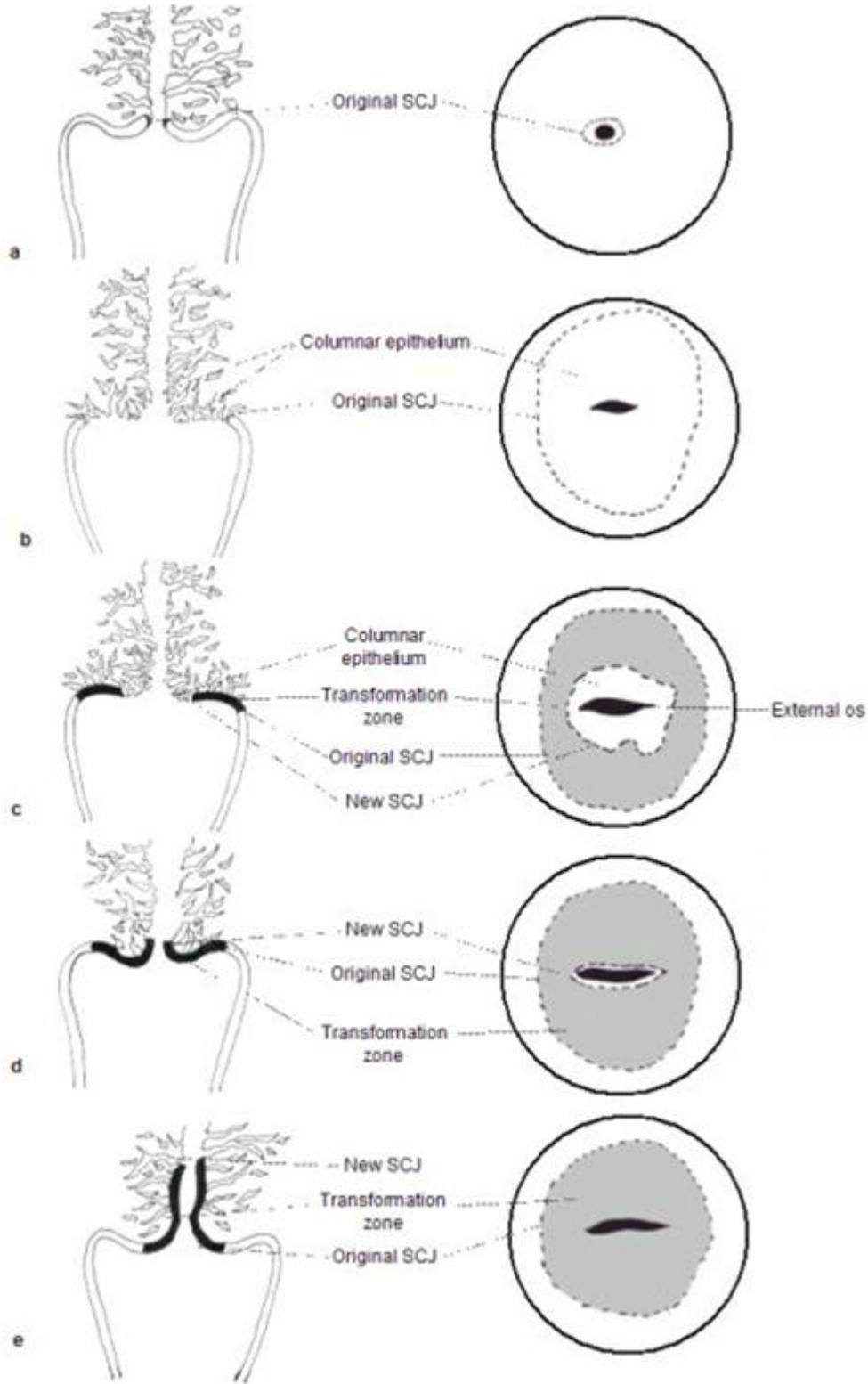


Imagen 10. Variantes en la situación anatómica de la zona de transformación

#### **1.4.2. Inicio de vida sexual activa**

El proceso de metaplasia donde se inician las neoplasias es intensa y dinámica en la adolescencia y el embarazo, confirmando la hipótesis que el coito temprano es el período de máxima vulnerabilidad del epitelio del cuello uterino y la mayoría de los factores de riesgo del carcinoma del cuello uterino se relacionan íntimamente con el comportamiento sexual (25,26,27).

La incidencia del carcinoma del cuello uterino es reducida en mujeres que inician el acto sexual después de los 20 años, las mujeres que inician el coito entre los 18 a 20 años son moderadamente susceptibles de desarrollar neoplasia, elevándose el riesgo en la adolescente de 15 a 17 años y multiplicándose en las menores de 14 años (28).

En esta edad para que se inicien las alteraciones patológicas del epitelio del cuello uterino no se requieren largo tiempo de actividad sexual. Esto sugiere que cuando hay relaciones sexuales a temprana edad se requiere de corto tiempo para la aparición de las primeras alteraciones del cuello uterino (29).

Por éste motivo se puede considerar al carcinoma del cérvix como una enfermedad de transmisión sexual, ya que tras la exposición al líquido eyaculado por el varón, se transmite algún agente cancerígeno, que al actuar sobre el cérvix inmaduro o especialmente susceptible altera el sistema inmunológico y favorece el desarrollo de neoplasias, ya sea mediante modificación del código genético de las células metaplásicas, los mecanismos de regulación del crecimiento y diferenciación celular o anulando la apoptosis (30,31,32,33,34).

Al principio se afirmó que el agente cancerígeno estaría en el ADN del espermatozoide, ya que millones de espermatozoides permanecen en el canal cervical donde son fagocitados y por su gran movilidad y penetración se introducen al interior de la células epiteliales, esta penetración sólo ocurre en el área de metaplasia, que es donde hay mayor actividad metabólica, sin embargo este papel es hipotético y hasta la fecha no se ha podido comprobar (35).

### **1.4.3. Número de Parejas Sexuales**

La actividad sexual es un factor de riesgo elevado para la presencia de cáncer de cérvix, ya que su incidencia está directamente relacionada con el número de parejas sexuales (42).

Puede asegurarse que el celibato protege a la mujer del carcinoma del cuello uterino, siendo su presencia prácticamente nula en mujeres monjas, infrecuente en mujeres casadas o monogámicas, aparece con relativa frecuencia en mujeres con dos a cinco parejas sexuales y la incidencia mas alta se da en mujeres con mas de cinco parejas sexuales (30,31,32,33,34,35,42,48,49,50).

También es más frecuente en mujeres cuyos esposos tienen cáncer de pene, próstata o cuyas primeras esposas tenían cáncer de cérvix, por lo que se ha llegado a la conclusión que algún agente responsable de cáncer cérvico uterino es transmitido a la mujer por el hombre durante el coito, estos agentes pueden ser virus, espermatozoides o proteínas contenidas en el plasma seminal, que acompañados de otros factores como el traumatismo local del epitelio cervical por coitos repetidos y la exposición del tracto genital femenino con estos posibles agentes de diferentes hombres producen alteraciones del sistema inmunológico local que predisponen al cáncer (31,32,35,42,48,50).

Se ha cuestionado a la circuncisión como factor protector del carcinoma del cuello uterino, sin embargo si el prepucio juega algún papel, tal vez sólo sea la higiene del pene por retracción del prepucio la que podría reducir la cantidad del agente transmitido a la mujer durante el coito (30,42).

### **1.4.4. Edad**

El carcinoma del cuello uterino es rarísimo antes de los 20 años (bajo riesgo) y nuevamente desciende a partir de los 60 años, no es muy frecuente en mujeres de menos de 30 años (riesgo medio), el pico de presentación es de los 30 a los 60 años, por lo que esta edad es la que se considera de mayor riesgo, sin embargo puede aparecer a cualquier edad, con la revolución sexual existe evidencia de que

el carcinoma *in situ* está presentándose en mujeres de menos de 19 años y debido a los cambios en la actividad coital se estima que el carcinoma *in situ* se hará más frecuente entre los 20 a 30 años en los próximos años, actualmente la edad promedio de aparición de la primer displasia es a los 34 años, de cáncer *in situ* a los 41 años y del invasivo a los 48 años (4,11,12,46,47).

#### **1.4.5. Multiparidad**

Durante la gestación hay un impulso hormonal considerable. Si al principio no había ectopia, suele haber una eversión del endocervix en forma de ectropión o pólipos. Cuando previamente había ectopia (lo más frecuente), ésta se vuelve de estructura más húmeda y congestiva, y aumentan los procesos de transformación (metaplasia). Estos cambios se vuelven más significativos conforme aumenta la edad gestacional. La experiencia enseña que no es muy frecuente que las lesiones intraepiteliales evolucionen durante el embarazo sin embargo, se considera una etapa susceptible para el inicio de lesiones del cérvix, por lo que se ha incriminado a la multiparidad como factor importante en la aparición del carcinoma del cuello uterino.

El período de metaplasia del epitelio del cuello uterino es más activo en la adolescencia y durante el embarazo, por lo que es la etapa más crítica para la aparición y desarrollo de lesiones premalignas cuando las condiciones están dadas (23,24,42,52,55).

Estudios histológicos del epitelio uterino muestran presencia de displasias y carcinoma *in situ* mayor en multíparas que en primíparas y la frecuencia aumenta con el número de hijos hasta el punto de ser el doble en la multípara que en la primípara (42).

Si bien se relaciona a la multiparidad con el cáncer del cuello uterino, también muchos embarazos significan muchos coitos, durante varios años, comienzo a temprana edad la actividad sexual o múltiples parejas sexuales, por lo que la paridad por sí sola juega un rol no muy claro en la génesis del cáncer cervical (42,51).

Un concepto común es que el estado de inmunosupresión en el embarazo causa una infección más agresiva por Virus del Papiloma Humano (VPH), ya que el embarazo favorece la aparición de condilomas en la región anogenital, esto se debe a que durante los dos primeros trimestres de la gestación la inmunidad está disminuida contra el VPH, que explica la mayor frecuencia de persistencia de los mismos durante el embarazo, pero esta pobre respuesta se recupera de forma intensa al principio del tercer trimestre y se acentúa en el post-parto, con una depuración muy alta de la infección, y finalmente hasta la fecha no se ha mostrado evidencia que sugiera una historia natural diferente (60).

Tampoco hay evidencia de que los efectos del embarazo modifiquen el porcentaje de infectividad, prevalencia o persistencia de las infecciones por VPH (60).

#### **1.4.6. Tabaquismo**

En el cigarro se han identificado más de 5000 compuestos químicos diferentes, siendo el más tóxico y el que produce hábito la nicotina, además de otros 48 compuestos carcinogénicos (42,51,53).

Existe marcada asociación epidemiológica entre el consumo de cigarro y alteraciones del epitelio cervical y también como factor de riesgo de la neoplasias del cérvix (42,53).

Los metabolitos del tabaco se han detectado en el moco del cuello uterino, cuya concentración es directamente proporcional al tiempo y número de cigarrillos consumidos por día (42,51,53).

El riesgo de neoplasia maligna del cuello uterino en fumadoras es de 2 a 15 veces más alta que en no fumadoras dependiendo del tiempo y número de cigarrillos consumidos por día, debido a que algún metabolito del cigarrillo disminuye la capacidad inmunológica del epitelio cervical y actúa como un factor sinérgico en la transformación maligna del epitelio cervical (53,54).

#### **1.4.7. Estado Inmunológico**

El sistema inmunológico deprimido favorece el desarrollo de neoplasias cervicales y el riesgo de carcinoma del cérvix, como ejemplo se reporta que se eleva al 100 % en pacientes con trasplante renal que toman inmunosupresores comparado con paciente con sistema inmunológico normal (25,34,42).

La inmunosupresión no sólo aumenta el riesgo del carcinoma del cuello uterino sino también aumenta el riesgo de lesión ocasionadas por el Virus del Papiloma Humano (VPH) en el cuello uterino, vulva, vagina y ano. La alteración del sistema inmunológico junto a factores promotores o sinérgicos son necesarios para el inicio de la transformación maligna del epitelio del cuello uterino (25,34,42).

#### **1.4.8. Virus del Papiloma Humano (VPH)**

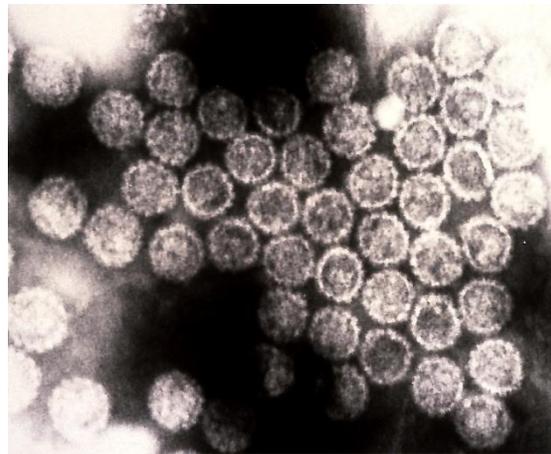
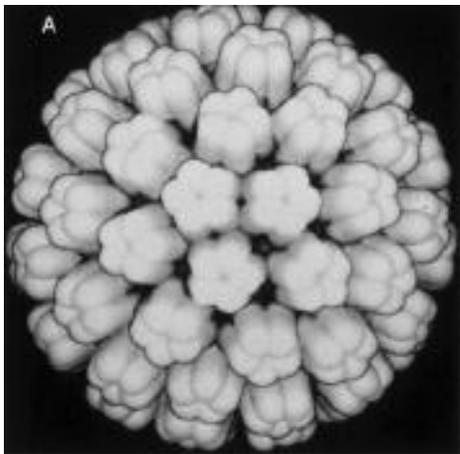
Los estudios epidemiológicos evidencian la participación específica del Virus del Papiloma Humano (VPH) en el Cáncer Cervical y la asociación causal en la transformación celular maligna (4,5,11,17).

Aunque su existencia se demostró desde 1949 con el uso del microscopio electrónico, fue hasta 1974 que se postuló la teoría de que el VPH pudiera estar involucrado en el carcinoma del cuello uterino, pero es a partir de 1976 que se le inculpa con mayor insistencia por evidencias citológicas, histológicas, inmunocitoquímicas y de hibridación de ser el agente cancerígeno más importante en el cérvix (4,5).

Las alteraciones citológicas de la infección por el VPH del epitelio del cuello uterino, fueron observadas por Ayre en 1949. Koss en 1955 describió al koilocito como característica de displasia, sin sospechar que era producida por el VPH, Meisels y Fortin en 1976 y Purola y Savia en 1977 confirmaron que ciertas alteraciones citológicas del epitelio del cuello uterino consideradas como típicas de la displasia y carcinoma *in situ* (koilocitos y diskeratocitos) eran en realidad patognomónicas de la infección por el VPH (4,5).

Aunque ya en 1979 se había demostrado su heterogenicidad, fué hasta 1983 en que se pudo aislar su genoma de los tejidos con cáncer de cérvix por métodos de hibridación de ADN (4,5).

Estos virus pertenecen a la familia de los *papillomaviridae* y son pequeñas cadenas de ADN de doble cadena sin cobertura (17). *Ver imagen 11*



*Imagen 11. Virus del Papiloma Humano visto por microscopía electrónica*

Mas de 100 tipos diferentes de virus se han identificado y clasificado basándose en la secuencia de su nucleótido que están ampliamente difundidos en la naturaleza (17). Ver imagen 12

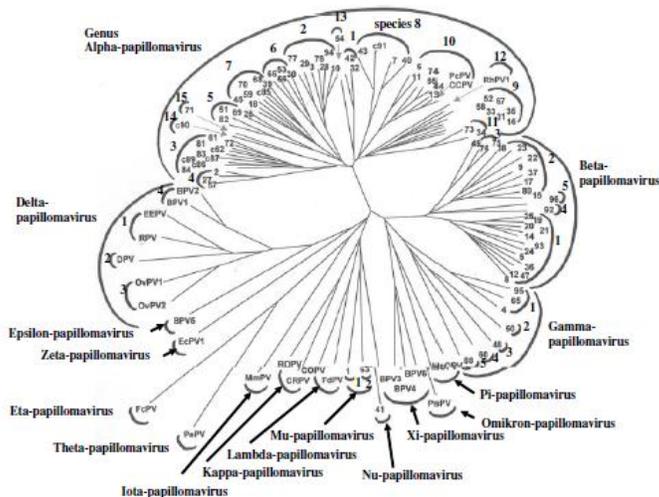


Imagen 12. Familia de los Papillomavirus



Imagen 13. Proliferación de tejido epitelial

Algunos de ellos tienden a infectar a las mucosas y otros la piel produciendo lesiones hiperproliferativas en el tejido epitelial (4,5). Ver imagen 13

Sin embargo, sólo 23 infectan el canal cérvico uterino, y de estos solo la mitad se han asociado con lesiones precursoras a cáncer invasor (17,21).

Así por ejemplo los tipos 1,4,5,8,41,48,60,63 y 65 se aíslan en verrugas cutáneas y plantares, los tipos 6, 11, 13, 40, 42, 43, 44, 54, 57, 61, 70, 72, y 81 son considerados VPH no vinculado con cáncer cervical o también llamados de bajo riesgo o mucosotrópos ya que causan únicamente verrugas mucosas o anogenitales llamadas condilomas, mientras que los VPH relacionados con cáncer cervicouterino o también llamados de alto riesgo son los tipos 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82 (21,58).

Los tipos 16 y 18 son los responsables del 70% de los casos de cáncer y los serotipos 6 y 11 son responsables de cerca del 90% de las verrugas genitales, con menor frecuencia se encuentran los tipos 54 en el 8% y 58 en el 8% de los condilomas, esta información ha sido esencial en los programas de detección y vacunación contra el virus.

### Fisiopatología de la infección por Virus del Papiloma Humano

El cáncer cervical se origina de las células escamosas el 90% de las veces y solo del 10 al 15% se desarrolla en las células cilíndricas (6).

Uno de los mecanismos que explica la patogénesis del cáncer se relaciona con la integración de los genes del VPH al genoma del huésped y así las proteínas modificadas por estos genes se vuelven tumorígenas (4,5).

La infección inicial se da en las células epiteliales basales, en las que el virus entra y sus viriones migran al núcleo de la célula, estableciendo su genoma como múltiples copias extracromosomales, se requieren de 20 a 100 copias para infectar una célula basal (17). Ver imagen 13

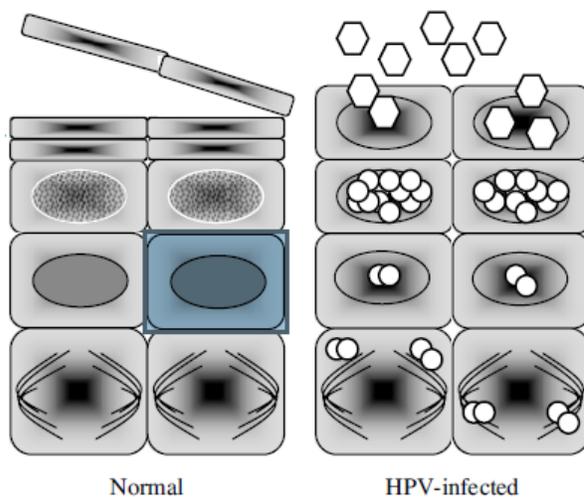


Imagen 14. Infección por VPH en el estrato basal

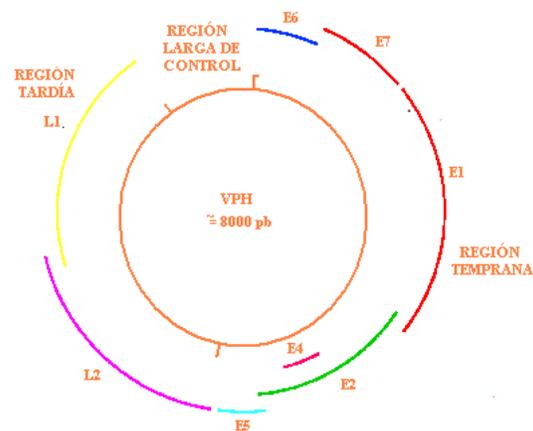


Imagen 15. Incorporación viral por E6 y E7

El blanco de su acción en el cérvix uterino es la zona de transición, donde las oncoproteínas E6 y E7 producidas por los virus inactivan la función supresora de los genes p53 y Rb ocasionando una proliferación celular descontrolada durante su pasaje por el ciclo celular y carcinogénesis (4,5,11,59). *Ver imagen 14*

Se cree que la infección por VPH se produce cuando gran cantidad de partículas de virus liberadas desde células superficiales o fragmentos de queratina infectados, logran acceder a las células basales a través de roturas epiteliales en individuos susceptibles (58).

El virus puede ser transmitido desde el nacimiento y permanecer latente durante toda la infancia ya que se ha detectado en el líquido amniótico y al parecer tiene la capacidad de cruzar la barrera placentaria, causando en raras ocasiones papilomatosis laríngea que corresponde al 1% de los casos, sin embargo el mecanismo más frecuente de transmisión es el contacto sexual, en este caso la infección se produce por inoculación del VPH a través del epitelio cervical traumatizado por el coito (56,57,58,60). *Ver Imagen 14*

### **Evolución de la infección por Virus del Papiloma Humano**

La infección por VPH puede encontrarse en forma latente, subclínica o clínica (58).

Ya que el virus puede permanecer en la capa basal del epitelio, como una pieza cromosómica separada de DNA circular llamada epitoma, o también llamado en forma “episomal” y dado que las células infectadas son histológicamente indiferenciables de las no infectadas, a esta etapa de la infección se le denomina latente u oculta (56,57,58).

Luego de un período de incubación de varias semanas o años tiene lugar la replicación viral incorporándose su DNA al de la célula infectada, a ésta etapa se le denomina DNA del VPH “integrado”, a medida que éstas células maduran y migran a la superficie producirán la fase de infección productiva o etapa subclínica

y es cuando se puede asociar con efecto citopático o histopático, visible únicamente en el microscopio a nivel celular, la proliferación de células basales y la pérdida progresiva de la maduración desde la base hacia la superficie se reconoce como la característica de las neoplasias cervicales premalignas denominadas *displasias* hasta que el pleomorfismo, la atipia nuclear y la pérdida de la maduración sobrepasan todo el epitelio originando así el cáncer cervical (56,57,58).



Imagen 16 Infección por VPH en citología

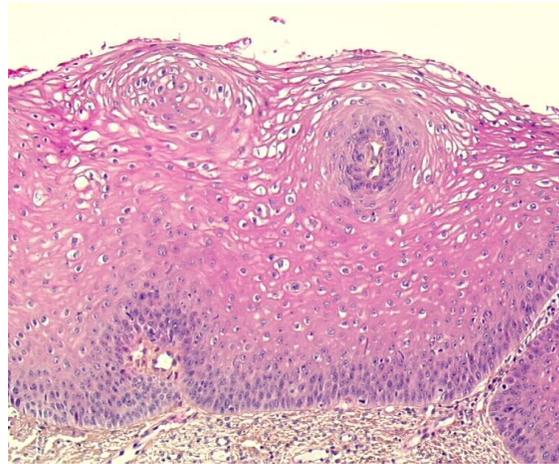


Imagen 17 Infección por VPH en corte histológico

La forma Clínica se evidencia mediante la observación a simple vista. El aspecto macroscópico de los condilomas acuminados (exofíticos) es el de pequeñas formaciones sésiles, papilares, aisladas o múltiples en forma de pequeñas crestas. Se localizan en regiones húmedas, en especial en aquellas expuestas a roce durante el coito. En la mujer aparecen en la parte posterior del introito vaginal, labios menores y el vestíbulo y con menos frecuencia en el clítoris, su capuchón y los labios mayores. En el hombre, el glande, el prepucio y el surco balano prepucial son las zonas más frecuentes de aparición, pocas veces aparecen en el cuerpo del pene. En la zona anal y perianal puede hacerse evidente en ambos sexos (58).

Las lesiones premalignas del cuello uterino se inician exclusivamente en la zona de transformación, pero la infección por el VPH se puede desarrollar en otras zonas como vagina, vulva, periné o el ano, aunque la mayoría de las infecciones por el VPH son asintomáticas, resultando imposible predecir el comportamiento de las lesiones, ya que aunque la presencia de ciertos subtipos de VPH produce mayor riesgo oncogénico en las mujeres que resultan infectadas, es necesario que el DNA viral se encuentre “integrado” al de la células para producir cáncer (17,23,59).

Aún así en el 80% de los casos la infección desaparece en un plazo de 6-8 meses, sin dar lugar a neoplasia (17,23,59).

El 20% restante desarrolla alguna displasia cervical, pero la mayor parte de las ocasiones, también se resuelve la displasia espontáneamente (17,23,59).

De todas las displasias de cualquier grado, el 30% regresan, el 40% persisten y solo un 25% progresan (17,23).

De todas las displasias que progresan, sólo el 10% lo hace a carcinoma *in situ* y el 1% a carcinoma invasivo (17,23).

Por lo tanto la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, autolimitadas y tienden a desaparecer espontáneamente (4,5,23,59).

Un gran porcentaje de los casos de infecciones por VPH desaparecerán en los siguientes 6 a 18 meses, particularmente en mujeres jóvenes (4,23,59).

Esto explica la incertidumbre persistente sobre la historia natural de la enfermedad, ya que diferentes lesiones, aun siendo causadas por el mismo virus, tienen historias naturales diferentes (13,14).

Además a pesar de ser el primer inculcado en el desarrollo del carcinoma del cuello uterino, no se le detecta en la totalidad de los casos de cáncer del cérvix ya que se reporta presencia de VPH solamente en el 49 % (56,57).

El VPH como agente etiológico del carcinoma del cuello uterino no cumple los postulados de Koch, ya que no se encuentra en el 100 % de los casos de cáncer de cérvix, cuando se inyecta no reproduce la neoplasia maligna en todos los casos y se halla presente en otras enfermedades diferentes al cáncer cervical, por lo que la presencia del VPH no es suficiente para el desarrollo del tumor maligno del cuello uterino, y se concluye que se requiere la presencia de otras condiciones del huésped como la predisposición genética, el estado inmune, la presencia de enfermedades subyacentes y otros factores de riesgo ya mencionados que juegan un papel importante en la expresión final de la enfermedad, considerando que las lesiones precursoras y el cáncer invasor tienen una etiología multifactorial (4,5,11,12).

Aun así esta teoría de progresión es la más aceptada, ya que cuando no se logra eliminar el virus, sobre todo los considerados de alto riesgo, y la infección persiste, es cuando pueden avanzar de displasias hasta cáncer, siendo el único medio de evitarlo la detección oportuna de estas lesiones y destruirlas para evitar su progresión (4,5,11,13,14,23).

### **Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano**

En décadas recientes se han desarrollado nuevas intervenciones para fortalecer la prevención contra el CaCu entre ellas figuran el desarrollo de la vacuna contra el VPH la cual se compone de proteínas que forman partículas semejantes al virus, que de modo conjunto con una sustancia adyuvante, inducen una respuesta inmunitaria (4,5,21,59,60).

Dos laboratorios farmacéuticos elaboran la vacuna, en el 2006 se presenta la vacuna Cervarix, que recibió la aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) en los Estados Unidos como factor de prevención del cáncer del cuello uterino para su aplicación en mujeres entre los 10 y 45 años. La vacuna está diseñada para prevenir únicamente la infección de las cepas oncogénicas 16 y 18 del Virus del Papiloma Humano, ésta última recientemente se ha incorporado en México al programa de vacunación universal en niñas preadolescentes de 9 a 12 años de edad y está recomendada en tres dosis de 0.5 mls. La primera al día cero, la segunda al mes y la tercera a los seis meses después de la primera dosis, la vacuna se encuentra en jeringas precargadas (4,5,21,59,60).

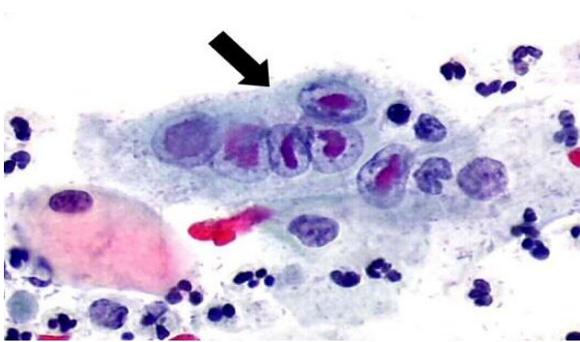
En 2007 la vacuna tetravalente Gardasil también fue aprobada por los Estados Unidos. Esta vacuna es eficaz contra cuatro cepas del Virus del Papiloma Humano (VPH) diferentes, dos oncogénicos y los dos no oncogénicos presentes en la mayoría de los casos de condilomatosis genital ( virus del tipo 6,11,16 y18) la terapia requiere también de tres dosis de la vacuna en un plazo de seis meses (4,5,21,59,60).

Los ensayos clínicos indican que la vacuna no ofrece ningún beneficio significativo en mujeres ya infectadas con alguno de los tipos de VPH incluidos en el biológico y existen dudas aún sobre cuánto tiempo dura su protección ya que sólo existe evidencia de ensayos clínicos que avala la efectividad de la vacuna por cinco años, o si será necesaria la aplicación de dosis de refuerzo para mantener un porcentaje alto de respuesta inmunitaria durante los 20 a 30 años requeridos para evitar el desarrollo del CaCu (4,5,21,59,60).

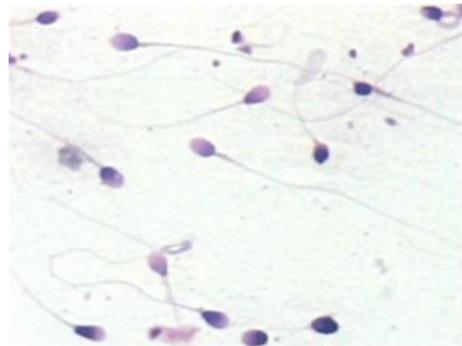
Puesto que la vacuna sólo confiere inmunidad para los tipos de VPH precursores del 70% de los casos de CaCu, aun logrando la cobertura universal, resultaría necesario continuar con el tamizaje para la identificación de los casos de VPH sin protección inmunológica por vacunación por lo que no está claro el impacto futuro en la salud pública (4,5,21,59,60).

### 1.4.9. Herpes Virus 2 (HV2)

La relación del Herpes Virus tipo 2 (HV2) con el carcinoma del cuello uterino se inició en 1960 por estudios sero-epidemiológicos. Varios investigadores demostraron que el HV2 en el laboratorio transformaba células de animales y células humanas embrionarias en células malignas, así como investigaciones con hibridación molecular demostraron algunas evidencias de asociación del HV2 con carcinoma del cuello uterino. Sin embargo, décadas de investigaciones posteriores no han comprobado que el HV2 sea el agente etiológico de ésta patología, por lo que puede considerarse únicamente como un cofactor (36,37). *Ver imagen 18*



*Imagen 18. Citología con Herpes*



*Imagen 19. Citología con espermatozoides*

### 1.4.10. Otras Enfermedades de Transmisión Sexual

La neoplasia maligna del cuello uterino se ha asociado a todas las enfermedades de transmisión sexual porque los factores de riesgo son similares (4,5,11,17,42).

Se había sospechado de la sífilis, chlamidia, tricomonas vaginalis y hongos ya que se suponía que actuaban como mutagénicos, pero no hay evidencia sólida en ninguno de ellos, actualmente la única infección con una implicación sólida es el Virus del Papiloma Humano (4,5,11,17,42).

#### **1.4.11. Medio ambiente**

La mayoría de los trastornos de salud se asocian con el estilo de vida y medio ambiente en el que se desarrollan las personas, ya que intervienen factores como alimentación, hábitos personales, calidad y disponibilidad de servicios médicos etc. (42,51)

Estos generalmente dependen de la cultura y condición económica que se relacionan directamente con la ocupación y escolaridad de las personas (42,48,49,51).

Por consenso se admite que el carcinoma del cuello uterino es más frecuente en mujeres de baja condición económica (48,49).

Es más alta la incidencia en mujeres de baja escolaridad con matrimonios inestables o cuyos esposos o ellas son jornaleros o trabajadores informales (42,48,49,51).

El factor económico en sí no juega un rol importante, sino que condiciona deficiente higiene, incluyendo la higiene del pene, inicio del coito a temprana edad, relaciones sexuales más frecuentes, múltiples parejas, matrimonios inestables, mayor promiscuidad, multiparidad, ingesta deficiente de nutrientes que llevan a la disminución del sistema inmunológico sistémico o local del moco cervical (42,51).

#### **1.5. CUADRO CLINICO**

Es importante recalcar que en las lesiones preinvasoras no existen síntomas, los cuales suelen aparecer hasta las etapas tardías y presentarse como sangrado vaginal anormal, sangrado durante el coito, dolor pélvico, flujo vaginal que puede ser mucoso, purulento y en ocasiones fétido (11).

La mayor parte de las pacientes con cáncer invasor del cérvix muestran una lesión visible, no obstante, el aspecto del cuello uterino puede variar desde un cérvix que aparenta ser normal, asociado a una citología anormal, hasta uno reemplazado totalmente por tumor (58).

## **1.6. DETECCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

Existen varias pruebas de diagnóstico en la reducción de la mortalidad por cáncer cérvico uterino entre las que se encuentran:

### **1.6.1. Pruebas que determinan la presencia de virus del papiloma humano (VPH)**

Detectan algún componente de su ADN mediante técnicas moleculares, aquí se encuentran la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), captura de híbridos (CH), cuantificación de carga viral, expresión del p16INK4a, cuantificación de RNAm de los oncogenes E6 y E7, determinación del estatus del VPH episomal o integrado (58,67).

Estos métodos de tamizaje ofrecen como ventajas identificar a las personas en riesgo mucho antes que se produzca una lesión, ya que pueden diferenciar entre VPH de bajo riesgo no vinculado con CaCu y VPH de alto riesgo relacionado con CaCu al determinar el tipo específico de VPH presente en la muestra analizada (58,67).

#### **A) REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)**

La prueba de ácidos nucleicos (ADN) mediante PCR es un método sencillo y no invasivo para determinar la presencia de VPH cervical, tiene una sensibilidad para detectar la infección por VPH de alto riesgo por arriba del 95% por lo que se le considera el “estándar de oro” para la detección de infección por VPH (67).

Es una prueba molecular que se utiliza para detectar el ADN de los tipos 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68. Esta prueba se lleva a cabo con células tomadas del cuello uterino, recogidas con una brocha especial, su principal utilidad radica en identificar el tipo de virus presente en particular y con ello establecer la posibilidad de desarrollar cáncer antes de que se desarrollen cambios precancerosos o cancerosos y esto puede ser años antes de que aparezcan lesiones detectables por la citología convencional. Esta prueba ya se lleva a cabo en algunos hospitales de carácter público principalmente del ISSSTE entre los que se encuentran el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos DF Sur, Hospital Regional Valentín Gómez Farías Jalisco, y algunas unidades de Chiapas, Yucatán y Veracruz que cuentan con el equipo y tecnología para el procesamiento de las muestras, otra ventaja es que con las células descamadas en el mismo medio de transporte líquido (PreservCyt) se puede realizar un extendido celular para citología en capa líquida (ThinPrep) y estudiar la morfología celular igual o mejor que una citología convencional. Uno de sus limitantes es que se pueden detectar rastros de DNA de VPH sin significación médica, dando con esto falsos positivos (67,68).

## **B) HIBRIDACION *IN SITU***

En esta técnica se usan sondas marcadas con biotina no radioactiva, que se agregan directamente a los preparados citológicos o histológicos utilizando el material de la citología convencional o el de los cortes histológicos de la biopsia ya fijados sobre el portaobjetos de vidrio, tiene la gran ventaja de no requerir ninguna toma adicional ya que se puede realizar en el material convencional de la citología y biopsia e incluso se puede hacer de manera retrospectiva en extendidos previos años atrás, sin embargo esta técnica detecta a partir de 25 copias de DNA viral, las lesiones de alto grado generalmente contienen menos cantidad de DNA por lo que pudiera dar falsos negativos, esta técnica aún requiere refinamiento (58,67).

### **C) AMPLIFICACIÓN DE DNA (SISTEMA DE CAPTURA DE HIBRIDOS) HC2**

Estos test detectan menores cantidades de DNA que los métodos directos, pues amplifican la señal de detección sin modificar la cantidad inicial de ácidos nucleicos contenidos en las muestras, hasta ahora el único test aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos es el Hybrid Capture II (HC-2). En este test las células exfoliadas se colectan en un citobrush cónico que posteriormente se sumerge en medio de un transporte líquido (PreservCyt) en el que pueden almacenarse de dos a cuatro semanas, posteriormente las muestras se tratan con hidróxido de sodio para desnaturalizar el DNA, el cual es hibridado en solución con dos mezclas de RNA de cadena simple no isotópica, ésta técnica provee excelentes resultados, con la única desventaja del costo económico de realizarla (5,58,67).

### **D) LINEAR ARRAY VPH GENOTYPING TEST**

La prueba LINEAR ARRAY VPH Genotyping Test de ROCHE es una prueba cualitativa para la detección del virus de papiloma humano en muestras clínicas, la muestra es un cepillado cervical igualmente colectado en solución (PreservCyt). La prueba se basa en la amplificación específica del DNA viral mediante la técnica de la PCR y en la posterior hibridación del producto ampliado con sondas específicas para 37 genotipos de VPH anogenitales. Su principal ventaja es la mayor exactitud en la determinación de los virus de alto y bajo riesgo evitando los falsos negativos de la PCR, fue recientemente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos y por las directivas para productos de diagnóstico *in vitro* de la Comunidad Europea para su posible automatización y uso de amplios estudios de Cribado. En México solo se encuentra disponible en algunos laboratorios de referencia (67).

Otro estudio que se utiliza como indicador del posible grado de lesión que generará el VPH son las proteínas Ki-67 y p16INK4a, sin embargo actualmente es poco disponible y su utilidad clínica aún esta en discusión (67).

Estas pruebas ofrecen las ventajas de toma de muestras más sencillas en comparación con la citología teñida con técnica de Papanicolaou, ya que no requiere equipo o personal especializado y el procesamiento de las muestras es automatizado, de tal manera que se agilizan el tiempo de obtención y la homogeneidad de los resultados (5,67).

Sin embargo también proveen desventajas en virtud del costo de las pruebas (5,58).

Otro aspecto es que en México la Norma Oficial Mexicana (NOM-014-SSA2-1994, publicada con modificaciones en Mayo de 2007 en el diario oficial establece dentro de los criterios generales para el manejo y tratamiento de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (en las que se considera a la infección por VPH) que a las pacientes con éste tipo de lesión solo se le debe de mantener en vigilancia citológica y colposcópica sin realizar ningún tipo de tratamiento debido al alto porcentaje de regresiones espontáneas de las lesiones, por lo que en la actualidad estas pruebas no están consideradas como de tamizaje masivo para la detección oportuna de cáncer cervicouterino (58,67).

### **1.6.2. Pruebas que determinan directamente una lesión presente en el epitelio cervical**

Estas son las que detectan lesiones cervicales de transformación neoplásica que sin seguimiento adecuado y tratamiento oportuno pueden progresar al cáncer, entre ellas se encuentran la citología exfoliativa cervicovaginal teñida con la técnica de Papanicolaou, la visualización del epitelio y sus cambios de coloración al aplicar ácido acético y solución de lugol con un colposcopio directo o comúnmente llamada colposcopia y el estudio histopatológico directo de la

estructura del tejido bajo el microscopio mediante la obtención de una muestra por biopsia, conización cervical o de histerectomía (13).

## **A) CITOLOGÍA**

La citología es el estudio de células individuales que tiene el propósito de detectar anomalías morfológicas de las células examinadas que provienen de la descamación de superficies epiteliales, de líquidos corporales o que se obtienen por aspiración con agujas (63,64).

La citología cervical estudia las células exfoliadas de la unión escamocolumnar del cuello uterino y ha sido por años el principal método de búsqueda de cáncer cérvico uterino, ampliamente reconocido por programas de control y prevención de cáncer como un test que ha reducido la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino (63,64).

El éxito de la citología cervical como método de tamizaje para la detección de cáncer de cuello uterino se debe a su relativa simplicidad y bajo costo del examen (64).

El procedimiento consiste en raspar el cuello uterino para obtener células que luego se extienden y se fijan en una laminilla de vidrio o portaobjetos (7,64).

Éstas se envían a un laboratorio de citología donde son evaluados por un citotecnólogo capacitado o un médico Patólogo que determina la clasificación de las células observadas, lo cual se logra mediante la tinción del frotis con la técnica de Papanicolaou que es un método de tinción policrómico que consta de una tinción nuclear y un contraste citoplásmico, la tinción de Papanicolaou utiliza tres colorantes: la Hematoxilina que tiñe selectivamente los núcleos, el Orange G y la Eosina Alcohol 50 que tiñe los citoplasmas, la Eosina A 50 es una tinción policroma compuesta de Eosina, verde luz y café Bismark. La Eosina tiñe el citoplasma de las células escamosas maduras, nucléolos y cilios.

Los pasos de la tinción están entremezclados con soluciones que hidratan, deshidratan y enjuagan las células (7).

Existe una variante en la toma en la que en vez de extender el frotis sobre una laminilla, las células descamadas se transportan en un medio de transporte líquido (PreservCyt), el cual al llegar a laboratorio se separa en gradientes de concentración a través de centrifugado, separando con esto las células epiteliales a estudiar del resto de las células obtenidas como son leucocitos, bacterias, hongos protozoarios y otros contaminantes y posteriormente se realiza un extendido celular muy delgado o en capa líquida (ThinPrep), aunque se comenta que el uso de citología de base líquida podría mejorar la calidad de las preparaciones, no se ha comprobado que aumente su sensibilidad en relación a la citología convencional (7,70).

La citología ginecológica comienza, en sentido estricto, en 1943 con George N. Papanicolaou quien desde 1923 la propuso como un método para diagnóstico de cáncer uterino, sin embargo el método inicialmente no tuvo buena aceptación (63).

Pero en 1942 publicó la técnica de tinción que se conoce actualmente como Técnica de Papanicolaou y finalmente en 1943 junto al ginecólogo Traut publicó su trabajo, "Diagnóstico de cáncer uterino mediante frotis vaginal" trabajo que significó el reconocimiento internacional de la citología ginecológica (63,64).

En años posteriores el nuevo método tuvo gran aceptación, perfeccionamiento y difusión (63,64).

En 1949, George Papanicolaou introduce el término displasia, a las alteraciones de la diferenciación celular menos severas que las que caracterizan al cáncer (63,64).

La clasificación ideada por Papanicolaou se dividía en cinco clases, desde la normalidad hasta el cáncer invasor (63,64).

CLASIFICACION CITOLOGICA DE PAPANICOLAOU	CLASIFICACION DE PAPANICOLAOU MODIFICADO
Clase 1: Ausencia de células anormales o atípicas	Clase 1: Negativo
Clase 2: Citología atípica pero sin evidencia de malignidad	Clase 2: Negativo inflamatorio
Clase 3: Citología sugestiva de, pero no conclusiva de malignidad	Clase 3: Sospechoso A) Sospechoso de displasia leve B) Sospechoso de displasia moderada C) Sospechoso de displasia severa
Clase 4: Citología fuertemente sugestiva de malignidad	Clase 4: Potencialmente maligno: Probable CIS
Clase 5: Citología conclusiva de malignidad	Clase 5: Maligno: Probable Ca. Invasor

Tabla 2. Clasificación citológica de Papanicolaou

Posteriormente, en 1953, Reagan en Cleveland consagra el término en histopatología al denominar a estas lesiones “atípicas o displasias” y en 1956 las clasifica en leves, moderadas y graves, señalando que la mayoría de ellas, dejadas a su evolución, regresan o permanecen inalteradas por mucho tiempo (63,64).

En 1961, un comité de expertos en el Primer Congreso Internacional de Citología celebrado en Viena, agrega el carcinoma *in situ* (CIS) a la clasificación, definido como una lesión con pérdida de la diferenciación del epitelio sin datos de invasión (64).

Acordando que los términos para designar las lesiones cervicales serían el carcinoma invasor, el carcinoma *in situ* y las displasias graduadas como leve moderada y severa (64).

La clasificación sería utilizada tanto en material histológico como citológico (63).

Ver Tabla 1.

Sin embargo, desde el inicio la clasificación tuvo dos problemas fundamentales, por un lado el gran desacuerdo respecto a cuándo una lesión debía ser considerada displasia grave o CIS, y por otro el que muchos clínicos asumían que el CIS y la displasia eran dos lesiones biológicamente distintas e independientes, con distinto potencial maligno, no requiriendo tratamiento las lesiones displásicas, siendo el principal problema de la clasificación el grado III en el que caben cuadros muy diversos de alteraciones en la maduración celular (14,15,63).

Para solventar estos problemas Richart en Nueva York en 1967 propuso el término de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) con tres grados progresivos, la ventaja principal era el reconocimiento de la unidad del proceso patológico (14,63,64).

De acuerdo con el sistema de Neoplasia Cervical Intraepitelial (NIC) se clasifica a la displasia cervical leve como NIC I, a la displasia moderada como NIC II, y a la displasia severa (incluyendo el carcinoma *in situ* [CIS] como NIC III) (11,13).

CLASE	RESULTADO	PAPANICOLAOU 1943	DESCRIPTIVA VIENA 1961
Clase I	Normal	Ausencia de Células atípicas o anormales	No evidencia de Malignidad.
Clase II	Inflamatorio	Citología atípica pero sin evidencia de malignidad,	Aparecen células inflamatorias en respuesta a fenómenos irritativos o infecciones virales, bacterianas, micóticas o parasitarias.
Clase III	Sospechoso o Sugestivo	Células sospechosas de malignidad pero no concluyente.	Pueden aparecer células que estén relacionadas con procesos premalignos o alteraciones en la diferenciación sin alcanzar el grado de cáncer, generalmente agrupadas con el nombre de Displasias.
Clase IV	Muy Sugestivo	Citología que sugiere en gran manera malignidad.	Se observan células cancerosas sin datos de invasión comúnmente denominado Carcinoma In situ.
Clase V	Cáncer	Citología concluyente de malignidad.	Positivo para células cancerosas con signos directos o indirectos de infiltración de otros tejidos (Cáncer Invasor).

Tabla 3. Historia del Reporte de Citológico propuesto por George Papanicolaou

En diciembre de 1988 un pequeño grupo de profesionales con experiencia en citología y representantes de sociedades internacionales participó en un encuentro en el Instituto Nacional de Cáncer en la Ciudad de Bethesda, Maryland, con el objeto de elaborar un sistema para informar los resultados de los extendidos citológicos del cuello uterino al ginecólogo de una manera más clara y relevante, el resultado de ese primer encuentro fue el Sistema Bethesda 1988, posteriormente se realizaron dos revisiones posteriores en 1991 y 2001.

La clasificación de Bethesda fue un definitivo avance y es la mayormente aceptada en la actualidad ya que se introduce una nomenclatura que en contraste con las anteriores en uso, (NIC o displasias), introduce una interpretación descriptiva de los hallazgos, en esta se incluyen únicamente dos categorías para las lesiones intraepiteliales escamosas, basándose en que los criterios clínicos de decisión terapéutica (seguimiento o realización de colposcopia ) y en que un menor número de categorías disminuye la posibilidad de la variabilidad entre observadores en la interpretación de resultados. Las dos categorías son: Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo grado (LIEBG) que incluye infección por HPV y NIC I (displasia leve) y Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado (LIEAG) que incluye NIC II y NIC III (displasia moderada, displasia severa y carcinoma *in situ*) (7,11,12,13,64,65) *Ver tabla 4.*

En la literatura se estima para la citología convencional teñida con la técnica de Papanicolaou una sensibilidad 12 al 84% y especificidad 86 al 99% (11,15,19,58,64,71,72)

<b>I. CALIDAD DE LA MUESTRA:</b>	
A.- Adecuada	1.- Presencia de células de la zona de transformación
B.- Inadecuada	1.- Por artificios, inflamación, hemorragia y/o necrosis en más del 75% del extendido
	2.- Información clínica insuficiente
	3.- Laminillas rotas o mal identificadas, otros
<b>II. INTERPRETACIÓN</b>	
A.- NEGATIVO PARA LESION INTRAEPITELIAL Y/O MALIGNO CON:	
1.- Organismos:	a.- Trichomonas Vaginalis
	b.- Micro-organismos micóticos, morfológicamente compatibles con Cándida sp.
	c.- Cambio en la flora sugestiva de vaginosis bacteriana
	d- Micro-organismos morfológicamente compatibles con Actinomyces sp.
	e.- Cambios celulares compatibles con infección por Virus del Herpes Simple
2.- Cambios celulares reactivos asociados a:	a.- Inflamación y Reparación Atípica
	b.- Radioterapia
	c.- Dispositivo intrauterino
	d.- Células glandulares post- histerectomía
	e.- Atrofia
B.- ANORMALIDADES EN EL EPITELIO PLANO ESCAMOSO	1.- Células escamosas atípicas de significado indeterminado (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)(ASCUS)
	2.- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (VPH, displasia leve )
	3.- Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (displasia moderada, displasia severa, carcinoma in situ)
	4.- Carcinoma epidermoide
C.- ANORMALIDADES EN EL EPITELIO GLANDULAR	1.- Células glandulares endocervicales atípicas (AGC)
	2.- Células glandulares endometriales atípicas
	3.- Células glandulares atípicas
	4.- Adenocarcinoma in situ
	5.- Adenocarcinoma

Tabla 4. Clasificación de Bethesda

Clasificación Papanicolaou (1943)	Descriptiva Viena 1961	NIC 1967	Sistema De Bethesda (2001)
Clase I	Normal	Normal	Normal
Clase II	Negativo con Proceso inflamatorio	Atípicas Inespecíficas reactivas no neoplásicas	ASCUS
Clase III	Atípia con VPH	Atípia Colocítica	LIE de grado bajo
Clase III	Displasia Leve	NIC I	LIE de grado bajo
Clase III	Displasia Moderada	NIC II	LIE de grado alto
Clase III	Displasia Severa	NIC III	LIE de grado alto
Clase IV	Carcinoma "in-situ" CIS	NIC III/CIS	LIE de grado alto
Clase V	Cáncer Invasor	Cáncer Invasor	Cáncer Invasor

Tabla 5. Comparación individual de Nomenclatura Citológica

## B) ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO

Existe un margen de error en la interpretación tanto citológica como colposcópica por diversas razones, por lo que en varios trabajos publicados en la literatura médica a nivel mundial se establece a la biopsia como estándar de oro para determinar la discrepancia entre citología y colposcopia en lesiones del cuello del útero (13).

Al igual que la citología, la terminología histopatológica de las lesiones compuestas de epitelio escamoso esta representada por las lesiones precursoras y el cáncer cervical (61,66).

Cuando las lesiones están confinadas únicamente al epitelio cervical manifestadas por células con núcleos irregulares, hipercromasia y por incremento de la actividad mitótica, de acuerdo a las alteraciones del patrón de maduración son referidas como lesiones premalignas y se encuadran en las mismas clasificaciones descritas en las citológicas (Displasia, NIC, Bethesda) excepto la de Papanicolaou (61).

<b>LESIONES PRECURSORAS DEL CARCINOMA ESCAMOSO</b>					
<b>Negativo</b>					
<b>Organización Mundial de la Salud 1961</b>	<b>HPV *</b>	<b>Displasia Leve</b>	<b>Displasia Moderada</b>	<b>Displasia Severa</b>	<b>Ca "In Situ"</b>
<b>Sociedad Internacional de Patología Cervical y Colposcopia</b>	<b>CIN ** Grado 1</b>		<b>CIN Grado 2</b>	<b>CIN Grado 3</b>	
<b>Bethesda</b>	<b>Lesión intraepitelial escamosa de Bajo Grado</b>		<b>Lesión intraepitelial escamosa de Alto Grado</b>		
<b>Carcinoma Invasor</b>					
*H.P.V. Human Papilloma Virus					
**CIN Cervical Intraepithelial Neoplasia (Richart, 1967)					

Tabla 6. Comparación general de Nomenclatura Citológica

A diferencia de la citología, la histopatología evalúa la totalidad de la arquitectura del epitelio y no solo la morfología celular individual, esto se logra a través de un proceso que posterior a evitar la descomposición de un fragmento extraído de tejido (fijación celular) mediante un proceso de deshidratación se logra impregnar con un material sólido (generalmente parafina) para realizar cortes micrométricos y posteriormente colorear el tejido (la mayoría de las veces con solo dos colorantes a base de hematoxilina y eosina) permitiendo con esto visualizar bajo el microscopio la arquitectura tisular (69).

El grado de displasia depende de la severidad de los cambios y los tercios afectados del epitelio hacia arriba de la membrana basal (13,66).

Se reporta una displasia leve cuando se afecta el tercio inferior del grosor total del epitelio (13,66).

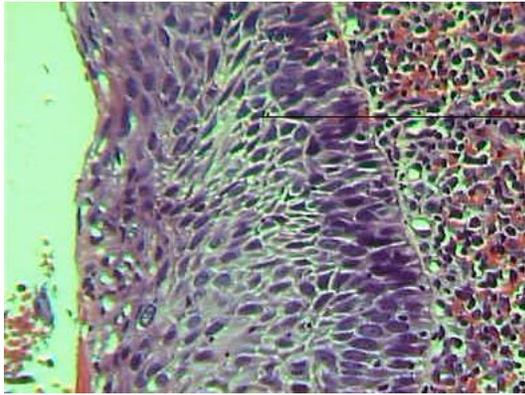


Imagen 20. Displasia leve histología

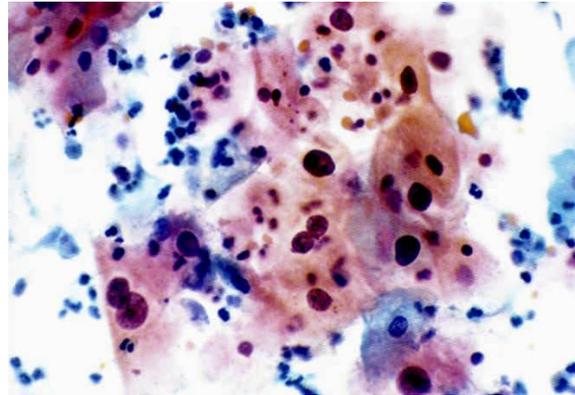


Imagen 21. Displasia leve en citología

Displasia moderada entre 1/3 y 2/3 del espesor del epitelio (13,66).

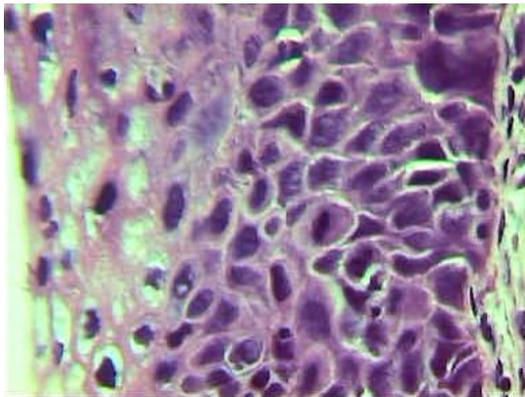


Imagen 22. Displasia moderada histología



Imagen 23. Displasia moderada citología

Displasia severa y carcinoma *in situ* cuando esta afectada la totalidad del grosor del epitelio (13,66).

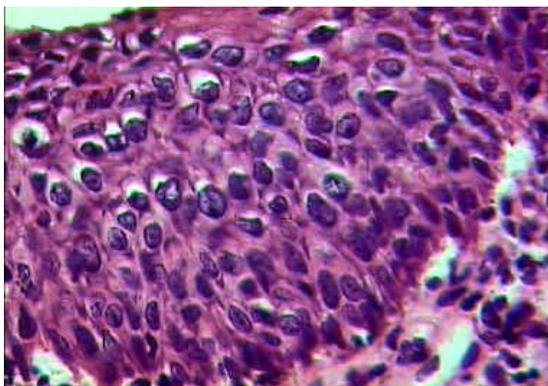


Imagen 24. Displasia severa histología

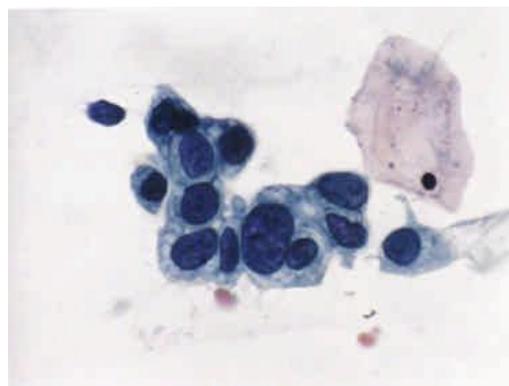


Imagen 25. Displasia severa citología

Una vez que atraviesa la membrana basal se le denomina carcinoma invasor, cuando la invasión al estroma es mínima (5mm o menos) y su extensión horizontal no es mayor a 7 mms se le denomina microinvasor (13,61).

Su tipo histológico depende de las células de origen siendo más comúnmente de células escamosas del que existen 3 principales categorías de acuerdo a su apariencia microscópica, carcinoma escamoso de células grandes no queratinizante, queratinizante y de células pequeñas (13,61).

Si se origina en las células cilíndricas del endocervix se denomina adenocarcinoma (13,61).

Un pequeño grupo se origina del estroma y se clasifican como sarcomas con una historia natural completamente distinta al carcinoma epitelial (13,61).

La Norma oficial mexicana establece de ésta forma su clasificación ver tabla 4

A	Insuficiente para diagnóstico
B	Sin alteraciones significativas
C	Cervicitis
D	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (VPH, NIC 1 o displasia leve)
E	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (NIC 2 o displasia moderada, NIC 3 o displasia grave y cáncer in situ)
F	Carcinoma epidermoide microinvasor
G	Carcinoma epidermoide invasor
H	Adenocarcinoma endocervical <i>in situ</i>
I	Adenocarcinoma endocervical invasor
J	Adenocarcinoma endometrial invasor
K	Sarcoma
L	Tumor maligno no especificado
M	Otros (especificar)

Tabla 7. Reporte histopatológico conforme a NOM

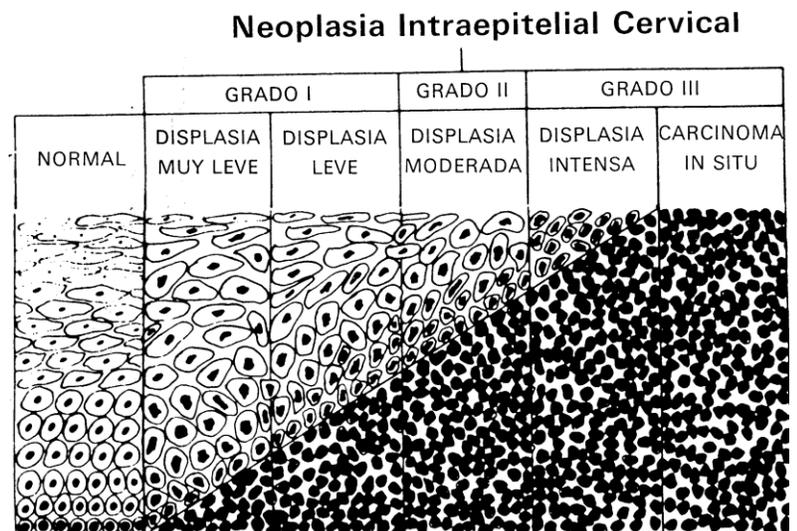


Imagen 26. Esquema de progresión de la lesión cervical.

## C) COLPOSCOPIA

Los primeros estudios basados en la inspección visual consistían en la observación a simple vista del cuello uterino después de aplicar una solución diluida de vinagre (3 al 5%) que al interactuar con las células de las lesiones epiteliales se tornaban blancas (16,17,73).

El ácido acético causa deshidratación de las células y cierto grado de coagulación superficial de las proteínas de las células, disminuyendo la transparencia del epitelio. Estos cambios son más pronunciados en el epitelio anormal debido a la gran densidad nuclear y la consiguiente concentración elevada de proteínas. El acetoblanqueamiento del epitelio cervicouterino se puede reconocer a simple vista al iluminar el cuello uterino con una fuente de luz. (16,17)

El principal inconveniente de ésta práctica aislada era que las lesiones no se detectaban en estadios suficientemente tempranos como para evitar la invasión, ya una gran proporción de los cánceres detectados están relativamente avanzados. (16)

Pero en 1924 Hans Hinselmann, en Alemania, logró estudiar tumores del tamaño de un punto basado en el aumento utilizando un instrumento endoscópico llamado colposcopio sin embargo, este instrumento tardó muchos años en ser admitido (16,22).

En 1928 el Ginecólogo Austriaco, Walter Schiller desarrollaba un test con lugol, descubrió que el epitelio escamoso diferenciado contiene glucógeno y podía colorearse in vivo con una solución de lugol y que, por el contrario, el epitelio anómalo y carcinomatoso no contiene glucógeno y, por tanto, no toma el colorante (test de Schiller) (22).

El creador de este reactivo formado por una solución acuosa de yodo al 5% y yoduro potásico al 10% es el médico Francés Jean Guillaume Auguste Lugol.

Este Iodo reacciona con algunos polisacáridos como el glucógeno, produciendo colores de diferentes tonalidades dependiendo de la cantidad de glucógeno contenido en las células escamosas normales y anormales (22).

Las células escamosas contenidas en una lesión precursora del cérvix o vagina sufrirán cambios de coloración al contacto con el lugol, dependiendo de la cantidad de glucógeno intracelular, traducándose en tinción que puede variar desde un café pálido, amarillo azafrán ó mostaza (22).

Los epitelios con reacción inflamatoria causada por infecciones e infestaciones, atrofia, metaplasia escamosa inmadura, el epitelio en regeneración y la zona de transformación congénita (ZT) contienen muy poca ó nula cantidad de glucógeno y por consiguiente no se tiñen con el lugol, o lo hacen parcialmente (22).

Este es el principio fundamental de esta sustancia en el reconocimiento *in vivo*, de las células no glucogenadas en el epitelio escamoso del cérvix en las células normales y anormales (22).

La inspección visual del cérvix con el colposcopio complementada a la prueba de ácido acético al 5% y agregándose además solución yodurada de lugol permiten observar cambios de coloración *in vivo* de las células que permite delimitar los márgenes de la zona de transformación (ZT) e inferir la presencia microscópica de una lesión (14,16).

Si se observa por completo la zona de transformación (ZT) se menciona que la colposcopia es satisfactoria, se evalúa además el color del epitelio al contacto con el ácido acético, el relieve, los bordes epiteliales, el puntilleo o mosaico, los márgenes, la respuesta a la prueba de lugol y la distribución de los capilares o angioarquitectura, proponiendo un puntaje otorgado de acuerdo a las características encontradas con objeto de correlacionarlos con la presencia de lesión epitelial (14,19,22)

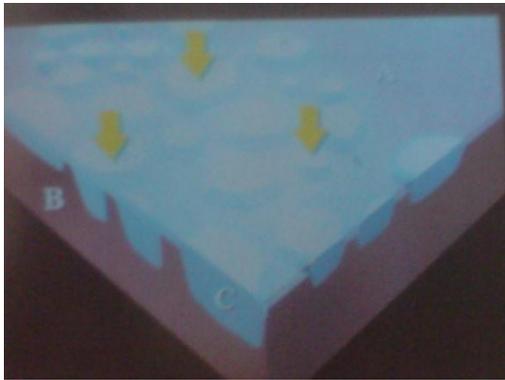
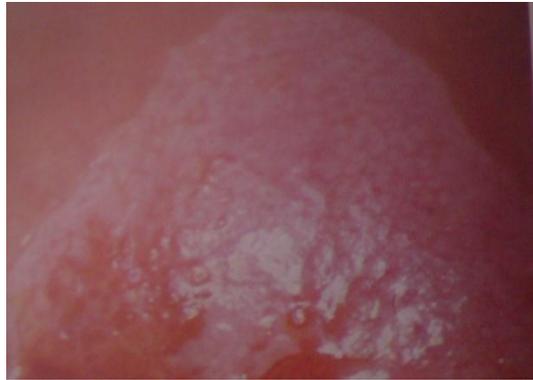


Imagen 27 y 28.



Acetopositividad en Lesión de Bajo Grado



Imagen 29. Acetopositividad en Lesión de Alto Grado.



Imagen 30 Iodonegatividad

Estudios previos sugieren para la Colposcopia una sensibilidad del 83 al 97 % y una especificidad del 66% señalándose que la mejor efectividad es cuando se une la citología y la colposcopia como métodos diagnósticos, reportándose una correlación de más de un 95 % cuando se usa combinada a la citología (19,22,71).

## **I. Hallazgos colposc6picos normales**

A- Epitelio escamoso original

B- Epitelio Columnar

C- Zona de transformaci3n

a-Tipo 1, localizada en el ectocervix, totalmente visible

b- Tipo 2, con un componente endocervical, totalmente visible

c- Tipo 3, con un componente endocervical, no totalmente visible

## **II. Hallazgos colposc6picos anormales**

A- Epitelio Acetoblanco

B- Punteado

C- Mosaico

D- Negatividad al yodo

E- Vasos at6picos

## **III. Caracter6sticas colposc6picas sugestivas de lesi3n de bajo grado**

### **(cambios menores)**

A- Superficie lisa con borde externo irregular.

B- Cambio acetoblanco m6nimo, que aparece lentamente y desaparece con rapidez.

C- Positividad leve al yodo, a menudo parcialmente moteada.

D- Punteado fino y mosaico fino y regular.

## **IV. Caracter6sticas colposc6picas sugestivas de lesi3n de alto grado**

### **(cambios mayores)**

A- Superficie generalmente lisa con un borde exterior bien definido.

B- Cambio acetoblanco denso, que aparece pronto y desaparece lento (blanco de ostra).

C- Color acetoblanco denso en los orificios glandulares.

D- Negatividad al yodo, de aspecto amarillento en un epitelio intensamente blanco.

E- Punteado grosero y mosaico extenso e irregular con losetas de diferentes tama1os.

F- Cambio acetoblanco denso en epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular.

#### **V. Características colposcópicas sugestivas de cáncer invasivo**

- A- Superficie irregular, erosiva o ulcerada.
- B- Cambio acetoblanco denso.
- C- Punteado y mosaico extenso e irregular.
- D- Vasos atípicos.

#### **VI. Colposcopia insatisfactoria**

- A- Unión escamoso-columnar no visible
- B- Asociación con trauma, inflamación o atrofia que impida valorar
- C- No se visualiza el cuello

#### **VII. Hallazgos misceláneos**

- A- Condilomas
- B- Queratosis
- C- Erosión
- D- Inflamación
- E- Otros: Atrofia, Pólipos

La NOM refiere que el examen colposcópico describirá las lesiones y el diagnóstico se notificará como sigue:

Sin alteraciones
Alteraciones inflamatorias inespecíficas
Lesión intraepitelial de bajo grado
Lesión intraepitelial de alto grado
Lesiones sugestivas de invasión
Cáncer invasor
Otros hallazgos (condilomas, queratosis, erosión, inflamación, atrofia, deciduosis, pólipo)
Otros (especificar)

*Tabla 10 Descripción Colpóscopica según la NOM*

También existen otras clasificaciones muy difundidas basadas en índices colposcópicos como la de Reid, de Dr. Trejo y la clasificación simplificada De Palo (14,19,22) ver tabla 5 y 6

Signos colposcópicos	Cero puntos	Un punto	Dos puntos
Color	Epitelio acetoblanco tenue transparente o translúcido	Coloración blanquecina de superficie brillante	Superficie opaca, color ostra o gris
Bordes y superficie de la lesión	Lesiones planas con bordes indefinidos, finamente dentados o lesiones anguladas.	Lesiones regulares, simétricas, de contornos netos y rectos	Bordes dehiscentes con variaciones internas entre zonas. Apariencia dispar una central de cambios mayores y otra periférica de cambios menores
Angioarquitectura	Capilares finos, cercanos, de calibre y disposición uniforme	Ausencia de vasos	Punteada o en mosaico grueso dispuesto ampliamente
Captación de yodo	Captación positiva de yodo que confiere al tejido un color castaño-caoba	Captación parcial de yodo con aspecto moteado	Lesión significativa que no capta la tinción con yodo

Tabla 8. Índice Colposcópico de Reid

Puntuación Colposcópica	Correlación Histológica
0 – 2	Probable NIC 1
3 – 4	Probable NIC 1 o NIC 2
5 – 8	Probable NIC 2 o NIC 3

IMAGEN COLPOSCOPICA	BAJO GRADO	ALTO GRADO
PUNTEADO	Regular	Irregular
MOSAICO	Regular	Irregular
EPITELIO BLANCO	Superficial	Grueso
ORIFICIOS GLANDULARES	No engrosados	Engrosados
VASOS ATIPICOS	No	Sí
DISTANCIA INTERCAPILAR	Normal	Aumentada

Tabla 9. Clasificación simplificada de De Palo

Imagen Colposcópica
Negativa sin imagen sugestiva de lesión
Bajo grado
Alto grado

## II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos 40 años la mortalidad para el CaCu ha disminuido en los países que cuentan con programas de detección masiva adecuados, este descenso es atribuible a la detección de lesiones precursoras para las que el diagnóstico oportuno ofrece la posibilidad de tratamiento exitoso (12).

En México el programa inició desde 1942 cuando la Secretaría de Salud implementó la "campaña de lucha contra el cáncer" en el Hospital de la Mujer, en 1944 el Instituto Nacional de Cancerología inició la formación de recursos humanos para la obtención y lectura de la citología cervical con tinción de Papanicolaou la cual se extendió a todo el país y desde 1974 existe en México el programa nacional de detección oportuna del cáncer mediante la prueba de Papanicolaou (4,5).

La seguridad social absorbe los gastos del tratamiento del CaCu desde 1943 a través de la Secretaría de Salud, y desde el 2004 su prevención se financia a través del Seguro Popular de Salud para mujeres sin seguridad social, mediante el Catálogo Universal de Servicios Esenciales de Salud (CAUSES) y su tratamiento en el caso de las displasias y cáncer por el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (5).

Para obtener la información necesaria y guiar las acciones de prevención, diagnóstico y tratamiento de la población en riesgo el Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica CONAVE creó el Sistema para la Vigilancia Epidemiológica del Cáncer Cérvicouterino que actualmente registra las actividades del programa mediante un sistema de información computarizado denominado PROCACU (4).

Sin embargo, la incidencia y la mortalidad por CaCu en México se ha mantenido sin mostrar un descenso significativo en los últimos años y aún continúa siendo una de las primeras causas de muerte en la mujer mexicana por lo que constituye un problema de salud pública prioritario que requiere mantener un esfuerzo constante (1,11,12).

En el Hospital General de Naucalpan se desconoce la concordancia entre los diagnósticos citológicos, colposcópicos e histopatológicos de las pacientes tratadas en la Clínica de Colposcopia lo que sembró la inquietud para realizar el presente estudio.

## **2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe concordancia en los resultados citológicos, histológicos y colposcópicos en el diagnóstico de lesión intraepitelial cervical del Hospital General de Naucalpan y diferencia significativa en la sensibilidad y especificidad de estos estudios comparados a los reportados en la literatura?

## **III.- JUSTIFICACIONES**

En varios estudios se ha determinado la utilidad de la combinación de la citología cervical y la vigilancia colposcópica para el diagnóstico de las lesiones precursoras del CaCu (6,13,15).

Sin embargo, estudios previos llevados a cabo en hospitales líderes en el programa de detección oportuna de cáncer en México reportan resultados por debajo de los mencionados en la literatura mundial, siendo el principal problema la calidad en la interpretación citológica y colposcópica (2,3).

El control de calidad aplicado a una actividad debe valerse de instrumentos de evaluación con los que se comparen sus resultados con el estándar de oro o patrón de referencia (3,13,15).

El método de referencia para detectar lesiones precursoras del CaCu es el estudio histopatológico, sin embargo son los procesos intermedios como la citología y colposcopia, realizados de manera individual o conjunta los que al final aseguran la detección oportuna de la enfermedad (2,3,13).

Por lo tanto evaluar el comportamiento de estos dos métodos diagnósticos y su correlación con el reporte histopatológico son un buen indicador de calidad en el control de los programas de detección oportuna de cáncer cérvico uterino (2,3,13,15).

Por este motivo la Norma Oficial Mexicana (NOM) señala que para garantizar la calidad de la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del CaCu, se deben evaluar los resultados citológicos de lesiones pre-malignas y cada clínica de colposcopia deberá llevar un registro de seguimiento en el que se consigne la correlación histopatológica, así como los tratamientos instituidos (12).

La mala calidad de la citología puede disminuir la capacidad en la detección oportuna y dejar escapar lesiones inadvertidas. En otros casos contrariamente al basarse únicamente en la observación colposcópica se suele sobre-diagnosticar las lesiones y generar excesos en el tratamiento (2,3).

La eficacia entera del programa depende de la calidad de éstas pruebas de tamizaje por lo que resulta indispensable establecer controles de vigilancia internos en cada hospital para garantizar su confiabilidad (2).

#### **IV.- HIPÓTESIS**

Si se aplican como técnicas diagnósticas para la detección de lesiones cervicales a la citológica, histológica y colposcópica, en el Hospital General de Naucalpan se obtendrán resultados concordantes, con sensibilidad y especificidad similares a los reportados en la literatura.

## **V.- OBJETIVOS**

### **5.1. General**

Evaluar la concordancia entre el resultado citológico y colposcópico con el reporte histopatológico de la biopsia de cérvix en pacientes registradas en la clínica de colposcopia del Hospital General de Naucalpan del 2008 al 2011.

### **5.2. Específicos**

a) Comparar la sensibilidad y especificidad de la citología y colposcopia en el Hospital General de Naucalpan y compararlo con el de la literatura.

b) Identificar la frecuencia de anomalías epiteliales diagnosticadas en la clínica de Colposcopia del Hospital General de Naucalpan de marzo del 2008 a junio de 2011.

c) Evaluar la correlación entre el diagnóstico citológico y los resultados histológicos de las pacientes estudiadas en la clínica de displasias.

d) Determinar la especificidad y sensibilidad de la citología comparada con el reporte histopatológico en el diagnóstico de la neoplasia de cuello uterino en este estudio.

e) Evaluar la correlación entre el diagnóstico colposcópico y los resultados histológicos de las pacientes comprendidas en el estudio.

f) Determinar la especificidad y sensibilidad de la colposcopia como método diagnóstico de la neoplasia del cuello uterino comparada al reporte histopatológico definitivo.

g) Identificar los factores de riesgo asociados de las pacientes estudiadas.

## **VI.- MATERIAL Y METODOS**

### **6.1 TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

### **6.2 METODOLOGÍA**

Se utilizaron por conveniencia los expedientes de las pacientes que acudieron a la clínica de colposcopia del Hospital General de Naucalpan con diagnóstico presuntivo de lesión intraepitelial cervical de marzo de 2008 a junio de 2011 incluyendo los expedientes que contienen los reportes citológico, colposcópico e histopatológico.

Se excluyeron los expedientes que no contienen los tres resultados claros y completos.

La información se obtuvo de los expedientes clínicos de las pacientes de la unidad, y se transfirió a una base de datos creada para tal efecto utilizando una computadora personal con aplicaciones de Microsoft Office para procesar los datos (Microsoft Excel) y texto (Microsoft Word).

Como resultado histopatológico se consideró a la biopsia del cérvix por ser el estándar de oro como prueba diagnóstica.

Sin embargo, en los casos en que se contó con estudios histopatológicos posteriores como el cono cervical o el reporte de la histerectomía también se les comparó con la biopsia de cérvix.

El resultado citológico se obtuvo del reporte de primera vez enviado con la referencia al hospital y sólo en caso de no contar con este se tomaron en cuenta los realizados en la clínica de colposcopia.

Se diferenci6 a las pacientes sin estudio citol6gico previo ya sea por ser toma de primera vez en la vida o el anterior de m6s de tres a1os, de las pacientes que contaban con resultado citol6gico previo y en su caso con el diagn6stico anterior.

Los resultados citol6gicos e histopatol6gicos se clasificaron con la clasificaci6n de Bethesda, creando as6 los siguientes grupos:

- Negativo con proceso inflamatorio
- Lesi6n intraepitelial escamosa de bajo grado.
- Lesi6n intraepitelial escamosa de alto grado
- C6ncer *in situ*
- C6ncer invasor.

Cuando el diagn6stico se report6 con los t6rminos Displasia o NIC se reclasific6 de acuerdo a su equivalencia en la clasificaci6n de Bethesda.

A los casos que en que se detect6 infecci6n por VPH por PCR o captura de h6bridos se les clasific6 como lesi6n intraepitelial escamosa de bajo grado.

Para la realizaci6n del trabajo se agruparon los hallazgos colposc6picos con la descripci6n seg6n la NOM en los siguientes grupos:

- Sin alteraciones.
- Negativa para im6genes sugestivas de neoplasia, con alteraciones inflamatorias inespec6ficas.
- Imagen colposc6pica sugestiva de lesi6n de bajo grado
- Imagen colposc6pica sugestiva de lesi6n de alto grado
- Imagen sugestiva de c6ncer *In situ*
- Imagen sugestiva de carcinoma invasor
- Otros hallazgos

I.- Se compararon los resultados citológicos, colposcópicos e histopatológicos para establecer las diferencias entre los tres resultados.

II.- Se realizó la comparación entre la colposcopia contra la biopsia de cérvix considerando a ésta el estándar de oro.

III.- Igualmente se realizó la comparación entre la citología contra la biopsia de cérvix.

IV.- Además se realizó la comparación entre la biopsia de cérvix contra el reporte histopatológico del cono cervical en los casos que se contó con el reporte.

V.- Igualmente se realizó la comparación entre la biopsia de cérvix y el reporte histopatológico de la histerectomía en caso de contar con ella.

Para los factores de riesgo se realizó la recolección de datos mediante la distribución de pacientes en grupos de riesgo.

VI.- La edad se agrupó clasificando como alto riesgo a las pacientes de 30 años o más, en riesgo medio a las pacientes de 20 a 30 años y de bajo riesgo a las pacientes menores de 19 años de edad.

VII.- El inicio de vida sexual activa se agrupó considerando muy alto riesgo las que iniciaron a los 14 años o menos, alto riesgo el grupo de 15 a 17 años, riesgo moderado de 18 a 20 años y sin riesgo al iniciar vida sexual activa después de los 20 años.

VIII.- En cuanto a la paridad se calculó inicialmente de acuerdo a los partos vaginales considerando alto riesgo más de cinco partos, riesgo medio de tres a cinco partos y bajo riesgo de cero a dos partos, así como su comparación de acuerdo al número de embarazos considerando igualmente de alto riesgo más de cinco embarazos, riesgo medio de tres a cinco embarazos y de bajo riesgo de cero a dos embarazos.

IX.- Se clasificó la presencia del tabaquismo como factor de riesgo.

X.- Se agrupó la escolaridad de las pacientes en analfabeta, primaria incompleta pero se presume saben leer y escribir, primaria completa, secundaria, bachillerato, escuela técnica y licenciatura.

XI.- La ocupación de las pacientes se agrupó en empleo formal, informal o dedicada a labores del hogar.

XII.- Se clasificó el estado civil de las pacientes.

XIII.- Se cuantificaron el número de parejas sexuales.

En todos los casos se dejó como grupo “se ignora” si no se encontraba presente el dato excepto en los mencionados en criterios de exclusión.

La presentación de los resultados se realizó mediante medidas numéricas y presentación de gráficas representadas con número y porcentaje.

### **6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Una prueba de detección es válida si clasifica correctamente a las personas con o sin enfermedad lo que se mide por los conceptos de sensibilidad y especificidad.

La sensibilidad es la proporción de personas realmente enfermas del conjunto de la población sometida a la detección, dicho de otra forma es la capacidad de la prueba de detección para dar un resultado positivo cuando la persona examinada tiene verdaderamente la enfermedad.

La especificidad es la concordancia del diagnóstico de las personas que son clasificados como enfermos mediante la prueba en cuestión, o la capacidad de una prueba para dar resultados negativos cuando los sujetos examinados están libres de enfermedad.

Estos elementos se determinan comparando los resultados obtenidos mediante las prueba de detección, con los derivados de otras pruebas que se consideran como diagnóstico definitivo.

Se obtuvo la sensibilidad y especificidad para la citología y la colposcopia de nuestro estudio en base al resultado histopatológico de la biopsia de cérvix, el cual se consideró como concluyente de diagnóstico, tomando aplicando las siguientes fórmulas

$$\text{Sensibilidad} = \frac{VP}{VP + FN} \qquad \text{Especificidad} = \frac{VN}{VN + FP}$$

<b>SENSIBILIDAD</b>	<u>Verdaderos Enfermos por prueba confirmatoria VP (BIOPSIA DE CERVIX)</u> Verdaderos Enfermos VP+Verdaderos Enfermos con detección Negativa(FN)	<b>X 100</b>
<b>ESPECIFICIDAD</b>	<u>Verdadero no Enfermo con detección Negativa (BIOPSIA DE CERVIX)VN</u> Verdadero no Enfermo con detección Negativa VN + Verdaderos No Enfermos con detección Positiva(FP)	<b>X 100</b>

La sensibilidad y especificidad ideales de la citología y la colposcopia ya se encuentran descritas en la literatura por lo que se compararon con las obtenidas en el presente estudio.

Valor predictivo positivo  $VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100$

Es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en el test. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba que finalmente resultaron estar enfermos.

Valor predictivo negativo  $VPN = \frac{VN}{FN + VN} \times 100$

Es la probabilidad de que un sujeto con un resultado negativo en la prueba esté realmente sano. Se estima dividiendo el número de verdaderos negativos entre el total de pacientes con un resultado negativo en la prueba.

## 6.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DESCRIPCION	ESCALA DE MEDICION
<b>Biopsia:</b>	Proceso de extracción de tejidos u otras materias procedentes de un organismo vivo, para examen microscópico con fines de diagnóstico histopatológico.	Cualitativa Nominal
<b>Captura de híbridos:</b>	Prueba biomolecular, basada en la amplificación de la señal de híbridos en solución, <i>in vitro</i> , para detectar blancos de DNA o RNA.	Cualitativa Nominal
<b>Citología cervical:</b>	Estudio que se realiza mediante la observación y análisis de una muestra de células del endocérvix y exocérvix a través de un microscopio, para determinar cambios o alteraciones en la anatomía y fisiología de las células. También conocida como Prueba de Papanicolaou.	Cualitativa Nominal
<b>Colposcopía:</b>	Procedimiento exploratorio instrumentado estereoscópico, en el que se emplea un aparato con sistemas ópticos de aumento, a través del cual se puede observar el tracto genital inferior y ano, visualizándose las condiciones de su epitelio.	Cualitativa Nominal

<b>Conización:</b>	Resección de la zona de transformación del cuello uterino con una profundidad no menor a 5 mm con fines diagnósticos y/o terapéuticos. También se denomina como diagnóstico.	Cualitativa Nominal
<b>Displasia:</b>	Pérdida de la capacidad de maduración del epitelio, con alteraciones en la morfología de sus componentes celulares.	Cualitativa Ordinal
<b>Edad</b>	Tiempo que ha transcurrido desde que una persona nació hasta el momento actual.	Cuantitativa Continua
<b>Escolaridad</b>	El grado de estudios alcanzado en el Sistema Educativo Nacional.	Cualitativa Ordinal
<b>Estado Civil</b>	Es la situación personal en que se encuentra o no una persona física en relación a otra, con quien se crean lazos jurídicamente reconocidos sin que sea su pariente, constituyendo con ella una institución familiar.	Cualitativa Nominal
<b>Factor de riesgo:</b>	Condición particular que incrementa la posibilidad de desarrollar una patología.	Cualitativa Nominal
<b>Inicio de Vida Sexual Activa</b>	Es la edad de inicio de cualquier forma de relación sexual	Cuantitativa Discreta

<p><b>Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG):</b></p>	<p>Incluye los cambios celulares asociados al efecto citopático de la infección por virus del papiloma humano (conocida como atipia coilocítica), restringida generalmente a las capas superficiales. Se incluye en estas lesiones a la displasia leve /NIC I</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>
<p><b>Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG):</b></p>	<p>Cambios celulares que abarcan dos tercios o más del espesor del epitelio escamoso. Corresponden a este tipo de lesiones las identificadas como displasia moderada, grave y cáncer in situ/ NIC II-III.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>
<p><b>Neoplasia:</b></p>	<p>Proliferación autónoma de células anormales.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>
<p><b>Ocupación</b></p>	<p>Son las acciones o funciones que se desempeñan cotidianamente o para ganar el sustento.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>
<p><b>Número de Parejas Sexuales</b></p>	<p>Es el conjunto personas con las que se realizan actos de comportamiento erótico y que generalmente suele incluir uno o varios coitos.</p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>
<p><b>Paridad</b></p>	<p>Clasificación de una mujer por el número de embarazos con más de 28 semanas de gestación. Habitualmente, la paridad se designa con el número total de embarazos.</p>	<p>Cuantitativa Discreta</p>
<p><b>Tabaquismo</b></p>	<p>La práctica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>

<p><b>Virus del Papiloma Humano:</b></p>	<p>Microorganismos pertenecientes a la familia de los <i>Papillomaviridae</i>, infectan la piel y las mucosas pudiendo producir tumores epiteliales benignos o malignos, varían en su tropismo tisular, su asociación con distintas lesiones y su potencial oncogénico.</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>
--	---	----------------------------

## VII.- IMPLICACIONES ETICAS

El presente estudio de investigación se encuentra dentro de la legislación mexicana vigente que se establece en la Ley General de Salud en su Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en la se clasifica en *Investigación sin riesgo*, según su Artículo 17 que a la letra dice “ *Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta*, por lo que no requieren de consentimiento informado.

El trabajo de sus integrantes es voluntario, de carácter académico (ninguno de sus miembros recibe ningún tipo de retribución, pago o compensación económica por su trabajo) por lo que no posee financiamiento con fines comerciales ni existe conflicto alguno de interés en los resultados obtenidos.

También se apega a las disposiciones generales del reglamento de la ley general de salud en su Titulo Primero, artículo 3º que a la letra dice “ La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura

social”, así como en su título sexto artículos 113 y 114 que especifican que la conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal, quien deberá ser un profesional de la salud, tener la formación académica y experiencia adecuada para la dirección del trabajo a realizar, además de ser miembro de la institución de atención a la salud y contar con la autorización del jefe responsable de área de adscripción, y del artículo 116 que especifica que el investigador principal se encargará de la dirección técnica del estudio y elaborará los informes de la investigación, así como sus artículos 119 y 120 que mencionan que al término de la ejecución de la investigación, se presentará a la Comisión de Investigación de la institución un informe técnico, y los informes parciales y finales de los estudios y difundir sus hallazgos, cuidando que se respete la confidencialidad a que tiene derechos los sujetos de investigación.

El presente estudio también respeta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptada por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki tomada de la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia 1964 y enmendada por la 52ª Asamblea General Edimburgo en 2000 en sus párrafos que a continuación se mencionan.

6. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, y también comprender la etiología y patogenia de las enfermedades. Incluso, los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos disponibles deben ponerse a prueba continuamente a través de la investigación para que sean eficaces, efectivos, accesibles y de calidad.

14. El protocolo de la investigación debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso, y debe indicar que se han observado los principios enunciados en esta Declaración.

15. La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad de los seres humanos debe recaer

siempre en una persona con capacitación médica, y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. Al publicar los resultados de su investigación, el médico está obligado a mantener la exactitud de los datos y resultados. Se deben publicar tanto los resultados negativos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y cualquier posible conflicto de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

28. El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, sólo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico.

29. Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes.

30. Al final de la investigación, todos los pacientes que participan en el estudio deben tener la certeza de que contarán con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos probados y existentes, identificados por el estudio.

Y por último la presente investigación fue presentada al Comité de Ética en Investigación del Hospital General de Naucalpan para su evaluación formal.

## VIII.- RESULTADOS

En total de marzo de 2008 a junio de 2011 se encontraron 217 pacientes, de las cuales sólo se encontró el expediente en 187 casos y de los que sólo 162 pacientes contaron con los criterios de inclusión.

De éstas 162 pacientes se observó que la mayoría de las lesiones fueron lesiones cervicales de bajo grado, siendo detectadas por citología 88 casos y por colposcopia 78 casos, de los cuales sólo se confirmaron por biopsia 67 casos.

En cuanto a las lesiones de alto grado se detectaron en la biopsia 79 casos (de los que 18 casos fueron CaCu *in situ*) y sólo se detectaron 54 casos por citología (de los que solo cinco fueron CaCu *in situ*) y 62 por colposcopia, (también solo cinco CaCu *in situ*).

Se encontraron seis casos confirmados en la biopsia de cérvix con cáncer invasor, todas ellas detectadas en la colposcopia, y ninguna de ellas en la citología.

Se encontraron un total de 14 falsos negativos para la colposcopia y ocho falsos positivos.

Se encontraron un total de 18 falsos negativos para la citología y ocho falsos positivos.

RESULTADOS	CITOLOGIA	COLPOSCOPIA	BIOPSIA DE CERVIX
NEGATIVO CON PROCESO INFLAMATORIO	20 CASOS	16 CASOS	10 CASOS
LESION INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE BAJO GRADO	88 CASOS	78 CASOS	67 CASOS
LESION INTRAEPITELIAL ESCAMOSA DE ALTO GRADO	54 CASOS 5 CaCu <i>in situ</i>	62 CASOS 5 CaCu <i>in situ</i>	79 CASOS 18 CaCu <i>in situ</i>
CA CU INVASOR	0 CASOS	6 CASOS	6 CASOS

VERDADEROS NEGATIVOS	POR BIOPSIA CONFIRMATORIA 10 CASOS
VERDADEROS POSITIVOS	POR BIOPSIA CONFIRMATORIA 152 CASOS
FALSOS NEGATIVOS	CITOLOGIA 18
	COLPOSCOPIA 14
FALSOS POSITIVOS	CITOLOGIA 8
	COLPOSCOPIA 8

Tablas 10 y 11. Resultados obtenidos de hoja de recolección de datos.

En citología se obtuvo una sensibilidad del 88% (literatura del 12 al 84%), la especificidad fue del 20% (literatura del 86 al 98%), valor predictivo positivo de 94% y valor predictivo negativo de 10%.

En cuanto a la colposcopia se obtuvo una sensibilidad del 91% (literatura (83%) y la especificidad fue del 20% (literatura del 66%), con valor predictivo positivo de 94% y valor predictivo negativo de 12.5% de acuerdo a las fórmula propuestas.

<b>SENSIBILIDAD =</b>	<b>VP / (VP+FN)X100</b>
<b>VPP=</b>	<b>VP/(VP+FP)X100</b>
VP =	VERDADERO POSITIVO EN PRUEBA CONFIRMATORIA (BIOPSIA)
FN =	FALSO NEGATIVO DE LA PRUEBA EVALUADA

<b>ESPECIFICIDAD =</b>	<b>VN/(VN+FP)X100</b>
<b>VPN=</b>	<b>VN/(FN+VN)X100</b>
VN =	VERDADERO NEGATIVO EN PRUEBA CONFIRMATORIA (BIOPSIA)
FP =	FALSO POSITIVO DE LA PRUEBA EVALUADA

Tabla 12. Fórmula para Sensibilidad y VPP

Tabla 13. Fórmula para Especificidad y VPN

Encontrando que ambas citología y colposcopia se encuentran dentro de los resultados reportados en la literatura en cuanto a sensibilidad, sin embargo ambas en un rango muy inferior en cuanto a la especificidad, siendo un poco menor el de la citología con respecto a la colposcopia.

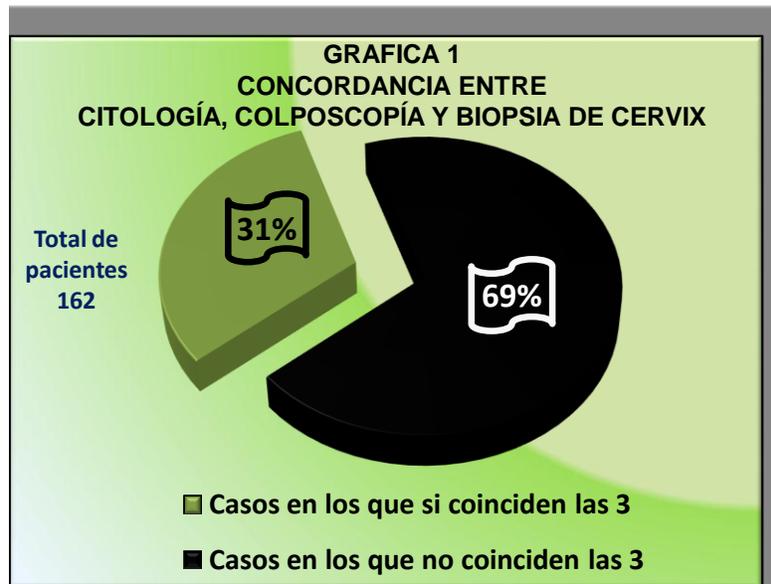
PRUEBA CONFIRMATORIA (BIOPSIA) 162	PRUEBA EN ESTUDIO (COLPOSCÓPIA)	
	POSITIVA	NEGATIVA
POSITIVO A LESION CERVICAL 152	VP 138	FN 14
NEGATIVO A LESION CERVICAL 10	FP 8	VN 2

PRUEBA CONFIRMATORIA (BIOPSIA) 162	PRUEBA EN ESTUDIO (CITOLOGÍA)	
	POSITIVA	NEGATIVA
POSITIVO A LESION CERVICAL 152	VP 134	FN 18
NEGATIVO A LESION CERVICAL 10	FP 8	VN 2

Tabla 14. Resultados obtenidos en la colposcopia

Tabla 15. Resultados obtenidos en la citología

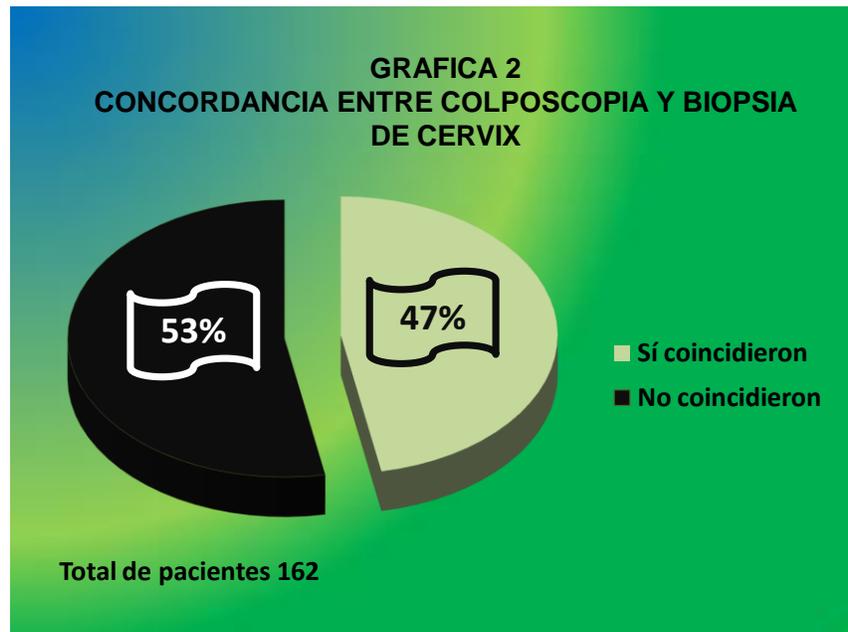
I.- Comparando los resultados citológicos, colposcópicos e histopatológicos sólo en 50 casos (31%) coincidieron los tres, estando uno de ellos disorde en 112 casos (69%).



Gráfica 1. Coincidencia en el resultado de las 3 pruebas diagnósticas

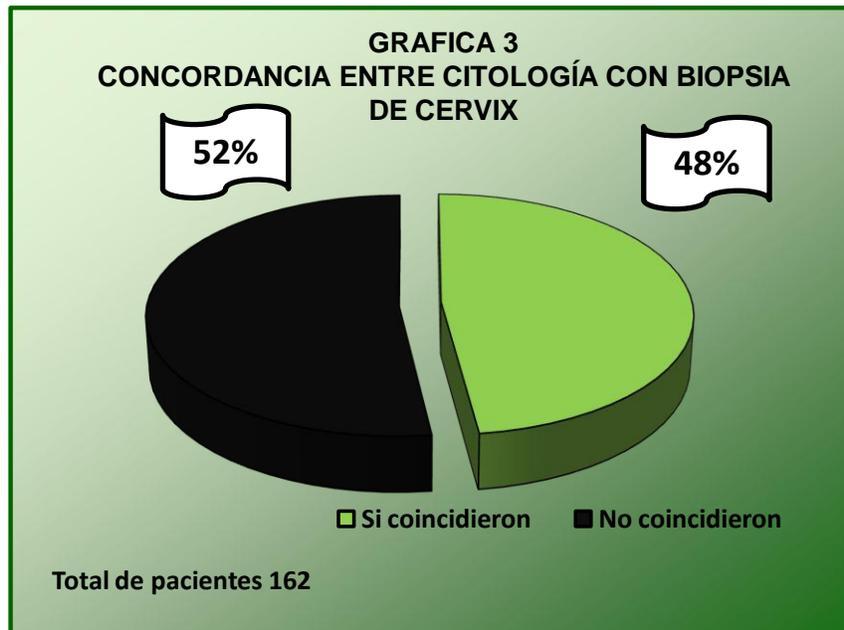
Fuente: hoja de recolección de datos

II.- En la comparación entre la colposcopia y la biopsia de cervix concordaron los diagnósticos en 76 casos (47%) y discordaron en 86 casos (53%) grafica 2.



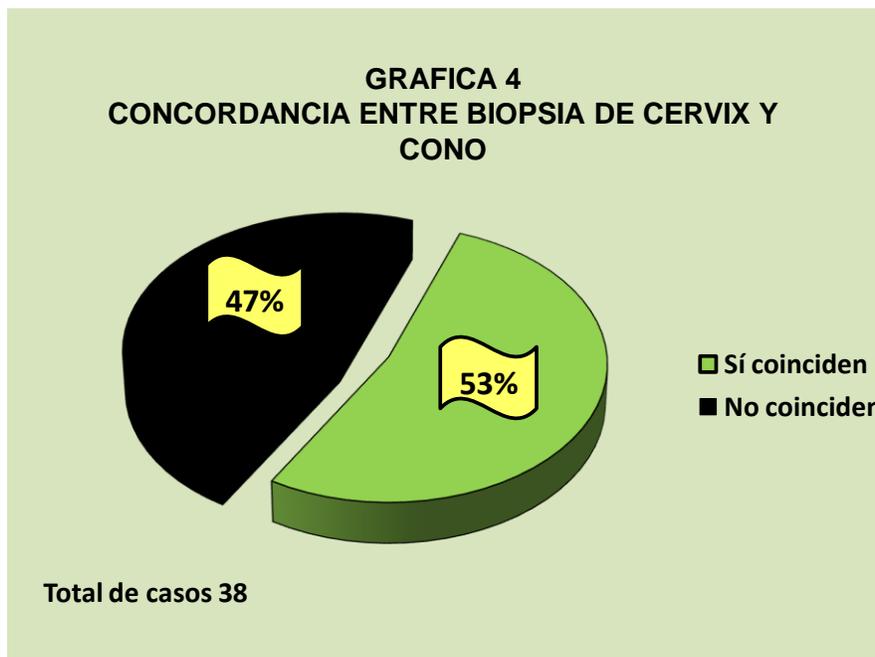
Gráfica 2. Coincidencia en el resultado de colposcopia contra la biopsia de cervix

III.- Igualmente se realizó la comparación entre la citología contra la biopsia de cérvix en donde coincidieron 78 casos (48%) y no coincidieron 84 casos (52%).



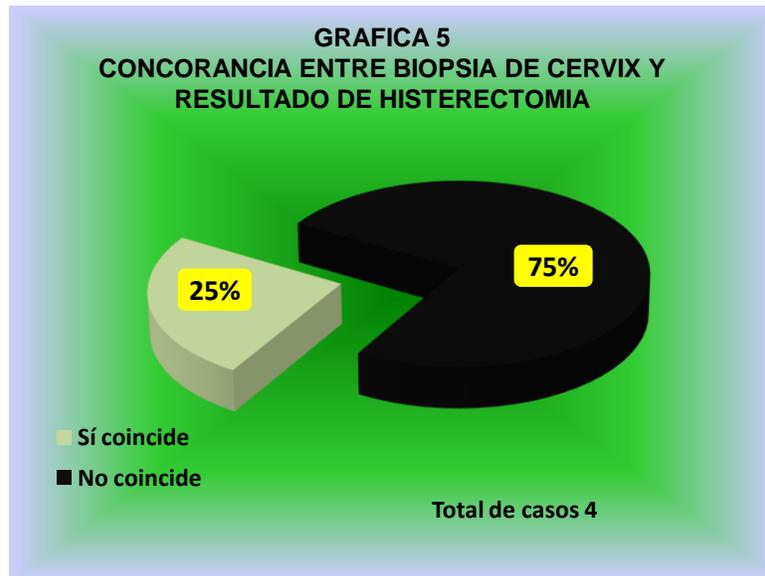
Gráfica 3. Coincidencia en los resultados citológicos y los de biopsia de cervix

IV.- En 38 casos se encontró reporte histopatológico de conización cervical y también hubo diagnósticos discordes con el reportado en la biopsia de cérvix en 18 casos (47%) coincidiendo en 20 casos (53%) gráfica 4



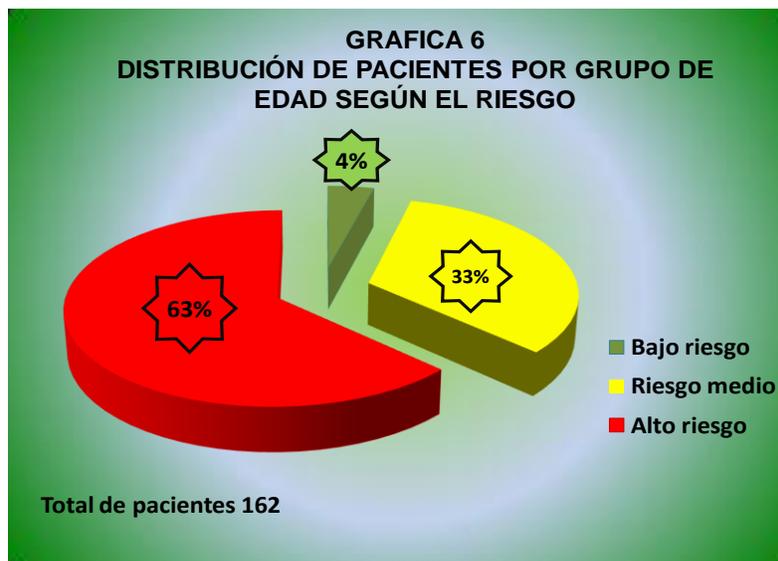
Gráfica 4. Coincidencia en los resultados histopatológicos entre biopsia de cérvix y cono

V.- Solo cuatro casos contaron con reporte histopatológico de la histerectomía el cual coincidió en un caso (25%) y fue diferente en tres casos (75%) gráfica 5.



Gráfica 5. Coincidencia en los resultados histopatológicos entre biopsia de cérvix y la histerectomía

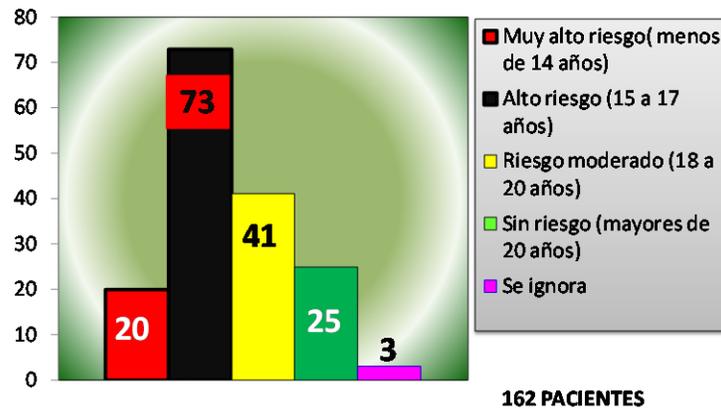
VI.- La distribución por edad mostró alto riesgo (+30 años) en 102 casos (63%), riesgo medio (20-30 años) en 54 casos (33%) y bajo riesgo (15-19 años) en 6 casos (4%) grafica 6.



Gráfica 6. Pacientes por grupo de edad. Fuente: hoja de recolección de datos

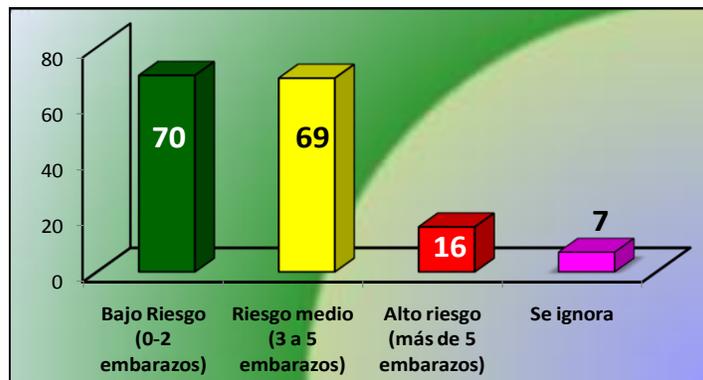
VII.- En cuanto a la edad del inicio de vida sexual activa 20 pacientes fueron menores de 14 años considerado el grupo de muy alto riesgo, 73 estaban entre los 15 y 17 años en el grupo de alto riesgo, 41 pacientes estaban entre los 18 a 20 años y 25 pacientes iniciaron vida sexual después de los 20 años, en tres casos no se encontró el dato en el expediente clínico ver gráfica 7.

**GRAFICA 7**  
**INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA COMO FACTOR DE RIESGO**



VIII.- El riesgo por multiparidad se consideró inicialmente de acuerdo a los embarazos, con 16 pacientes consideradas de alto riesgo, 69 pacientes con riesgo medio y 70 pacientes con bajo riesgo, ignorando el dato en siete pacientes, sin embargo para ser más específicos se realizó también la valoración de acuerdo a la paridad ver grafica 8

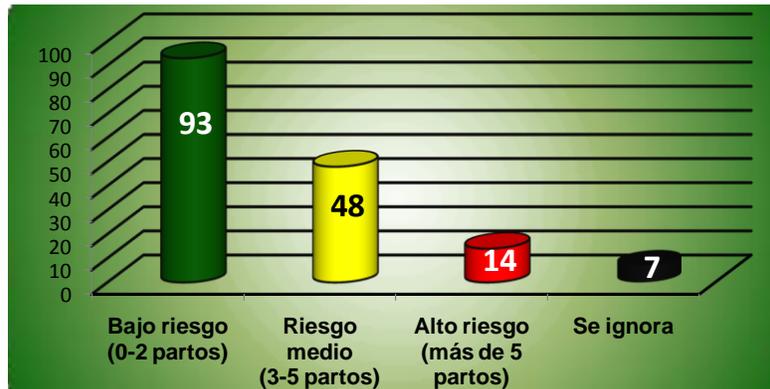
**GRAFICA 8**  
**RIESGO POR NÚMERO DE EMBARAZOS**



Total de pacientes 162

VIII.- Posteriormente se modificó de acuerdo a los partos vaginales encontrando 14 pacientes con mas de cinco partos, 48 que tuvieron de tres a cinco partos y 93 pacientes de cero a dos partos, en siete pacientes se ignoró el dato. Gráfica 9.

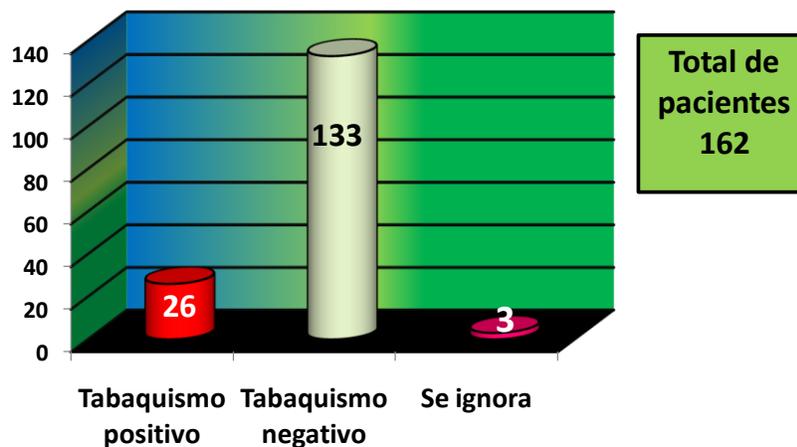
**GRAFICA 9  
RIESGO POR PARIDAD**



Total de pacientes 162

IX.- En 26 casos las pacientes fumaban (16%), y en 133 se encontró que no fumaban (82%), sólo en tres expedientes (2%) no se mencionó el dato. Gráfica 10.

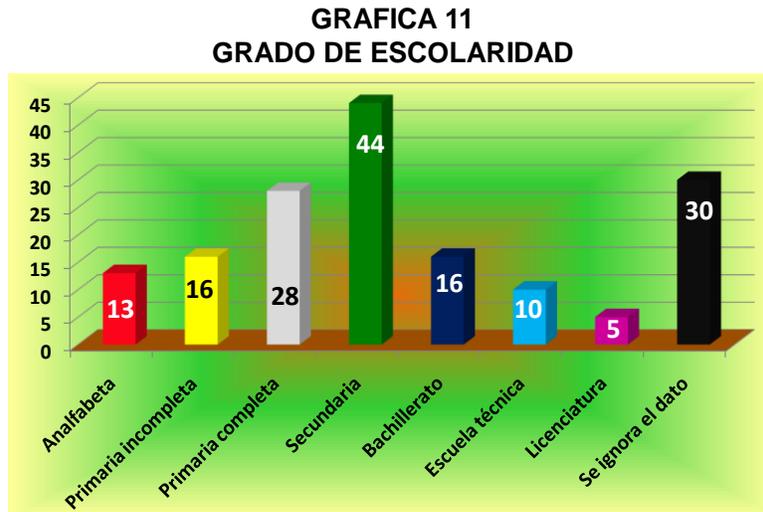
**GRAFICA 10  
TABAQUISMO COMO FACTOR DE RIESGO**



Gráfica 10.- Presencia de tabaquismo

Fuente: hoja de recolección de datos

X.- En cuanto a la escolaridad de las pacientes 13 fueron analfabetas (8%), 16 tenían primaria incompleta pero se presume saben leer y escribir (10%), 28 tuvieron primaria completa (17%), 44 pacientes tenían secundaria (28%), 16 pacientes contaban con bachillerato (10%), 10 pacientes tenían escolaridad técnica (6%) y sólo cinco licenciatura (3%), en 30 pacientes (18%) se ignoró el grado de escolaridad. Gráfica 11



Total de pacientes 162

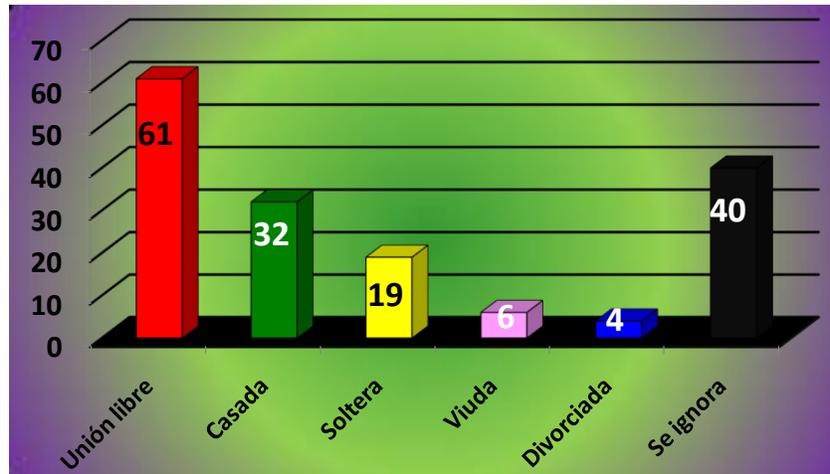
XIII.- La mayoría de las pacientes (101) se dedican al hogar, 17 de ellas cuentan con un empleo formal, 12 pacientes trabajan en empleos informales, 2 fueron estudiantes y en 30 casos no se contó con esta información. Gráfica 12



Total de pacientes 162

XII.- En (34%) 61 pacientes se mencionaron en unión libre, (18%) 32 casadas, (11%) 19 solteras, (4%) 6 viudas, (3%) 4 divorciadas y en (30%) 40 casos no se mencionó el estado civil en el expediente. Gráfica 13.

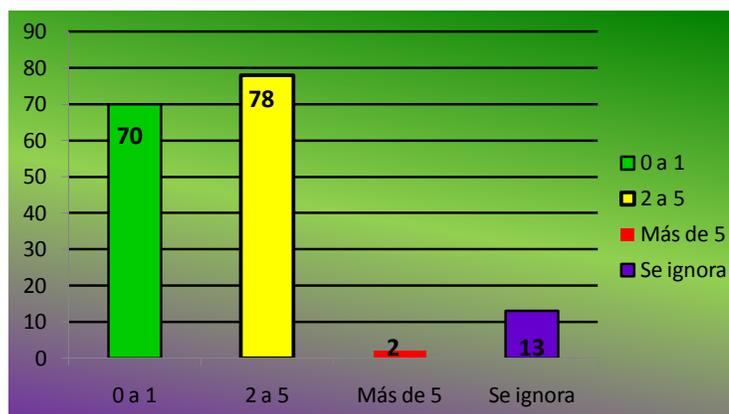
**GRAFICA 13**  
**ESTADO CIVIL DE LAS PACIENTES**



**Total de pacientes 162**

XIII.- En cuanto al número de parejas sexuales, 78 pacientes tuvieron de dos a cinco parejas sexuales, 70 pacientes de cero a uno y sólo dos pacientes refirieron más de cinco parejas sexuales, en 13 pacientes se desconocía el dato .

**GRAFICA 14**  
**NUMERO DE PAREJAS SEXUALES**

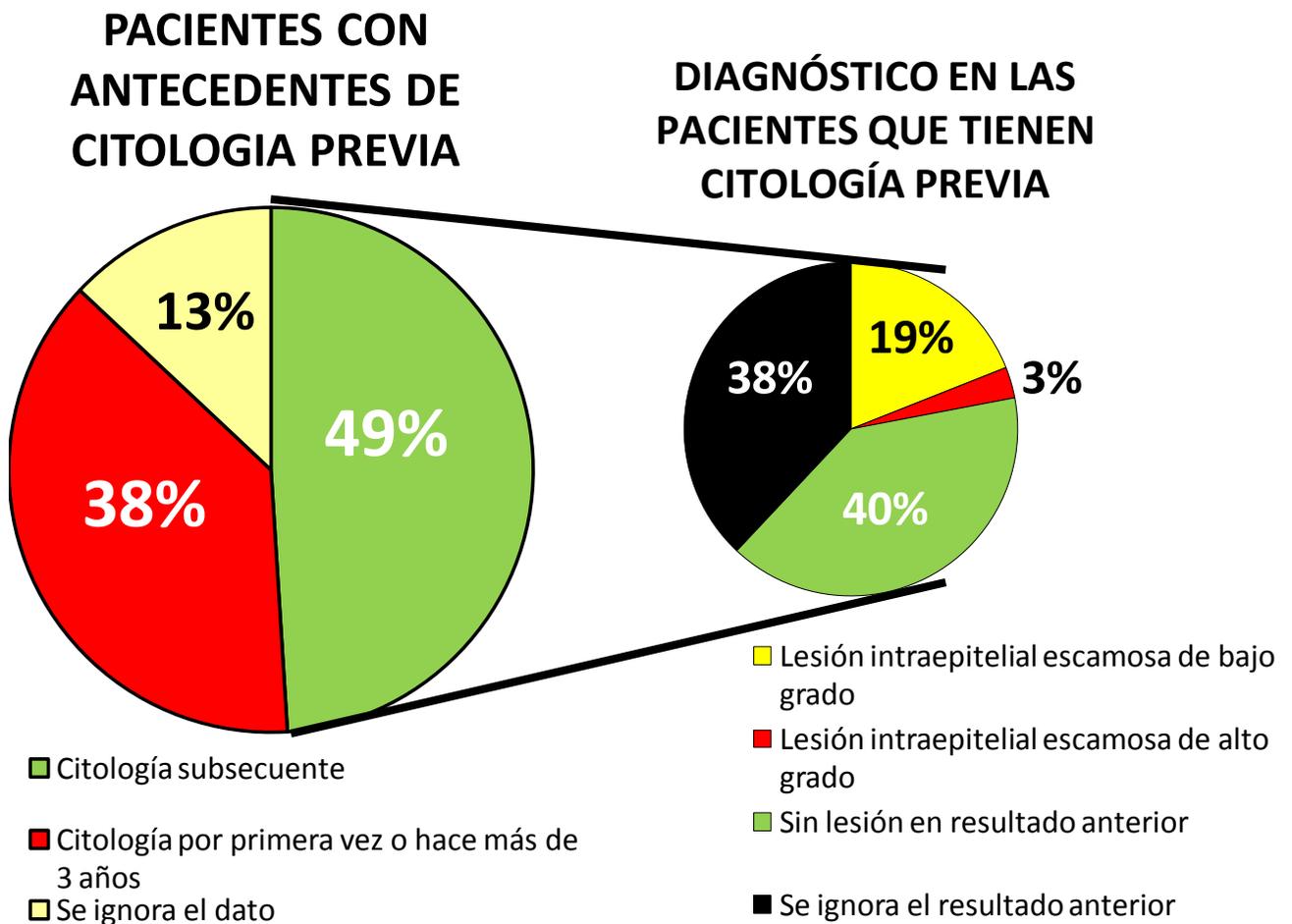


**Total de pacientes 162**

En 62 pacientes (38%) la citología fue de primera vez en la vida o después de tres años, 79 citologías fueron subsecuentes (49%) y en 21 casos (13%) no se contaba con este dato.

De las 79 citologías subsecuentes 14 pacientes (19%) ya contaban con antecedente de Lesión Intraepitelial Escamosa de Bajo Grado, dos pacientes (3%) Lesión Intraepitelial Escamosa de Alto Grado, la citología previa se refería sin lesión en 32 casos (40%) y el resultado de la citología anterior se ignoraba en 28 pacientes (38%). Gráfica 15.

**GRAFICA 15**



## IX.- DISCUSIÓN

El presente estudio trató de validar la citología cervicovaginal y la colposcopia contra la biopsia como pruebas para el diagnóstico de las neoplasias intracervicales.

Se encontró que la citología y la colposcopia comparadas a la biopsia tienen un rango de precisión similar en la sensibilidad, con una especificidad menor a reportada en la literatura.

Esto puede deberse a que algunas lesiones pueden revertir antes de que se evalúen colposcópicamente y se tome la biopsia, por el diferimiento de la consulta, por error en el muestreo citológico, o por la existencia de factores que obstaculizan la visualización del frotis, como excesiva inflamación e infecciones.

La revisión también está sometida a la subjetividad de quien examina, por lo que es importante establecer la variabilidad entre observador.

Existe además un margen de error en la interpretación tanto citológica como colposcópica, sin embargo aunque la citología y la colposcopia tuvieron baja especificidad en establecer el grado de las lesiones, se consideran como discrepancia menor ya que su sensibilidad fue alta al ser pruebas de detección que proporcionan un diagnóstico de probabilidad y no definitivo, el cual es confirmado por el estudio histológico de la biopsia.

Sin embargo, también la biopsia considerada como estándar de oro y prueba confirmatoria está sujeta a error en el muestreo por lo que en algunos casos la citología podría ser más representativa de la lesión.

También está demostrado que existe un pequeño porcentaje de pacientes que presentan alteraciones cervicales y sin embargo tienen un cuello colposcópicamente sano.

Es por ello que estos tres estudios son complementarios y no excluyentes entre sí.

Mucho más grave fueron los seis casos de carcinoma invasor que se pasaron desapercibidos por la citología, que probablemente fueron defectos en la toma, ya que un falso negativo en la interpretación citológica de un carcinoma invasor es poco aceptable.

Los casos de discrepancia entre reportes histopatológicos de biopsia y conización cervical pueden ser consecuencia de fallas de muestreo o por regresión espontánea de la lesión, y en las histerectomias por la resección completa de la lesión durante la conización cervical previa.

En estos casos la importancia sólo radica en descartar la presencia de lesión residual.

## **X.- CONCLUSIONES**

Los estudios de correlación citología-colposcopia-biopsia son útiles ya que permiten evaluar la calidad de la interpretación utilizando como estándar de oro la biopsia y mayor certeza diagnóstica ya que los casos de discrepancia pueden ser resueltos con mayor seguimiento hasta su clasificación definitiva.

La mayoría de las lesiones cervicales intraepiteliales encontradas fueron de bajo grado en un 39% y se observaron en su mayoría en pacientes mayores de 30 años similar a lo reportado en la literatura.

En segundo lugar se encontraron a las lesiones de alto grado con un 37% de las cuales un 12% correspondió a CaCu *in situ*.

De las lesiones de alto grado la biopsia clasificó a 13 casos con diagnóstico de CaCu *in situ*, que con citología y colposcopia no se reportó.

En tercer lugar se encontraron las pacientes sin lesión cervical demostrada, con 8% de los casos.

Por último solo el 4% de lesiones correspondió a carcinoma invasor, es de destacar que en estas pacientes se llegó al diagnóstico debido a los hallazgos

colposcópicas a pesar del estudio citológico negativo, ya que de los seis casos de CaCu invasor ninguno se reportó en la citología.

Citología y Colposcopia tuvieron muy similar sensibilidad y especificidad comparada a la histopatología, la sensibilidad para ambos estudios estuvo de acuerdo a la literatura, sin embargo la especificidad fue notablemente menor.

El principal motivo fue la discordancia de clasificar las lesiones en alto o bajo grado (el grado de la lesión).

En los casos que contaron con resultado de cono cervical e histerectomía la concordancia diagnóstica fue aún menor.

En cuanto a los factores de riesgo más preocupantes en las pacientes estudiadas fue el temprano inicio de vida sexual activa, el mal seguimiento de lesiones previamente detectadas y no contar con pareja sexual formal.

## **XI.- RECOMENDACIONES**

Es necesario contar con un sistema efectivo y adecuado de captura de datos para realizar en forma rutinaria la correlación cito-colpo-histológica de cada caso en particular y sobre todo el seguimiento de las lesiones, así como usar equivalentes en nomenclatura que eviten confusión en los resultados ya que es muy difícil establecer el diagnóstico con exactitud en lesiones de VPH, NIC I, NIC II, NIC III, siendo más efectivo señalar si son lesiones sospechosas de bajo grado, alto grado o invasivas para mejorar la especificidad del diagnóstico.

En pacientes con presencia de factores de riesgo es mejor realizar una revisión rutinaria por colposcopia además de la citología como pruebas de tamizaje diagnóstico y no basarse solamente en el resultado de la citología individual ya que la literatura muestra mejor correlación entre la colposcopia y la biopsia que entre la citología y la biopsia en las lesiones de mayor severidad, tal como ocurrió en seis casos.

Establecer un medio de comunicación entre la clínica de displasias y laboratorio de patología para el esclarecimiento de los casos de discordancia diagnóstica sobre todo en casos de sospecha de lesiones de alto grado (resultados anteriores, límites quirúrgicos, sospecha clínica etc.)

Aunque hay diferentes opiniones, se está de acuerdo que la detección de subtipos de VPH realizado por biología molecular, puede ser implantado además de la citología convencional en el programa Nacional de Detección de Cáncer Cervical, priorizando a la población de mayor riesgo, ya que ni la citología ni la colposcopia son los mejores métodos para detectar la infección por el virus, sobre todo en su etapa subclínica y la citología y colposcopia normales no excluyen la posibilidad que exista una infección por el VPH.

## **XII.- ABREVIATURAS**

<b>ADN</b>	Acido Desoxirribonucléico
<b>ASC</b>	Anormalidades en el epitelio plano (Atypical Squamous Cell)
<b>CACU</b>	Cáncer Cérvico Uterino
<b>CH</b>	Captura de Híbridos
<b>CIS</b>	Carcinoma <i>in situ</i>
<b>LASER</b>	Light Amplification Stimulated Emission of Radiation
<b>LEIAG</b>	Lesión Escamosa Intraepitelial de Alto Grado
<b>LEIBG</b>	Lesión Escamosa Intraepitelial de Bajo Grado
<b>NIC</b>	Neoplasia Intraepitelial Cervical
<b>NOM</b>	Norma oficial Mexicana
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OPS</b>	Organización Panamericana de la Salud
<b>PCR</b>	Reacción en Cadena de la Polimerasa
<b>PROCACU</b>	Programa de prevención y control del cáncer cervicouterino
<b>SICAM</b>	Sistema Integral del Cáncer en la Mujer
<b>SINAVE</b>	Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica
<b>VPH</b>	Virus del Papiloma Humano

### XIII.- BIBLIOGRAFIA

- 1 Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Información en Salud. Cáncer Cérvico-uterino. Disponible en [www.sinais.salud.gob.mx](http://www.sinais.salud.gob.mx)
- 2 Rita Sotelo M. Correlación Citohistológica en el Instituto de Cancerología Patología Revista latinoamericana 2008;46
- 3 Mendoza García B. Correlación colpohistopatológica como indicador de calidad de la colposcopia. Ginecol. Obstet. Mex. 2008;76
- 4 *Secretaría de Salud. Manual para la vigilancia epidemiológica del Cáncer Cérvico-Uterino. Disponible en <http://www.dgepi.salud.gob.mx/infoepi/manuales/Cancer/man-cancer.htm>*
- 5 Gutiérrez Delgado C. Relación costo-efectividad de las intervenciones preventivas contra el cáncer cervical en mujeres mexicanas. Salud Publica Mex 2008;50
- 6 Valer V, Jara D. Correlación clínico patológica del cáncer cervical y precursores en una población de Lima. An. Fac. med. 2005;6
- 7 *Secretaría de Salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Manual de Procedimientos. Tinción e interpretación de la Muestra de Citología Cervical*
- 8 Robert J.Kurman. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Edit Springer 2002
- 9 Lazcano Hernández A. Cancer Cervicouterino. Diagnóstico, Prevención y Control.
- 10 Apgar Brotzman Spitzer.Colposcopia. Principios y práctica. México. Mc.Graw Hill/Interamericana.2008.
- 11 Rodríguez Lundes O. Estudio de la Patología Citológica del Cérvix. Perinatol Reprod Hum 2009; 23
- 12 Diario Oficial de la Federación. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. 2007

- 13 Panozo Meneses W. La biopsia como estándar de oro para determinar la discrepancia entre citología y colposcopia, en displasias y cáncer de cuello uterino. Revista Médica - Organo Oficial del Colegio Médico de La Paz. 2005
- 14 Trejo Solórzano O. Índice colposcópico para la evaluación de las lesiones intraepiteliales en el cérvix. Revista de la Facultad de Medicina. UNAM. 2007;50(6)
- 15 García E. Validación de la citología cérvico uterina convencional con prueba de referencia histopatológica en la identificación de cáncer escamocelular invasor. rev chil obstet ginecol 2006; 71(3): 184-188
- 16 Organización Panamericana de la Salud. *Inspección visual del cuello uterino con ácido acético (ivaa) reseña crítica y artículos seleccionados Washington, D.C 2003*
- 17 Garcia r, Di Maio D. The Papillomaviruses. Springer 2007
- 18 Morton F.R., Hebel R.J., McCarter J.R. Bioestadística y Epidemiología. Editorial Interamericana. McGraw-Hill. 3a. ed. México. D.F., 1993. p.p. 184
- 19 Pérez Espinosa R. La Neoplasia del Cuello Uterino. Métodos diagnósticos Correlación Cito-Colpo-Histológica. Revista Ciencias.com
- 20 Secretaría de Salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Disponible en: [http://www.generosaludreproductiva.salud.gob.mx/modules/events/event\\_0003.html](http://www.generosaludreproductiva.salud.gob.mx/modules/events/event_0003.html)
- 21 Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R et al. Epidemiologic Classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. New Engl J Med 2003; 348:518-527
- 22 World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. France 2012 Disponible en: <http://screening.iarc.fr/index.php>
- 23 Ostor AG. Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Critical Review. Int J Gynecol Pathol 1993; 12 186-192.
- 24 Coppleson M, Dalrymple V. and Atkinson KM. Colposcopy Differentiation of Abnormality Arising the Transformation Zone. Obstet Gynecol Clin of NA 1993; 20 (1):83-110

- 25 Meisels A, Morin C, Casas. Human Papilloma Virus (HPV) Venereal Infection and Gynecology Cancer. Pathology Annual 1983; Vol 2;18:277-293
- 26 Canadian Task Force Report. CMA J 1982;127:581-589
- 27 Prabhakar AK. Cervical Cancer in India Strategy for Control. Indian J Cancer 1992;29 (3):103-113
- 28 Wright VC and Riopelle MA. Age at the Time of Firth Intercourse. Chronologic Age a Bases for PAP Smear Screening. CMA J 1982;127:127-131
- 29 Koss LG. Cytologic and Histologic Manifestation of Papilloma Virus Infection of the Female Genital Tract and their Clinical Significance.Cancer. 1987;60:1942-1950
- 30 Richard RM and Barron BA. Screening for Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia. Cancer 1981;47 (suppl):1176-1181
- 31 Starrevel AA, Romanowski A, Hill GB. The Latency Period of Carcinoma In Situ of the Cervix. Obstet and Gynecol 1983;62:348
- 32 Pixley E and Coppleson M. Human Papilloma Virus Infection and Genital Cancer. Obstet Gynaecol 1993;71 (1):183-217
- 33 Planas SM. Genes Supresores de Tumores. Acta Cancerológica 1993;33 (3):33-36.
- 34 Hargreave TB, James K, Kelly R. Iminunosuppressive Factors in the Male Reproductive Tract. In. Local Immunity in Reproductive Tract Tissues. WHO 1993:161-175
- 35 Singer A, Hagan BL and Coppleson M. Sperm Basic Proteins in Cervical Carcinogenesis: Correlation with Socioeconomic Clase. Lancet 1978;8:60-62
- 36 Maccato M. Herpes in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1993;36 (4):869-877
- 37 Probar CH. Herpetic Vaginitis in 1993. Clin Obstet Gynecol 1993;36 (1):177-187
- 38 Cavangh D, Propaht H. and Ruffolo. Carcinoma of the Uterine Cervix: Some Current View. Obstetrics and Gynecolgy Annual Nineteen Eighty One Series. Editor Ralp Wynn 1981:193-236

- 39 Wilbanks GD. Cervical Intraepithelial Neoplasia. Sciarra's Gynecology and Obstetrics 1984; Vol 4 chapter 4
- 40 Ashley DB and Path MC. Evidence for the Existence of Two Form of Cervical Carcinoma. J Obstet Gynaecol Brit Cwlth 1966;73:383-389
- 41 Hertst AL. The Bethesda System for Cervical Vaginal Citology Diagnosis. Clin Obstet Gynecol 1992;35 (1):22-27
- 42 WHO.Symposium American Causes and Prevention Cancer. Epidemiologia de Cáncer del cuello uterino. Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health (RPSP/PAJPH) Special issue on international health. Disponible en: <http://new.paho.org/journal>
- 43 Hakama M and Penttinen J. Epidemiological Evidence for Two Component of Cervical Cancer. Brit J Obstet Gynaecol 1981;88 (3):209-215
- 44 Anderson MC. The Pathology of Cervical Cancer. Clin Obstet Gynaecol 1985;12 (1):87-119
- 45 Singer A and Walker P. The Treatment of CIN. Conservative Methods. Clin Obstert Gynecol 1985;12 (1):121-132.
- 46 Delgado C. Papiloma Virus y el Cáncer Cervical. Acta Cancerológica 1993;33(3):25-32
- 47 Wright VC and Riopelle MA. Age at the Time of Firth Intercourse. Chronologic Age a Bases for PAP Smear Screening. CMA J 1982;127:127-131
- 48 Organización Panamericana de la Salud OPS El Control de las Enfermedades Trasmisibles en el Hombre N° 538. 1992:369-370; 377-378
- 49 Restrepo HE, Gonzáles J, Roberto E y Col. Epidemiología y Control del Cáncer del Cuello Uterino en América Latina y El Caribe. Bol. Sanit. Panam 1987,102(6):578-590
- 50 Hargreave TB, James K, Kelly R, et al. Inmunosuppresive Factors in the Male Reproductive Tract. In. Local Immunity in Reproductive Tract Tissues. WHO 1993:161-175

- 51 Lazcano EC, Rojas MS, López MP. Factores de Riesgo Reproductivo y Cáncer Cérvico uterino en la Ciudad de México. *Salud Public Mex* 1993;35 (1):65-73
- 52 Roy M, Morin C, Casas CM. Human Papilloma Virus and Cervical Lesions. *Clin Obstet Gynecol* 1993;26 (4):949-967
- 53 Greenberg ER, Veseey M, McPherson K. Cigarette Smoking and Cancer of the Cervix. *Brit J Cancer* 1985; 51:139-141
- 54 Clark EA, Morgan RW and Newman AM. Smoking as a Risk Factor in Cancer of the Cervix. *Am J Epidemiology* 1982;115 (1):59-65
- 55 Dexeus S, López-Marín L, Labastida R, Cararach M. Tratado y atlas de patología cervical. Masson – Salvat Medicina. Barcelona 1993
- 56 François Coutlée, Danielle Rouleau, Alex Ferenczy, Eduardo Franco. The laboratory diagnosis of genital human papillomavirus infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005 Mar-Apr; 16(2): 83–91.
- 57 Larry J. Copeland. Ginecología. 2da Edición Editorial Panamericana. 2002(55) p. 1322-1329
- 58 Miguel Sarduy Nápoles. Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2009 35(1).
- 59 Valdovinos Chávez S. Infección por virus del papiloma humano. Boletín del instituto de investigaciones bibliográficas UNAM. Disponible en: [www.biblional.bibliog.unam.mx](http://www.biblional.bibliog.unam.mx)
- 60 Nina Gyneé QB, Gonzalo MA, Cristina A. Virus del Papiloma humano en el embarazo. Boletín del instituto de investigaciones bibliográficas UNAM. Disponible en: [www.biblional.bibliog.unam.mx](http://www.biblional.bibliog.unam.mx)
- 61 Juan Rosai. Surgical Phathology Rosai and Ackerman´s. Mosby Toronto 2004
- 62 John Lewis. Antropología Simplificada. Editorial Selector 2007
- 63 Lazcano Hernández A. Cáncer Cervicouterino Diagnóstico prevención y control. Editorial Médica Panamericana. 2000

- 64 Varela Martínez Silvana. Citología Cervical. Rev Med Hond 2005;73:131-136
- 65 Solomon Ritu Nayar D.El sistema Bethesda para informar la citología Cervical. Ediciones Journal 2004
- 66 Gompel C. Pathology in Gynecology and Obstetrics. B. Lippincott 1985
- 67 Montes Casillas M, Orozco Melendez. Tipificación de la infección por virus de Papiloma Humano por medio de Linear Array HVP Genotipin test. Universidad Guadalajara 2010
- 68 Trejo Solórzano O. Manual para la detección oportuna de Cáncer Cervicouterino. [www.issste.gob.mx](http://www.issste.gob.mx)
- 69 Franco Topete R. Manual de Técnicas histológicas para preparación de tejidos. Universidad de Guadalajara 2011
- 70 Agencia de validación de Tecnologías Sanitarias de Galicia. Cribado de cáncer de cervix. Métodos convencionales y nuevos métodos. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela España 2002
- 71 Zamudio Andrade A, Zepeda Zaragoza J. Evaluación del Papanicolaou y la colposcopia en el diagnóstico de la infección por el virus del papiloma humano. Rev Fac Med UNAM 2001: 44; 1
- 72 Pan American Health Organization. Alliance for cervical cancer prevention. Prueba de Papanicolaou, un método de tamizaje importante pero imperfecto. Washington DC USA 2003. Disponible en [www.alliance-cxca.org](http://www.alliance-cxca.org)
- 73 Pérez Cruz E. Detección y seguimiento con inspección visual del cervix para la prevención del cáncer cervicouterino en zonas rurales de México. Salud Pública de México 2005:47;1
- 74 Escandón Romero C. Epidemiología del Cáncer Cervicouterino en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Salud Pública Méx 1992; 34(6):607-614
- 75 Llanes Castillo A. El cancer cervico uterino, enemigo numero uno de la mujer. Revista electrónica medicina, salud y sociedad 2011:1;3
- 76 Torres Lobatón A.Cancer Cervicouterino En el Hospital General de Mexico Gammo 2007:6
- 77 Mohar A. Epidemiología descriptiva de cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología de México. Salud pública Méx vol.39 n.4 Cuernavaca July/Aug. 1997

#### **XIV.- ANEXO (HOJAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS)**