

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS:

**“HALLAZGOS DE CITOLOGÍA, COLPOSCOPIA Y BIOPSIA DE
CERVIX EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIÓN
PRECURSORA DE NEOPLASIA CERVICAL EN ESSALUD-
CAJAMARCA EN EL AÑO 2015-2016.”**

Para obtener el título de:

Médico Cirujano

PRESENTADO POR EL BACHILLER EN MEDICINA HUMANA:

SEGUNDO HÉCTOR HUAYHUA GUEVARA

ASESOR DE TESIS:

MC. SANTIAGO DIAZ RISCO

**CAJAMARCA – PERÚ
2017**

“HALLAZGOS DE CITOLOGÍA, COLPOSCOPIA Y BIOPSIA DE
CERVIX EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIÓN
PRECURSORA DE NEOPLASIA CERVICAL EN ESSALUD-
CAJAMARCA EN EL AÑO 2015-2016.”

DEDICATORIA

A mis padres Héctor y Susana, que han estado conmigo a cada paso que doy, cuidándome y dándome fortaleza para continuar, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación siendo mi apoyo en todo momento. Depositando su entera confianza en cada reto que se me presentaba sin dudar ni un solo momento en mi inteligencia y capacidad. Haciendo de mí una mejor persona.

A mi hermana Doris por ser un ejemplo de lucha y a mis demás hermanos, por estar conmigo y apoyarme siempre en todo momento.

AGRADECIMIENTO

A Dios por haberme dado fuerza y valor para seguir adelante.

A la Universidad Nacional de Cajamarca, mi alma mater, en especial a la Facultad de Medicina y a mis maestros, que, a lo largo de mi carrera, me han transmitido sus amplios conocimientos y sus sabios consejos.

Agradezco a todas las personas que de una u otra forma estuvieron conmigo apoyándome y es por ello que a todos y cada uno de ustedes les dedico todo el esfuerzo, sacrificio y tiempo que entregué a esta tesis.

CONTENIDO

Ítem	Pág.
RESUMEN.....	vi
ABSTRACT.....	vii
INTRODUCCIÓN.....	viii
CAPÍTULO I. EL PROBLEMA CIENTÍFICO Y LOS OBJETIVOS	
1.1. Definición y delimitación del problema.....	01
1.2. Formulación del problema.....	02
1.3. Justificación.....	02
1.4. Objetivos de la investigación.....	03
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	
2.1. Antecedentes del problema.....	04
2.2. Bases teóricas.....	05
Citología cervical	05
Colposcopia cervical.....	11
Lesiones precursoras de neoplasia cervical.....	20
CAPÍTULO III. LA HIPÓTESIS: FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	
3.1. Hipótesis.....	30
3.2. Definición operacional de variables.....	30
CAPÍTULO IV. METODOLOGÍA	
4.1 Tipo de investigación.....	36
4.2 Técnicas de muestreo: población y muestra.....	36
4.3 Materiales y métodos	32
4.4 Técnicas de experimentación, procesamiento y análisis.....	32
CAPÍTULO V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
Resultados.....	36
Análisis y discusión de resultados	43
CONCLUSIONES.....	44
RECOMENDACIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
ANEXOS.....	50

RESUMEN

Objetivos: Determinar los hallazgos de citología, colposcopia y biopsia de cérvix en mujeres con sospecha de lesión precursora de neoplasia de cérvix.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, transversal y observacional de 160 pacientes con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical en las cuales se realizaron procedimientos de citología, colposcopia y biopsia de cérvix en el Hospital II-Essalud Cajamarca en el año 2015-2016. **Resultados:** La edad promedio de los pacientes fue de 40 ± 09 años. En los hallazgos citológicos el 0.6 % de las mujeres tuvieron resultado de carcinoma invasor de cérvix, LIE de alto grado 6.8%, LIE de bajo grado 17.5%, displasia de cérvix sin especificar y ASCUS un 8.1% cada uno y resultado negativo en un 58.7%. En cuanto a los hallazgos colposcópicos el 1.2% de las mujeres tuvieron resultado de carcinoma invasor de cérvix, LIE de alto grado 11.2%, LIE de bajo grado 26.2%, displasia de cérvix sin especificar 2.5 %, hallazgo colposcópico anormal 30%, cervicitis 13.7 %, negativo 13.7% e insatisfactorio 1.2%. En cuanto a la biopsia se encontró un resultado de carcinoma invasor e in situ de 1.2 % cada uno, displasia severa escamosa en 3.1%, displasia moderada escamosa en 3.7%, displasia leve escamosa en 15%, PVH en 18.1 % y negativo en 57.5%. **Conclusiones:** En las lesiones precursoras de cáncer de cérvix: la citología (PAP) tiene una positividad de 41.3 % y negatividad de 58.7%; la colposcopia fue anormal en 71.4% y normal en el 28.6%; la biopsia de cérvix demostró carcinoma invasor de 1.2% y carcinoma in situ de 1.2 %, displasia severa escamosa en 3.1%, displasia moderada escamosa en 3.7%, displasia leve escamosa en 15%, PVH en 18.1 % y negativo en 57.5%.

Palabras clave: Colposcopia, citología y lesiones precursoras de neoplasia cervical.

ABSTRACT

Objectives: To determine the findings of cytology, colposcopy and biopsy of the cervix in women with suspected precursor lesion of cervical neoplasia. **Materials and methods:** Retrospective, cross-sectional and observational study of 160 patients with suspected cervical neoplasm precursor lesion in which cervical cytology, colposcopy and biopsy procedures were performed at Hospital II-Essalud Cajamarca in 2015-2016. **Results:** The mean age of the patients was 40 ± 09 years. In the cytological findings, 0.6% of the women had cervical invasive carcinoma, high grade LES 6.8%, low grade 17.5% LES, unspecified cervical dysplasia and ASCUS 8.1% each and a negative result in 58.7% %. As for the colposcopic findings, 1.2% of the women had cervical invasive carcinoma, high grade IBD 11.2%, low grade IBD 26.2%, cervix dysplasia not specified 2.5%, abnormal colposcopic finding 30%, cervicitis 13.7 %, Negative 13.7% and unsatisfactory 1.2%. As for the biopsy we found an invasive and in situ carcinoma result of 1.2% each, severe squamous dysplasia in 3.1%, moderate squamous dysplasia in 3.7%, mild squamous dysplasia in 15%, HPV in 18.1% and negative in 57.5 %. **Conclusions:** In cervical cancer precursor lesions: cytology (PAP) has a positivity of 41.3% and negativity of 58.7%; Colposcopy was abnormal in 71.4% and normal in 28.6%; Cervical biopsy showed 1.2% invasive carcinoma and 1.2% carcinoma in situ, severe squamous dysplasia in 3.1%, moderate squamous dysplasia in 3.7%, mild squamous dysplasia in 15%, HPV in 18.1% and negative in 57.5%.

Key words: Colposcopy, cytology and precursor lesions of cervical neoplasia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es el tercer diagnóstico de cáncer más común a nivel mundial. En países en desarrollo es el segundo tipo más común de cáncer y la tercera causa de mortalidad; como tal, el Perú y más aun a nivel provincial donde es la primera causa de mortalidad prevenible y muchos países latinoamericanos y los de otros continentes en desarrollo sufren este serio problema de salud pública (1,2).

Es importante el diagnóstico temprano de lesiones precursoras de neoplasia y disminuir de esta manera la morbimortalidad para lo cual se evaluará los hallazgos de la citología, colposcopia en base a la biopsia de cérvix para conocer la frecuencia de dichas lesiones y que hacer para disminuir la morbimortalidad.

CAPÍTULO I

PROBLEMA CIENTÍFICO Y OBJETIVOS

A. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El cáncer cervical es la tercer tipo más común de cáncer en mujeres en todo el mundo; hay aproximadamente 530.000 nuevos casos y 275.000 muertes anuales asociadas. La carga de la enfermedad es mayor en los países con pocos recursos, donde se producen más del 80% de los casos (3). Sin embargo, aproximadamente 4.000 mujeres mueren de cáncer cervical cada año en los Estados Unidos (4). En las mujeres en los países en desarrollo, el cáncer de cuello uterino es el segundo tipo más común de cáncer (15,7 por 100.000 mujeres) y la tercera causa más común de mortalidad por cáncer (8,3 por 100.000). En el continente de África y en América Central, el cáncer cervical es la causa principal de muerte por cáncer entre las mujeres (4).

En la presente investigación se obtuvo una población de 160 historias clínicas de pacientes que recibieron atención médica en el servicio de Ginecoobstetricia del Hospital II Essalud Cajamarca referidas por lesión cervical a quienes se les realizó procedimientos de papanicolao, colposcopia y biopsia de cérvix durante el periodo de 1 agosto del 2015 al 31 de diciembre del 2016. La finalidad del estudio fue determinar los hallazgos de la citología, colposcopia y biopsia de cérvix en mujeres con lesión precursora de neoplasia cervical.

B. FORMULACIÓN DE PROBLEMA

¿Cuáles son los hallazgos de citología, colposcopia y biopsia de cérvix en mujeres con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical en Essalud-Cajamarca en el año 2015-2016?

C. JUSTIFICACIÓN

Los hallazgos de citología, colposcopia y biopsia de cérvix en mujeres con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical es importante conocer en nuestro medio con el fin de determinar las frecuencias de dichas lesiones y la necesidad de implementar y mejorar dichos procedimientos diagnósticos para detectar oportunamente y de esta manera disminuir la morbimortalidad.

D. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General:

Conocer los hallazgos de citología, colposcopia y biopsia de cérvix en mujeres con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical en Essalud-Cajamarca en el año 2015-2016

Objetivos Específicos:

- Determinar los hallazgos de la citología (PAP) en mujeres con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical.
- Determinar los hallazgos de la colposcopia en mujeres con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical.
- Corroborar los hallazgos de la citología (PAP) y colposcopia con la biopsia de cérvix.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

A. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Aráuz, realizó un estudio en Ecuador en el año 2011. En una muestra de 100 pacientes en quienes se realizó un frotis de cérvix uterino y que contaron con estudio colposcópico en la consulta de Patología cervical del Servicio de Consulta Externa del hospital Regional 2 del IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” en el período 2010-2011. Los resultados mostraron que el 30% de las pacientes incluidas tuvieron entre 30 a 39 años. El 63% inició las relaciones sexuales entre los 10 y 19 años. El 99% informó entre 1 a 5 compañeros sexuales. El 55% indicaron una paridad de entre 1 a 3. En el 61% el informe de los frotis de cérvix en extensión de Papanicolaou fueron clasificadas como LIE de bajo grado. Mediante colposcopia el 81% se clasificó igual. En el estudio histopatológico, el 75% de las lesiones fueron clasificadas en la misma categoría. Los diagnósticos de Papanicolaou concordaron con el estudio histopatológico en el 64% y los de colposcopia en el 93%(5).

Glener.K, realizó un estudio en Perú en el año 2013. La muestra de estudio incluyó 109 pacientes cuyas edades fluctuaron entre los 30 a 49 años. Los resultados arrojaron moderada concordancia entre la citología y la colposcopia para lesiones precursoras y malignas de cáncer de cuello uterino (Kappa: 0.4549), débil concordancia entre la citología e histología (Kappa: 0.3889) y buena concordancia entre la colposcopia e histología (Kappa: 0.6191). El mayor porcentaje de lesiones de bajo grado fueron reportadas por colposcopia 60.6%;

lesiones de alto grado no se encontró mayor significancia entre las diferentes técnicas de citología y colposcopia (17.4% vs 12.8% respectivamente); en lesiones cervicales malignas (cáncer) el mayor porcentaje de casos fue diagnosticado por la colposcopia (18.3%). Se identificó asimismo que mejoraba la concordancia entre la colposcopia e histología para lesiones precursoras y malignas de cáncer de cuello uterino conforme avanzaba la edad y fue mayor en las de 40 años a más (0.6853) contra (0.2069) en las de 20 a 39 años de edad (6).

B. BASES TEÓRICAS

1. CITOLOGIA CERVICAL

La citología cervical se convirtió en la prueba de detección estándar para el cáncer de cuello uterino y lesiones cervicales premalignas con la introducción de la prueba de Papanicolaou (PAP) en 1941(7).

Los resultados de la citología cervical no se pueden usar para hacer un diagnóstico definitivo o iniciar el tratamiento, con la excepción de la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL). Más bien, las funciones de prueba únicamente son para la detección de anomalías celulares que están asociados con un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer cervical. Los resultados se utilizan para guiar una evaluación adicional, tales como la colposcopia y / o biopsia de cuello uterino (8).

1.1. Terminología de anomalías celulares e histología de la neoplasia intraepitelial cervical

Ha habido frecuentes modificaciones en la nomenclatura utilizada para la clasificación citológica y cambios cervicales histológicos asociados a la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) y las lesiones precancerosas que se introdujo con el sistema Bethesda en 1983 (Instituto Nacional de Cáncer, Estados Unidos) y la última modificación se realizó en el año 2014(9, 10).

Bethesda 2014- Sistema de clasificación para la citología cervical

Tipo de muestra

Indicar frotis convencional (citología vaginal), preparado a base de líquido (prueba de Papanicolau) frente a otra

Efectividad de la muestra

- Satisfactorio para la evaluación (describir presencia o ausencia de componente endocervical zona de transformación y cualquier otro indicador de calidad, por ejemplo inflamación, etc.)
- Insatisfactoria para la evaluación (*especifique la razón*)
 - Espécimen rechazada / no procesada (*especifique la razón*)
 - Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para la evaluación de anomalía epitelial debido a (*especifique la razón*)

Categorización general (*opcional*)

- Negativos para lesión intraepitelial o malignidad
- Otros: véase "Interpretación / resultados" (por ejemplo, las células endometriales en una mujer mayor de 45 años)
- Anormalidad de células epiteliales: consulte "Interpretación / resultados"

Interpretación / resultados

Negativos para lesión intraepitelial o malignidad

(Cuando no hay evidencia de neoplasia celular, indicarlo en el "categorización general" por encima y / o en la sección "Interpretación / resultados" del informe si existen organismos u otros hallazgos no neoplásicos)

Hallazgos no neoplásicos (*opcional reportar*)

- **Variaciones celulares no neoplásicas:**
 - La metaplasia escamosa
 - Cambios queratósicos
 - Metaplasia tubárica
 - Atrofia
 - Cambios asociados con el embarazo
- **cambios celulares reactivos asociados con:**
 - La inflamación (incluye reparación típica)
 - Cervicitis Linfocítica (folicular)
 - Radiación
 - Dispositivo intrauterino (DIU)
- **Estado de las células glandulares posthisterectomía.**

Organismos

- *Trichomonas vaginalis*
- Organismos fúngicos morfológicamente consistentes con *Candida* spp.
- Cambio en la flora sugestivo de vaginosis bacteriana
- Bacterias morfológicamente compatibles con *Actinomyces* spp.
- cambios celulares compatibles con virus del herpes simple
- Cambios celulares compatibles con citomegalovirus

Otros

- Las células del endometrio (en una mujer mayor de 45 años)
(también especifican si "negativos para lesión intraepitelial escamosa")

Anomalías de las células epiteliales

- **Células escamosas**
 - Células escamosas atípicas
 - De significado indeterminado (ASC-US)
 - No se puede excluir HSIL(ASC-H)
 - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado de (LSIL)
(que abarca: el VPH / displasia leve / CIN-1)

- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado de (HSIL)
(que abarca: displasia moderada y grave, CIS; CIN-2 y CIN-3)
 - Con las características sospechosas de invasión (*si se sospecha de invasión*)
- carcinoma de células escamosas
- **Células glandulares**
 - Atípico
 - Células endocervicales (NOS o *indicar en comentarios*)
 - Las células del endometrio (NOS o *indicar en comentarios*)
 - Las células glandulares (NOS o *indicar en comentarios*)
 - Atípico
 - células endocervicales, favorecen neoplásica
 - Las células glandulares, favorecen neoplásica
 - adenocarcinoma endocervical in situ
 - adenocarcinoma
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterino
 - No especificado de otro modo (NOS)

Otras neoplasias malignas (*especificar*)

Prueba adyuvante

Proporcionar una breve descripción del método (s) de prueba y reportar el resultado por lo que se entiende fácilmente por el médico

Interpretación asistida por ordenador de la citología cervical

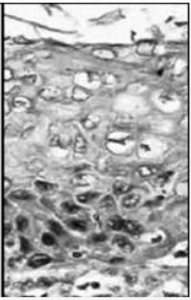
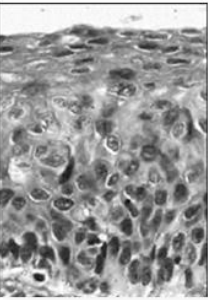
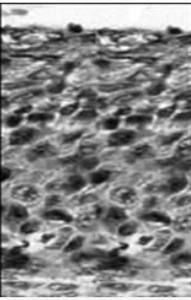
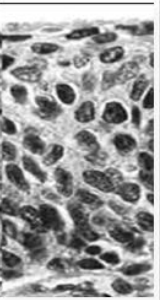
Si el caso examinado por un dispositivo automatizado, especificar el dispositivo

Notas y comentarios educativas anexas a los informes de citología (*opcional*)

Las sugerencias deben ser concisos y coherentes con las directrices de seguimiento clínicos publicados por organizaciones profesionales (referencias de publicaciones pertinentes pueden incluirse)

Fuente: Nayar R. *La prueba de Papanicolaou y Bethesda 2014. J Low Genit Tract Dis 2015. (10)*

Terminología e histología de la neoplasia intraepitelial cervical

SISTEMA BETHESDA	CITOLOGÍA	LIE DE BAJO GRADO	LIE DE ALTO GRADO		
	HISTOLOGÍA	CIN 1	CIN 2	CIN 3	
TERMINOLOGÍA PREVIA		DISPLASIA LEVE	DISPLASIA MODERADA	DISPLASIA SEVERA	CARCINOMA IN SITU
IMÁGENES HISTOLÓGICAS					

Darragh TM, et al. El proyecto de normalización estándar de la terminología anogenital inferior para lesiones asociadas con el VPH. Int J Gynecol Pathol 2013.

1.2. Procedimiento y tipos de citología cervical

El médico primero coloca un espéculo dentro de la vagina. Este instrumento de metal o plástico mantiene la vagina abierta, de manera que el cuello uterino pueda verse bien. Seguidamente se obtiene, mediante raspado ligero, una muestra de células y mucosidad del ectocérvix con una pequeña espátula. Se inserta en la abertura del cuello uterino un pequeño cepillo o una torunda de algodón para tomar una muestra del endocérvix. Si se extirpó su cuello uterino (debido a cervicectomía o histerectomía) como parte del tratamiento del cáncer de cuello uterino o precáncer, la muestra se tomará de las células de la parte superior de la vagina (10,11).

Entonces, las muestras de células se preparan para que se puedan examinar con un microscopio en el laboratorio. Esto se logra:

- Citología convencional (PAP): se esparce la muestra directamente sobre laminillas de vidrio para microscopio y roseándole un preservativo, esta laminilla entonces se envía al laboratorio.
- Citología en medio líquido: se coloca la muestra de las células del cuello uterino en un líquido preservativo especial (en lugar de colocarlas directamente en una laminilla). El recipiente que contiene las células y el líquido se envía al laboratorio, las células en el líquido se distribuyen en laminillas en el laboratorio para ser observado al microscopio (10,11).

1.3. Informe de la citología cervical. (10,11)

- Una descripción del tipo de muestra y prueba solicitada: muestra del cuello uterino o vaginal, prueba de Papanicolaou convencional, citología de base líquida, y / o Virus del Papiloma Humano reflejo de prueba (VPH).
- Una descripción de la adecuación de la muestra.
- Una categorización general (opcional): Negativo, anormalidad de las células epiteliales, o de otro tipo.
- Una interpretación / resultado: O bien la muestra es negativa para lesiones intraepiteliales y malignidad (aunque organismos o cambios reactivos pueden estar presentes) o hay una anormalidad de las células epiteliales o hay otro hallazgo.
- Notas y sugerencias por el patólogo (opcional).

1.4. Seguimiento de resultados citológicos

Citología normal: Seguimiento de los pacientes con un resultado normal es anual.

VPH-positivo: Las mujeres con citología negativa y Virus del Papiloma Humano de alto riesgo positivos (VPH) tienen un mayor riesgo de lesiones precancerosas de cuello uterino o cáncer que las mujeres con la prueba de VPH negativo. Pruebas de genotipos para el VPH 16 y 18 únicamente para estos dos subtipos.

- Positivo para el VPH 16 o 18: La colposcopia se debe realizar.

-Negativo para el VPH 16 o 18: Repetir la citología y prueba VPH en un año.

Citología Anormal: Los pacientes con anomalías citológicas significativas necesitan una evaluación adicional, que puede incluir la citología de repetición, la prueba de VPH, o la colposcopia (11).

2. COLPOSCOPIA CERVICAL

La colposcopia es un procedimiento de diagnóstico en el que un colposcopio (un microscopio de disección con varias lentes de aumento) se utiliza para proporcionar una vista ampliada iluminada del cuello del útero, la vagina y la vulva. Evaluación colposcópica del cuello uterino y la vagina se basa en el hallazgo de lesiones malignas y premalignas del epitelio que tienen características macroscópicas específicas relacionadas con contorno, color y patrón vascular que son reconocibles por colposcopia. La visualización mejorada de las superficies epiteliales aumenta la capacidad del colposcopista para distinguir lo normal de las

áreas anormales y obtener biopsias dirigidas de tejido sospechoso (11,12).

2.1. Indicaciones

La colposcopia se recomienda para las siguientes categorías generales en las mujeres adultas (11,12):

Anomalías citológicas específicas:

- Células atípicas persistentes de significado indeterminado (ASC-US) o ASC-US con subtipos de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo positivos (VPH)
- ASC sugestivo de lesión de alto grado (ASC-H)
- Células glandulares atípicas (AGC)
- Lesiones escamosas intraepiteliales de Bajo grado (LSIL)
- Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)
- Sospecha de cáncer invasivo
- Presencia de células malignas

Indicaciones comunes adicionales para colposcopia incluyen:

- La evaluación de los pacientes con pruebas positivas persistentes (dos años consecutivos) para el Virus del Papiloma Humano de alto riesgo y citología normal.
- Evaluación de las mujeres expuestas a dietilestilbestrol (DES) en el útero.
- Evaluación palpable o visualmente anormal del cuello uterino, la vagina o la vulva. En conjunto con láser u otras modalidades de tratamiento para asegurar que las lesiones conocidas se eliminan por completo o tratadas, para detectar otras lesiones en las áreas circundantes, y para la vigilancia después del tratamiento.

- Evaluación de una prueba de detección positiva para la neoplasia cervical como la espectroscopia, cervicografía o especuloscopia.

Contraindicaciones: No hay contraindicaciones absolutas para colposcopia. Cervicitis activa es tratada antes del examen debido a la inflamación e infección impiden una evaluación precisa de las anomalías epiteliales. *Trichomonas vaginalis* puede causar cervicitis, pero las infecciones vaginales no afectará colposcopia. Sin embargo, el tratamiento antes de la colposcopia puede permitir que el paciente esté más cómodo durante el examen. (12)

2.2. Pasos para realizar una colposcopia

2.2.1 Preparación

En un principio, se obtiene una historia médica completa. Los temas específicos que pueden ser importantes para la interpretación de la citología, histología y los hallazgos de colposcopia incluyen antecedentes de embarazo, la última menstruación, el uso de cualquier tipo de hormonas o anticonceptivos hormonales, resultados de citología cervical anterior, los resultados de las pruebas del Virus del Papiloma Humano, alergias, medicamentos, estado de VIH, las condiciones de inmunosupresores, y procedimientos cervicales anteriores. Alergia al yodo no es raro; esta historia se debe obtener antes del procedimiento para que las soluciones de yodo que contiene, que se utilizan comúnmente durante el examen, se pueden evitar en estas mujeres. Si hay alguna posibilidad de embarazo, una prueba de embarazo se debe obtener ya que no se realiza curetaje endocervical en mujeres embarazadas, debido a posibles traumatismos en el saco gestacional y sangrado abundante. Si la citología

cervical del paciente se leyó en un laboratorio externo o por un citólogo desconocido, a menudo obtenemos una segunda revisión de las diapositivas para confirmar el diagnóstico citológico. El procedimiento se explica al paciente, sus preguntas son contestadas, y se les puede pedir que firme un formulario de consentimiento. Antes de iniciar el examen, todo el equipo y los suministros necesarios deben estar disponibles para el colposcopista (14).

2.2.2 Adecuación y función del colposcopio

La distancia intraocular en el colposcopio debe ajustarse antes de iniciar el procedimiento para asegurar la visión binocular. La mayoría de colposcopios tienen una longitud focal (es decir, la distancia de trabajo entre la lente y el tejido diana) de 30 cm. Si la distancia focal es demasiado corto o largo, el colposcopista no tiene la cantidad apropiada de espacio para maniobrar instrumentos. Las funciones del colposcopio como un microscopio binocular con luz, lo que aumenta el tejido de interés (por ejemplo, de cuello uterino, vaginal o epitelio vulvar), ayuda a identificar las características sugerentes de tejido anormal. Potencia baja (2x a 10x) se utiliza a menudo para obtener una impresión general de la arquitectura de la superficie y para el examen de la vulva. Medio (10x 20x) y alto (20x a 25x) poderes se utilizan para evaluar la vagina y el cuello uterino, con alto poder de ser particularmente útil para la inspección cercana de los patrones vasculares, lo que puede significar de alto grado o enfermedad invasiva. Un plan coherente para la ampliación (por lo general a partir de 15x) es importante para que los exámenes sean comparables y reproducibles (14).

2.2.3 Procedimiento

La colposcopia se realiza con el paciente en posición de litotomía dorsal. Después de examinar visualmente la vulva y la determinación de si hay cualquier área sospechosa, un espéculo se coloca en la vagina. Es mejor utilizar el espéculo más grande posible, de manera que todo el cuello uterino y fondos de saco vaginales pueden ser visualizados (14).

2.2.3.1 Examen: El cuello del útero y la vagina se examinan con una luz brillante, y luego con el colposcopio. Algodón empapado en solución salina puede ser utilizado para limpiar un cuello uterino que está cubierto con moco, sangre, secreciones, o escombros, para facilitar su lectura. El cuello uterino es visto primero antes de la aplicación de soluciones adicionales, para buscar áreas de erosión, verdadera leucoplasia, lesiones pigmentadas, o áreas de ulceración obvia o crecimiento exofítico. Solución de ácido acético se utiliza para mejorar la visualización de las áreas anormales. Ácido acético al 3- 5 por ciento se aplica al cuello uterino utilizando hisopos de algodón para mejorar la definición de la unión escamosa. Después de 30 a 60 segundos, la solución ácida deshidrata las células de modo que las células escamosas con núcleos relativamente grandes o densos (por ejemplo, células de metaplasia, células displásicas, las células infectadas con el virus del papiloma humano) reflejan la luz y por lo tanto aparecerá blanco. Los vasos sanguíneos y células columnares no se ven afectados. El ácido acético debe volver a aplicar, según sea necesario, después de tres a cinco minutos. Si hay ácido acético excesivo en la vagina, se debe quitar con hisopos secos, ya que puede causar irritación. El clínico identifica primero la unión escamoso-cilíndrica o zona

de transformación (TZ). La absorción diferencial de la luz entre las células epiteliales escamosas y células columnares permite al médico a diferenciar entre el ectocérvix aparece rosa gris suave y el endocérvix que aparece rosa roja. La región en la que los dos tipos de células se encuentran, calificó la unión escamoso-cilíndrica, define la zona de "transformación". La zona de transformación representa la región de la división celular activa y por lo tanto es la región más propensos a mostrar crecimiento anormal. La ubicación de esta región se ve alterada por la edad, condiciones hormonales como la menopausia, la anticoncepción hormonal y el embarazo, los tratamientos cervicales anteriores y pH vaginal. La capacidad de ver la zona de transformación determina si el examen colposcópico es adecuada o insatisfactorio. Además, al margen de cualquier lesión visible deben ser plenamente identificados para un examen adecuado. Lesiones acetoblanco con bordes afilados son más propensos a ser lesiones significativas, mientras que las delimitaciones difusas sugieren enfermedad de bajo grado. Se evalúan áreas de epitelio blanco más patrones vasculares anormales como el punteado, mosaicismo o vasos que aparecen anormales. La examinación con un filtro verde se realiza para acentuar vasculatura anormal. El uso de un filtro verde o azul oscurece vasos sanguíneos y agudiza el contraste entre los vasos y el epitelio circundante. Vasos puntiformes y mosaico en un campo de epitelio acetoblanco en la zona de transformación son sugestivos de CIN, bajo o de alto grado. Vasos atípicos que han aumentado de calibre, cambios irregulares y bruscos de dirección, muy espaciados o tiene forma de sacacorchos, coma o patrones horquilla son sugestivos de

microinvasivo o enfermedad invasiva. Aunque estos cambios visuales son útiles para dirigir las biopsias, un diagnóstico preciso sólo puede establecerse definitivamente por el examen patológico del tejido de biopsia. Ulceraciones, erosiones también pueden verse y puede ser debido a un traumatismo, infección o neoplasias. Del mismo modo, epitelio amontonado puede representar tejido mitóticamente activo, como neoplasia o condilomas. Si no se observan lesiones, una solución de Lugol o de Schiller diluida puede ser aplicada al cuello uterino y de la vagina para ayudar en la detección. Yodo de Lugol consta de 5 g de yodo y 10 g de yoduro de potasio en 100 ml de agua destilada. Captación uniforme de la mancha confirmaría la impresión del colposcopista que ninguna lesión está presente. Células que contienen glucógeno se tiñen de yodo y se convierten en marrón oscuro. Células sin glucógeno como las células normales columnares o glandulares, lesiones de alto grado, y muchas lesiones de bajo grado, no ocupará yodo y permanecerá de color amarillo claro. Por lo tanto, pueden ser fácilmente diferenciados de tejido normal a efectos de muestreo o de tratamiento (13,14).

2.2.3.2 Las biopsias: El colposcopista deben ser capaz de diferenciar entre los hallazgos anormales mínimamente y significativamente anormales. Tradicionalmente, sólo una única biopsia se obtuvo de la zona que aparece más anormal usando instrumentos de biopsia largos. Sin embargo, la detección de CIN se ve reforzada por la obtención de biopsias múltiples, como de otra parte de la zona que aparece anormal o de más de un área que aparece anormal. Las biopsias deben tomarse de inferior a superior. Cada muestra se etiqueta individualmente de acuerdo a su

ubicación en el cuello uterino (como si tomado de la esfera de un reloj) y se coloca en un recipiente separado, marcado que contiene un fijador permanente. Las biopsias están relativamente contraindicados en pacientes con anticoagulantes, que tienen un trastorno hemorrágico conocido, o que están embarazadas debido al aumento del riesgo de hemorragia. Si una biopsia es necesaria, se deben tomar las medidas adecuadas para minimizar el sangrado y para tratar el sangrado abundante si se produce (14).

2.2.4 Documentación

Los exámenes colposcópicos deben documentarse de manera consistente y reproducible. Las abreviaturas se indican en el diagrama para ayudar con la documentación de los hallazgos. Términos usados con frecuencia incluyen: zona de transformación (ZT), epitelio blanco (WE), la leucoplasia (L), metaplasia escamosa (SM), ectopia (E), punteado (P), mosaicismos (M), vasos atípicos (AV), adenosis (AS) y quistes de Naboth (NC). Deben ser enumeradas las biopsias como en la cara de un reloj, se indican en el diagrama y por separado en la solicitud de patología. La terminología se refiere tanto a los hallazgos colposcópicos cervicales y vaginales. Para colposcopia cervical, tres variables deben ser comentados: adecuada o inadecuada, con una razón dada; visibilidad de la zona de transformación (ZT), sí o no y tipo de zona de transformación. Vídeo y la tecnología digital está disponible para tomar fotografías o videos de cuello uterino reales en tiempo real (14).

Terminología de la colposcopia

Evaluación general	<ul style="list-style-type: none"> - Adecuada o inadecuada por la razón de (por ejemplo, el cuello uterino no claro por la inflamación, sangrado, cicatrices). - Visibilidad unión escamocolumnar: completamente visible, parcialmente visible, no visible. - Tipos de zona de transformación 1, 2, 3.
Hallazgos colposcópicos normales	<ul style="list-style-type: none"> - Epitelio escamoso Original: maduro, atrófico - Epitelio columnar: Ectopia / ectropión - Epitelio escamoso metaplásico, quistes de Naboth, (glándula) aberturas de las criptas - Deciduosidad en el embarazo
Hallazgos colposcópicos anormales	<ul style="list-style-type: none"> - Principios generales - Localización de la lesión: dentro o fuera de la zona de transformación, ubicación de la lesión según las agujas del reloj - Tamaño de la lesión: número de cuadrantes cervicales cubiertas por la lesión - Tamaño de la lesión como porcentaje del cuello uterino - Grado 1 (menor): mosaico fino; punteado fino; epitelio acetoblanco delgado; borde irregular, punteado fino - Grado 2 (mayor): Signo del límite del borde interno, signo de la cresta o sobreelevado, epitelio acetoblanco denso, mosaico grueso, punteado grueso, rápida aparición de epitelio acetoblanco, orificios glandulares abiertos con bordes engrosados, - No específica: la leucoplasia (queratosis, hiperqueratosis), erosión - Tinción de Lugol (prueba de Schiller): positivo, negativo
Sospechoso para la invasión	<ul style="list-style-type: none"> - Vasos atípicos - Otros signos: vasos frágiles, superficie irregular, lesión exofítica, necrosis, ulceración(necrótico)
Varios hallazgos	<ul style="list-style-type: none"> - Zona congénita de transformación, condiloma, pólipo (ectocervical o endocervical), inflamación, estenosis, anomalía congénita, consecuencia después del tratamiento, la endometriosis

Bornstein J, J Bentley, Bosze P, et al. Terminología colposcópica de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia. Obstet Gynecol 2012; 120: 166. (15)

2.2.5 Complicaciones

Las complicaciones incluyen sangrado, infección en el sitio de la biopsia o de endometrio, y falta de identificación de la lesión. Sangrado significativo y la infección son raros (14).

2.2.6 Seguimiento

Pedimos a los pacientes evitar el coito durante varios días después de que se toman biopsias para minimizar el trauma en el cuello uterino, lo que puede provocar sangrado. Los pacientes deben recibir instrucciones verbales y escritas sobre cómo y cuándo van a recibir sus resultados. El examinador debe revisar los resultados de citología e histología y sus hallazgos colposcópicos con la consideración de la edad del paciente, las condiciones médicas, y la historia de la citología cervical previa antes de establecer un plan diagnóstico y tratamiento. Las mujeres con anomalías persistentes en la citología o la prueba del VPH deben ser sometidas a seguimiento colposcópico (14).

3. LESIONES PREMALIGNAS DE CUELLO UTERINO

Son cambios anormales que se producen en los tejidos en una fase temprana del desarrollo del cáncer y que tienen el potencial de progresar a cáncer invasivo si no son tratadas (16).

3.1 Terminología

Históricamente, los cambios de las células escamosas premalignas del cuello uterino se describieron como displasia cervical leve, moderada o severa. En 1988, se introdujo un nuevo sistema de terminología, el sistema de Bethesda, que luego fue revisado en 1991 y 2001. (17)

En este sistema, una terminología diferente se utilizó para hallazgos citológicos (en la prueba de Papanicolau) e histológicos (en la biopsia). Hallazgos citológicos fueron descritos con el término "lesión intraepitelial escamosa (LEI)" y los histológicos fueron descritos con el término "neoplasia intraepitelial cervical (NIC)." El término CIN tiene tres grados de gravedad (18,19):

-NIC 1: Es una lesión de bajo grado, se refiere a cambios celulares ligeramente atípicos en el tercio inferior del epitelio. El efecto citopático (atipia coilocítica) del Virus del papiloma humano (VPH) a menudo está presente.

- NIC 2: Se considera una lesión de alto grado, se refiere a los cambios celulares atípicos moderadamente confinados a las dos terceras partes basales del epitelio (anteriormente llamada displasia moderada) con preservación de la maduración del epitelio.

- NIC 3: Es una lesión de alto grado, se refiere a cambios celulares severamente atípicos que abarcan más de dos tercios del espesor epitelial e incluye las lesiones de espesor total (términos anteriores eran displasia severa o carcinoma in situ).

Debido a la mala reproducibilidad de CIN 2, CIN 2 y 3 se clasifican a menudo juntos como una entidad conocida como CIN 2,3. En 2012, el proyecto Terminología anogenital escamosa baja (LAST) del Colegio Americano de Patología y la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical publicó cambios en la terminología utilizada para describir las lesiones escamosas asociados al PVH del tracto anogenital (18,19).

En el último sistema, los hallazgos histológicos de cuello uterino se describen utilizando la misma terminología que los hallazgos citológicos, de la siguiente manera (18,19):

-NIC 1 en el sistema de la terminología anterior se conoce como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LEIBG).

-NIC 2 se denominan a las lesiones escamosas de alto grado en la terminología anterior (LEIAG).

-NIC 3 se denomina LEIAG.

3.2 Incidencia

La incidencia anual estimada en los Estados Unidos de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) entre las mujeres que se someten a la detección del cáncer de cuello de útero es del 4 por ciento para CIN 1 y 5 por ciento para CIN 2,3. Las lesiones de alto grado suelen ser diagnosticados en mujeres de 25 a 35 años de edad, mientras que el cáncer invasivo es más comúnmente diagnosticado después de los 40 años, normalmente de 8 a 13 años después del diagnóstico de una lesión de alto grado (20).

3.3 Patogénesis

3.3.1 Virus del Papiloma Humano: Es el principal agente etiológico de las lesiones precancerosas del cuello uterino. La asociación entre el VPH y el cáncer cervicouterino es tan fuerte que la mayoría de las otras covariables de comportamiento sexual y socioeconómico se han encontrado ser dependiente de la infección por el VPH. La infección por VPH es necesaria para el desarrollo de la neoplasia cervical, pero ya que la gran mayoría de las mujeres infectadas con VPH no desarrollan

lesiones cervicales de alto grado o cáncer, el VPH por sí sola no es suficiente para causar estos trastornos. (21, 22, 23,24)

Los dos factores principales asociados con el desarrollo de la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado y el cáncer de cuello uterino son el subtipo de VPH y la persistencia del virus. Hay más de 100 tipos de VPH; aproximadamente 40 tipos son específicos para el epitelio anogenital y tienen diferentes potenciales para causar cambios malignos. La distribución de los subtipos del VPH en la población varía algo según la región geográfica. Infección secuencial con diferentes subtipos de HPV y la infección concurrente con más de un subtipo de VPH es común. El tipo de VPH determina las manifestaciones clínicas de la infección y el potencial oncogénico (alta o baja) del virus (25,26):

- Tipos de bajo riesgo, tales como el VPH 6 y 11, no se integran en el genoma del huésped y sólo causan lesiones de bajo grado y las verrugas genitales benignas condilomatosas. En general, el VPH 6 y 11 representan el 10 por ciento de las lesiones de bajo grado y el 90 por ciento de las verrugas genitales condilomatosas.

- Los tipos de VPH de alto riesgo, tales como 16 y 18, están fuertemente asociadas con lesiones de alto grado, persistencia y progresión a cáncer invasivo. VPH 16 y 18 son responsables de 25 por ciento de las lesiones de bajo grado, del 50 al 60 por ciento de las lesiones de alto grado y el 70 por ciento de los cánceres de cuello uterino. Las lesiones de alto grado son generalmente planas, pero los cánceres pueden ser nodulares, ulcerosos, exofíticos o la endofíticos (27).

El VPH desempeña un papel principalmente en los dos tipos histológicos más comunes de cáncer de cérvix: células escamosas (69 por ciento de los cánceres de cérvix) y adenocarcinoma (25 por ciento). Los subtipos de VPH asociados con el cáncer escamoso difieren un poco de los asociados con el adenocarcinoma (27). En un estudio internacional de más de 30.000 cánceres de cérvix, la distribución de los subtipos de VPH era (28):

- Carcinoma de células escamosas: VPH 16 (59 por ciento de los casos), 18 (13 por ciento), 58 (5 por ciento), 33 (5 por ciento), 45 (4 por ciento).
- Adenocarcinoma: VPH 16 (36 por ciento), 18 (37 por ciento), 45 (5 por ciento), 31 (2 por ciento), 33 (2 por ciento).

Las infecciones por VPH cervical, la mayoría son transitorios y ocurren en mujeres jóvenes. La infección persistente con subtipos oncogénicos de VPH es un factor clave en el desarrollo de las lesiones cervicales de alto grado y el cáncer de cuello uterino. Más del 50 por ciento de las nuevas infecciones por VPH regresionan de 6 a 18 meses, y 80 al 90 por ciento se han resuelto dentro de dos a cinco años. No está claro si las mujeres con regresión a VPH-negativas en realidad eliminan el virus de sus cuerpos o retienen el virus en un estado de bajo nivel de actividad o inactivos (29,30). La distribución por edades de VPH se puso de manifiesto en un estudio de mujeres de 14 a 59 años (n=1921); la prevalencia global fue del 26,8 por ciento. La tasa de detección de VPH por grupo de edad fue: 14 a 19 años (24,5 por ciento), de 20 a 24 años (33,8 por ciento), de 25 a 29 años (27,4 por ciento), de 30 a 39 años (27,5 por ciento), 40 a 49 años (25,2 por ciento), y 50 a 59 años (19,6 por ciento).(31)

Una infección persistente por VPH se define de forma variable como uno que está presente durante al menos 6 a 12 meses. Cuanto más tiempo el VPH persiste en el cuello uterino, mayor será el riesgo para el desarrollo de neoplasia intraepitelial cervical (30).

La probabilidad de persistencia está relacionado con varios factores (32):

-Edad avanzada: 50 por ciento de las infecciones por VPH de alto riesgo persisten en las mujeres mayores de 55 años de edad en comparación con una tasa del 20 por ciento de la persistencia en las mujeres menores de 25 años.

-Duración de la infección: Cuanto más larga sea una infección por VPH más tiempo se tardará en regresionar.

-Subtipos oncogénicos de VPH de alto riesgo son más propensos a persistir que de bajo riesgo oncogénicos.

Después de la infección viral o la administración de la vacuna contra el VPH, una respuesta inmune del huésped se desarrolla que generalmente previene la reinfección con el mismo tipo viral (33).

3.3.2 La transmisión sexual: El VPH se transmite por contacto sexual.

El cáncer cervical y sus precursores son casi inexistentes en las mujeres que no han tenido relaciones sexuales. La infección por VPH es endémica entre los individuos con experiencia sexual. El riesgo se correlaciona con el número de parejas sexuales de por vida, pero es relativamente alta (de 4 a 20 por ciento) incluso en aquellos con una sola pareja. Por lo menos 75 a 80 por ciento de las mujeres sexualmente activas habrán adquirido una infección genital por VPH hasta los 50 años.

La Infección por VPH del tracto genital femenino es asintomática y sólo es clínicamente evidente si las verrugas genitales o lesiones neoplásicas se desarrollan (34).

3.3.3 Zona de transformación del cuello uterino: La zona de transformación del cuello del útero es considerado como el sitio de la carcinogénesis mediada por la infección con subtipos oncogénicos de VPH, ya que dicha zona es una entidad dinámica de la metaplasia a lo largo de la vida de la mujer y es histológicamente el área donde el epitelio glandular ha sido reemplazado por un epitelio escamoso. (35)

3.3.4 Mecanismo molecular:

-La infección latente no presenta alteraciones al examen físico, citológico o manifestaciones histológicas. Esta es la secuela clínica más común de la infección por VPH, que ocurre en más del 90 por ciento de las mujeres infectadas.

-La infección activa del VPH presenta replicación importante pero no hay integración en el genoma de las células cuello uterino.

-Transformación neoplásica es la etapa donde el VPH se integra en el genoma humano. Las posibles manifestaciones clínicas de este estado incluyen lesiones de alto grado y cáncer. Este proceso se produce años después de la infección aguda.

El VPH es epiteliotrópico; una vez que el epitelio está infectado, el virus puede persistir, ya sea en el citoplasma o integrarse en el genoma del huésped. Cuando VPH permanece en un estado no integrado, el resultado es una lesión de grado bajo. Cuando el virus se integra en el genoma humano, las lesiones de alto grado y cáncer se pueden desarrollar. (36,37)

Un factor importante en las primeras etapas después de la infección es la susceptibilidad del individuo a los tipos oncogénicos de VPH, que se determina por el sistema inmune del huésped. (38)

3.3.5 Cofactores en la patogénesis

-La inmunosupresión: La incidencia de neoplasia intraepitelial cervical se incrementa en las mujeres infectadas por el VIH. El mayor riesgo de NIC parece estar relacionado con la mayor prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en estas mujeres (64 por ciento frente al 27 por ciento en mujeres sin infección por el VIH). Las mujeres con enfermedades crónicas que requieren terapia inmunosupresora a largo plazo están en mayor riesgo de desarrollar NIC. Esta asociación se ha descrito en los receptores de trasplantes y las mujeres con lupus eritematoso sistémico. (40,41)

-El consumo de cigarrillos: El consumo de cigarrillos y la infección por VPH tienen efectos sinérgicos sobre el desarrollo de NIC y el cáncer cervical. La exposición acumulativa al consumo de cigarrillos (medido por años-paquete fumado) está fuertemente relacionada con el riesgo de NIC, el riesgo de cáncer de cuello uterino en los fumadores fue dos a cuatro veces que los no fumadores. Los productos de degradación del humo del cigarrillo, tales como la nicotina, cotinina, y la nicotina derivada de nitrosamina cetona (NNK) (4- [metilnitrosamino] -1- [3-piridil] -1-butanona), se concentran en el moco cervical, donde pueden inducir anomalías celulares en el epitelio del cuello uterino y disminuir la inmunidad local por lo que la alteración de la inmunidad del huésped puede permitir la persistencia del virus oncogénico. (41,42)

-La infección por clamidia, el virus del herpes simple u otras infecciones de transmisión sexual pueden modular la inmunidad del huésped facilitando de este modo la persistencia del VPH oncogénico (43,44).

-Los anticonceptivos orales: El uso prolongado de anticonceptivos orales ha sido implicado como cofactor que aumenta el riesgo de carcinoma de cuello uterino en mujeres que tienen VPH-positivo. Sin embargo el uso de anticonceptivos orales puede ser un marcador sustituto de la exposición al VPH en lugar de un factor causal. El riesgo de cáncer de cuello uterino disminuye después de la interrupción de los anticonceptivos orales, y en 10 años, vuelve al riesgo basal al igual que en las no usuarias. En su mayor parte el factor genético, familiar, la dieta y los factores hormonales endógenos no se cree que desempeñan un papel en el desarrollo de NIC o cáncer cervical. A pesar de que los factores familiares estaban implicados en algunos estudios de la patogénesis del cáncer cervical de células escamosas, las exposiciones ambientales comunes no pueden ser excluidas. Varios estudios han informado de que cierto antígeno leucocitario humano (HLA) puede afectar el riesgo de contraer el VPH y por lo tanto puede hacer que algunos pacientes sean más susceptibles a la infección por VPH en base a un factor genético. Una revisión encontró que la paridad elevada aumenta el riesgo de carcinoma escamoso del cuello uterino en las mujeres VPH positivas. (45-49)

El enfoque principal para la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical es la vacunación contra el VPH oncogénicos así como el uso de condones que es importante como barrera de protección y pruebas de cribado cervical (8)

C. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS.

- Lesión precursora de cáncer de cérvix: Son cambios anormales que se producen en los tejidos en una fase temprana del desarrollo del cáncer y que tienen el potencial de progresar a cáncer invasivo si no son tratadas.
- Citología (Papanicolao): Es un método sencillo de tamizaje que permite detectar anomalías celulares en el cuello del útero. Se extrae una muestra de células tomadas del cuello del útero, y se fija en un vidrio que es transportado a un laboratorio, donde es evaluado bajo el microscopio.
- Colposcopia: Es un examen que sirve para localizar mediante una lente de aumento las lesiones detectadas previamente con el Pap, para ser biopsiadas y diagnosticadas definitivamente.
- Imagen colposcópica anormal: Hallazgo colposcópico anormal
- Biopsia: Es un procedimiento mediante el cual, con una pinza de tipo sacabocado se extrae una pequeña muestra de tejido para ser analizada y confirmar el diagnóstico citológico.
- Sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical: Se refiere a los hallazgos de citología (PAP) positiva, colposcopia positiva y un cuello macroscópicamente patológico.(50)

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS: FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

- En cuanto las hipótesis en nuestro estudio no es necesario ya que aparte de que es de tipo transversal y observacional, es fundamentalmente descriptivo.

- **Las variables son:**

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento de medición	Criterio de medición	Valores finales
Edad	Tiempo de vida del paciente en el momento del diagnóstico	Cuantitativa	Intervalo	Historia clínica	Edad en años	Valor numérico
Diagnóstico por citología cervical (Papanicolaou)	Grados de lesión cervical encontrados a través del método de Papanicolaou	Cualitativa	Ordinal	Técnica de Papanicolaou	Características Citológicas para carcinoma invasivo, LIE de alto y bajo grado, displasia de cérvix, Ascus, otras lesiones citológicas anormales, negativo (características normales no neoplásicas),	POSITIVO NEGATIVO

Diagnóstico por colposcopia	Características encontradas al observar la zona de transición con el colposcopio.	Cualitativa	Intervalo	Técnica de Colposcopia	Características colposcópicas compatibles con carcinoma invasor, LIE de alto y bajo grado, displasia de cérvix, otras imágenes colposcópicas anormales, negativo (características normales no neoplásicas), cervicitis	POSITIVO NEGATIVO
Prueba de Oro (Anatomopatología de la biopsia)	Características Histológicas de la muestra de la zona cervical alterada.	Cualitativa	Ordinal	Observación histológica por microscopía	Características Histológicas encontradas en la pieza: Negativo (cervicitis y otras patologías no neoplásicas), PVH, Displasia leve, displasia moderada, displasia severa, Carcinoma in situ, carcinoma invasivo.	POSITIVO NEGATIVO

CAPÍTULO IV METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

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

4.2. TÉCNICAS DE MUESTREO

4.2.1. POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes del servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital II Essalud Cajamarca con sospecha de lesión precursora de neoplasia de cérvix a quienes se les realizó los procedimientos de citología (PAP), colposcopia y biopsia durante el período comprendido del 1 de agosto del 2015 al 31 de diciembre del 2016 y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

a. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 20 años con sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical en los cuales se han realizaron los tres procedimientos de citología (PAP), colposcopia y biopsia en el servicio Gineco-Obstetricia del Hospital II Essalud Cajamarca en el año 2015-2016.

b. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

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

4.3. MATERIALES Y MÉTODOS

El número de nuestra población de estudio fue de 160 pacientes atendidos en el servicio de Gineco-obstetricia del Hospital II Essalud Cajamarca durante el período comprendido del 1 de agosto del 2015 al 31 de diciembre del 2016. La fuente de información se obtuvo de la unidad de archivos del Hospital II Essalud Cajamarca con diagnóstico de sospecha de lesión precursora de neoplasia cervical en los cuales se realizaron procedimientos de citología (PAP), colposcopia y biopsia según los criterios de la institución. Dichos procedimientos fueron realizados por los ginecólogos y la lectura de la biopsia por un patólogo de Essalud Cajamarca. Para la recolección de datos se diseñó un formulario en el programa de Excel que fue manejado por el investigador. El método de análisis de los datos se realizó evaluando los resultados estadísticos.

4.4. TÉCNICAS DE EXPERIMENTACIÓN, PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN:

-Aprobación del proyecto de tesis por el comité de evaluación de la Facultad de Medicina de UNC.

-Se seleccionará las pacientes con lesión cervical en las cuales se realizaron procedimiento citológico, colposcópico y biopsia en el servicio de Ginecología del Hospital II Essalud Cajamarca.

-El formulario para recopilación de la información con el respectivo seguimiento será realizado por el profesional del servicio.

4.4.1. Técnicas de recolección de datos.

Para la recolección de datos, se realizó la revisión de historias clínicas del servicio de Gineco-obstetricia del Hospital II Essalud Cajamarca seleccionadas de acuerdo al periodo de estudio y a los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos. Para esto se diseñará una ficha de recolección de datos en Microsoft Office Excel.

4.4.2. Análisis estadístico de datos.

Con esta ficha en Microsoft Office Excel se procedió a recoger los datos de las historias clínicas seleccionadas conformando nuestra base de datos.

Para el recojo de datos se revisó el resultado de citología (PAP) de cada paciente seleccionada y el grado de lesión cervical encontrado y luego se

clasificó en resultado positivo o negativo de acuerdo a lo planteado en la operacionalización de variables. Se revisó el resultado de colposcopia con de cada paciente seleccionada, consignando si esta era positivo o negativo de acuerdo a lo planteado en la operacionalización de variables. Se revisó el resultado de anatomopatología con su clasificación correspondiente y se consignó como positivo o negativo en la base de datos de acuerdo a la operacionalización de variables.

- **Estadígrafos propios del estudio:**

Dado que el estudio es descriptivo se realizará un cuadro de doble entrada para conocer la proporción de los positivos y negativos de la citología, la colposcopia en base a la biopsia.

		BIOPSIA		
		POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
PRUEBAS DIAGNOSTICAS	POSITIVO	VP a	FP B	VP+FP a + b
	NEGATIVO	FN c	VN D	FN+VN c + d
	TOTAL	VP+FN a + c	FP+VN b + d	N= (VP+FP+FN+VN) (a + b + c + d)

CAPÍTULO V RESULTADOS

5.1. RESULTADOS

TABLA 01: DISTRIBUCIÓN DE MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX SEGÚN EDAD

EIDADES	PACIENTES	
	N	%
21 A 30	25	15.6
31 A 39	49	30.6
40 A 49	69	43.1
50 A 59	11	6.8
60 A +	6	3.8
Total	160	100

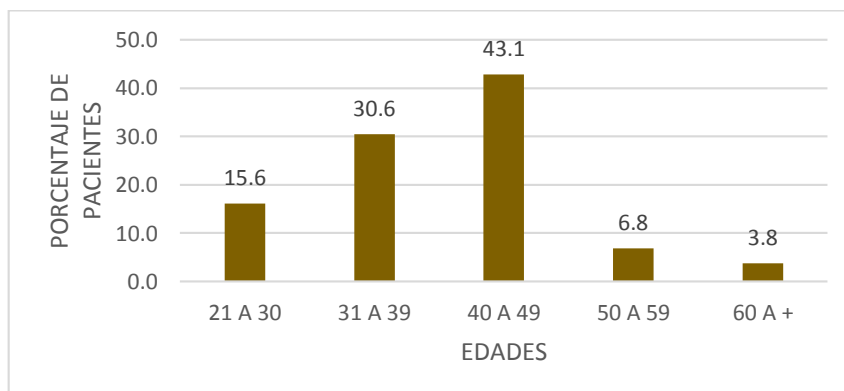
FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

DESCRIPCIÓN:

Las edades más frecuentes de mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia de cérvix se visualiza en los grupos etarios de 40 a 49 años (43.1%) seguido del grupo de 31 a 39 años de edad (30.6%), mientras que la presencia del grupo de 60 años a mas es poco relevante (3.8%).

FIGURA 01:

PORCENTAJE DE MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX SEGÚN EDAD



FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

TABLA 02: HALLAZGOS CITOLOGICOS (PAP) EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX

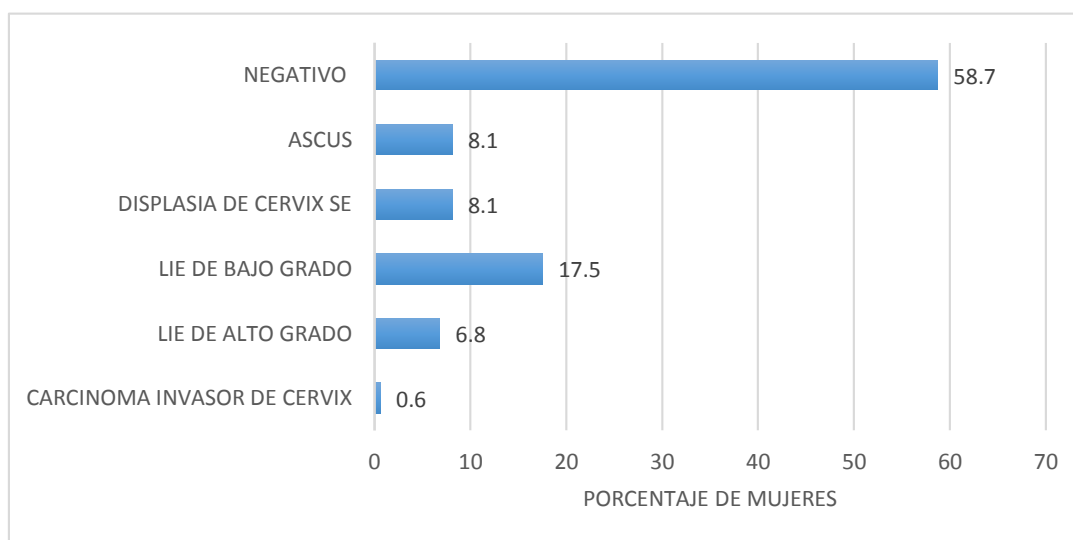
HALLAZGOS CITOLOGÍA	N	%
CARCINOMA INVASOR DE CERVIX	1	0.6
LIE DE ALTO GRADO	11	6.8
LIE DE BAJO GRADO	28	17.5
DISPLASIA DE CERVIX SE	13	8.1
ASCUS	13	8.1
NEGATIVO	94	58.7
TOTAL	160	100

FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

DESCRIPCIÓN:

De la presente tabla diremos que los hallazgos citológico (PAP) más frecuentes en mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia de cérvix es el negativo (58.7%) y LIE de bajo grado (17.5%). (Ver figura 02)

FIGURA 02: PORCENTAJE DE MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX SEGÚN HALLAZGOS CITOLOGICO (PAP)



FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

TABLA 03: HALLAZGOS DE COLPOSCOPIA EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX

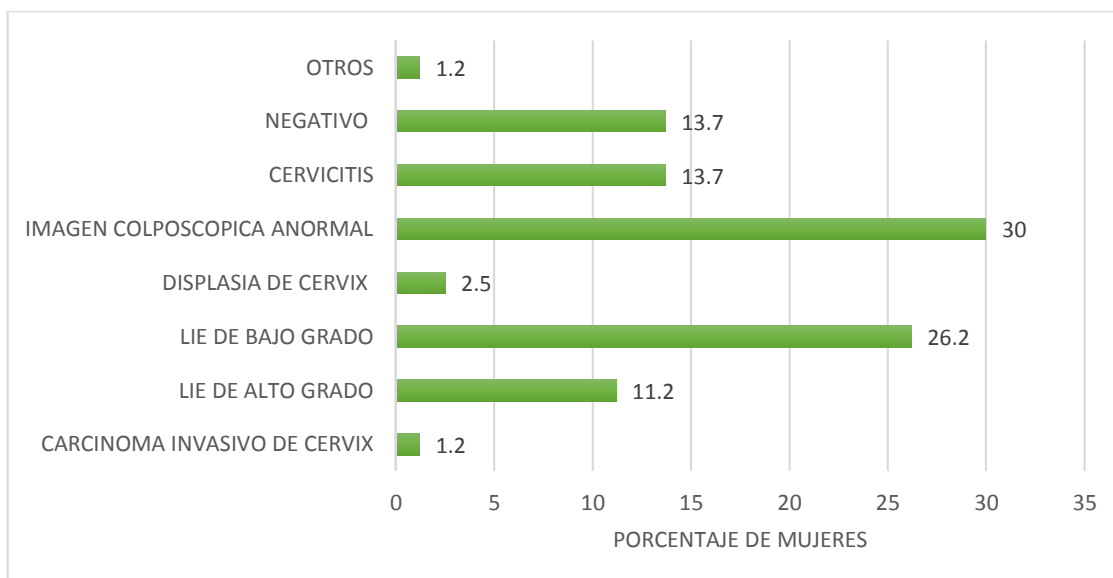
HALLAZGOS COLPOSCOPIA	N	%
CARCINOMA INVASIVO DE CERVIX	2	1.2
LIE DE ALTO GRADO	18	11.2
LIE DE BAJO GRADO	42	26.2
DISPLASIA DE CERVIX	4	2.5
HALLAZGO COLPOSCOPICO ANORMAL	48	30
CERVICITIS	22	13.7
NEGATIVO	22	13.7
INSATISFACTORIO	2	1.2
TOTAL	160	100

FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

DESCRIPCIÓN:

Al evaluar los hallazgos de colposcopia más frecuentes en mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia de cérvix es hallazgo colposcópico anormal (30%), seguido de LIE de bajo grado (26,2%) y cervicitis (13.7%) .(Ver figura 03)

FIGURA 03: PORCENTAJE DE MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX SEGÚN HALLAZGOS DE COLPOSCOPIA



FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

TABLA 04: HALLAZGOS DE BIOPSIA EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX

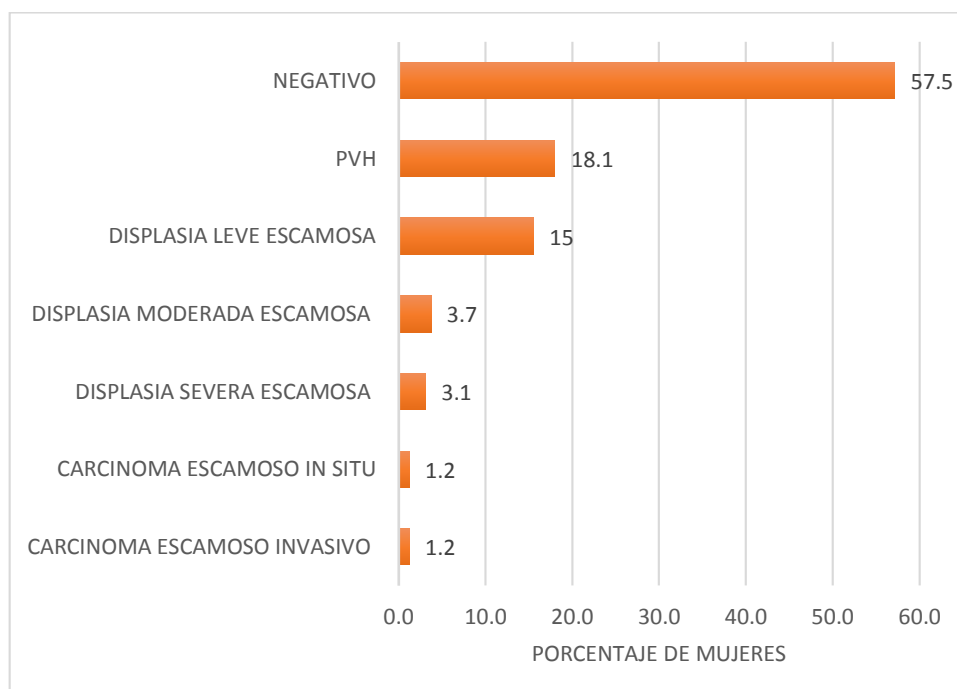
HALLAZGOS BIOPSIA	N	%
CARCINOMA ESCAMOSO INVASOR	2	1.2
CARCINOMA ESCAMOSO IN SITU	2	1.2
DISPLASIA SEVERA ESCAMOSA	5	3.1
DISPLASIA MODERADA ESCAMOSA	6	3.7
DISPLASIA LEVE ESCAMOSA	24	15
PVH	29	18.1
NEGATIVO	92	57.5
TOTAL	160	100

FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

DESCRIPCION:

Los hallazgos de biopsia más frecuentes en mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia de cérvix con resultado negativo (57.5%), PVH (18.1%) y displasia leve escamosa (15%) (Ver figura 04).

FIGURA 04: PORCENTAJE DE MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX SEGÚN HALLAZGOS DE BIOPSIA



FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

TABLA 05 DIAGNOSTICO CITOLOGICO (PAP) Y BIOPSIA EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX

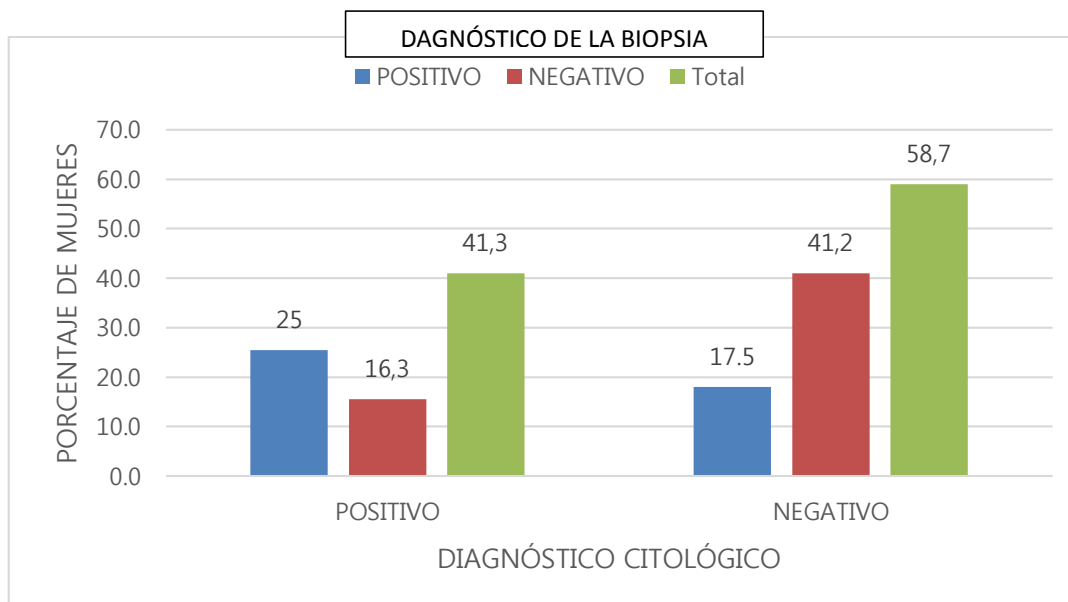
DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO (PAP)	BIOPSIA				Total	
	POSITIVO		NEGATIVO			
	N	%	N	%	N	%
POSITIVO	40	25	26	16.3	66	41,3
NEGATIVO	28	17,5	66	41,2	94	58,7
Total	68	42.5	92	57.5	160	100

FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

DESCRIPCION:

De la presente tabla diremos que el 41,3% (66) de ellos tenían diagnóstico de citología (PAP) positiva de las cuales un 25% (40) tenían biopsia positiva, frente a un 16.3% (26) con biopsia negativa.

FIGURA 05 DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO (PAP) Y BIOPSIA EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX



FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

TABLA 06 DIAGNÓSTICO DE COLPOSCOPIA Y BIOPSIA EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX

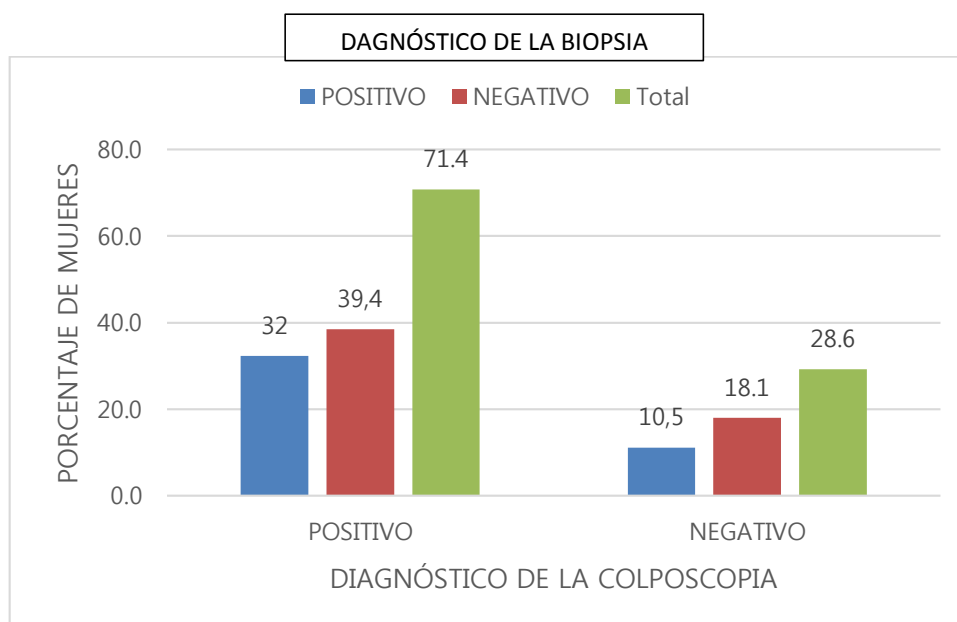
DIAGNOSTICO COLPOSCOPIA	BIOPSIA				Total	
	POSITIVO		NEGATIVO			
	N	%	N	%	N	%
POSITIVO	51	32	63	39.4	114	71.4
NEGATIVO	17	10.5	29	18.1	46	28.6
Total	68	42.5	92	57.5	160	100

FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

DESCRIPCION:

De la presente tabla diremos que el 71.4% (114) de mujeres con sospecha de lesiones precursoras de cérvix tenían diagnóstico de colposcopia positiva, de las cuales un 32% (51) tenían biopsia positiva, frente a un 39.4% (63) con biopsia negativa.

FIGURA 06 DIAGNOSTICO DE COLPOSCOPIA Y BIOPSIA EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX



FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

TABLA 07 DIAGNÓSTICO DE CITOLOGÍA (PAP) + COLPOSCOPIA Y BIOPSIA EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX

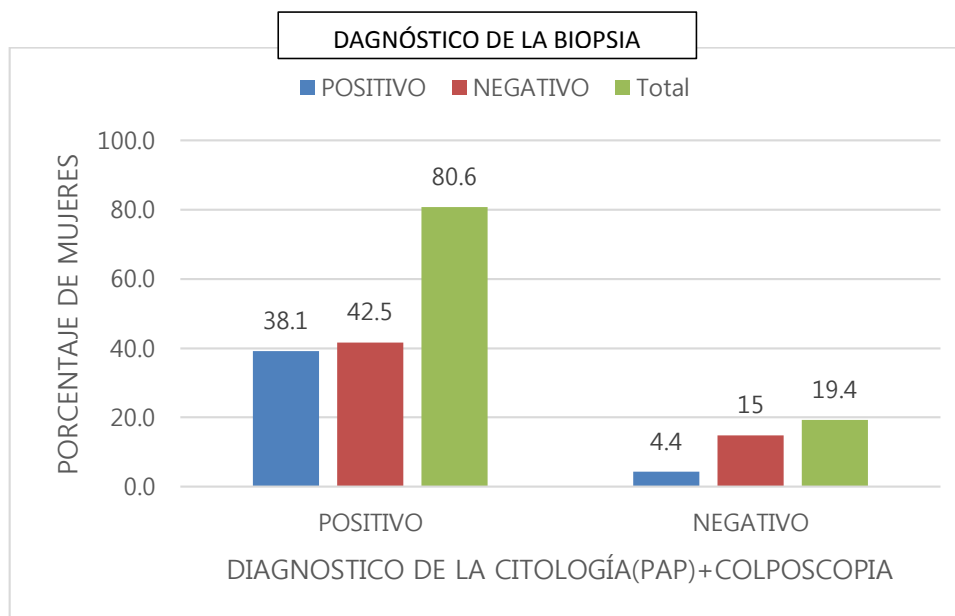
DIAGNOSTICO CITOLÓGICO(PAP) - COLPOSCOPIA	BIOPSIA				Total	
	POSITIVO		NEGATIVO			
	N	%	N	%	N	%
POSITIVO	61	38.1	68	42.5	129	80.6
NEGATIVO	7	4.4	24	15	31	19.4
Total	68	42.5	92	57.5	160	100

FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

DESCRIPCION:

De la presente tabla diremos que el 80.6% (129) de ellos tenían diagnóstico de citología (PAP) + colposcopia positiva de las cuales un 38.1% (61) tenían biopsia positiva, frente a un 42.5% (68) con biopsia negativa.

FIGURA 07 DIAGNOSTICO DE CITOLOGÍA (PAP) + COLPOSCOPIA Y BIOPSIA EN MUJERES CON SOSPECHA DE LESIONES PRECURSORAS DE NEOPLASIA DE CÉRVIX



FUENTE: Hospital II- Essalud Cajamarca

5. DISCUSION

- En cuanto a las características generales de las pacientes, en el presente estudio se encontró que las edades más frecuentes de mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia de cérvix se encuentra entre 40 a 49 años de edad seguidos del grupo de 31 a 39 años de edad siendo similar al estudio de Glener.K donde el rango de edad más frecuente de las pacientes es de 40-49 años.
- Sobre los hallazgos citológicos en el presente estudio se observó que la mayoría de las pacientes tuvieron resultados de negativo en un 58.7%.Presentaron LEI de bajo grado en 17.5% y displasia de cérvix sin especificar (8.1%) o ASCUS (8.1%), a diferencia del estudio por Aráuz donde el mayor porcentaje tenía LEI de bajo grado en 61% seguido de negativo en un 15%.
- En los hallazgos colposcopicos encontramos el diagnóstico de cáncer de cérvix en 1.2% seguido de LEI de bajo grado (26.2%) y LEI de alto grado (11.2%), displasia de cérvix no especificada 2.5% y el grueso lo constituía diversos hallazgos colposcopicos anormales 30%. No lesión colposcópica 28.6% a diferencia del estudio por Aráuz donde el mayor porcentaje tenía LEI de bajo grado en 81% seguido de negativo en un 11%.
- En lo que concierne a los hallazgos de la biopsia de cérvix se encontró positividad del 41.3% y negatividad 58.7%. El cáncer invasor alcanzo 1.2% y el cáncer in situ 1.2%.Hay diferencia del

estudio hallado por Glener.K donde el resultado más frecuente fue LEI de bajo grado con 47.7% seguido de negativo en un 22.9%.

- El uso de la citología, colposcopia y biopsia de cérvix en nuestro grupo de estudio de mujeres con lesión precursora de neoplasia cervical confirma el diagnostico de neoplasia de cérvix en un 38.2% la descarta en un 42.5%

6. CONCLUSIONES

- Las edades más frecuentes de mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia de cérvix se encuentra entre 40 a 49 años.
- Los hallazgos citológico (PAP) más frecuentes en mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia de cérvix es el negativo seguido por LIE de bajo grado.
- Los hallazgos de colposcopia más frecuentes en mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia de cérvix es hallazgo colposcópica anormal seguido de LIE de bajo grado y cervicitis.
- Los hallazgos de biopsia más frecuentes en mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia de cérvix son: resultado negativo seguido por PVH y displasia leve escamosa.
- La lesión precancerosa más frecuente fue LIE de bajo grado en la citología y en la biopsia fue PVH.

7. RECOMENDACIONES

- Realizar estudios para estimar la sensibilidad y especificidad de la citología y colposcopia en el diagnóstico de lesiones precancerosas y neoplásicas de cérvix uterino.
- La implementación de más centros de prevención de cáncer de cérvix se deben desarrollar con el fin de captar a mayor población y de esta manera realizar un diagnóstico temprano para disminuir la morbimortalidad.
- Se deben de realizar más estudios por parte de ESSALUD y MINSA ya que las características epidemiológicas y socioeconómicas son diferentes para contrastar los resultados obtenidos en este estudio.
- Se deben estandarizar mejor la terminología principalmente de la colposcopia de manera clara para una mayor reproductibilidad así como para su mejor comprensión.

8. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. OMS / ICO Centro de Información del VPH y el cáncer cervical. Virus del Papiloma Humano y cánceres relacionados en el mundo. Resumen del Informe 2010.
2. Schiffman M. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med* 2013; 369:2324-31.
3. Hea. GLOBOCAN 2008: cancer incidence and mortality worldwide: Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008.
4. Siegel R. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:11-30.
5. Arauz, Correlación citológica, colposcópica e histopatológica en pacientes con patologías cervicales. Hospital Regional 2 IESS Dr. Teodoro Maldonado Carbo 2010-2011”, Ecuador, 2011.
6. Glener.K, Nivel de concordancia diagnóstica citológica, colposcópica e histológica en lesiones precursoras y malignas de cáncer de cuello uterino, Hospital Regional Docente de Trujillo, Perú 2010-2013.
7. Papanicolaou GN, Traut HF. El valor diagnóstico de frotis vaginal en el carcinoma del útero. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42: 193.
8. Annekathryn Goodman, MD. Neoplasia cervical intraepithelial: Manejo de lesiones de alto y bajo grado. Uptodate.2016
9. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* 2015; 123:271.
10. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19:175.
11. Massad LS, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S1
12. Pierce JG Jr, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013; 40:731.
13. Cantor SB. Accuracy of colposcopy in the diagnostic setting compared with the screening setting. *Obstet Gynecol* 2008; 111:7.
14. Collen,M.Colposcopia.Uptodate.2015

15. Bornstein J. Terminología colposcópica de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 166
16. Montz FJ et al. Gestión de la neoplasia de alto grado intraepitelial cervical y lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado y complicaciones potenciales. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 394.
17. Solomon D. El Sistema Bethesda 2001: Terminología para informar los resultados de la citología cervical. *JAMA* 2002; 287: 2114.
18. Waxman AG, et al. Terminología revisada para histopatología cervical y sus implicaciones para la gestión de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado de cervix. *Gynecol* 2012; 120: 1465.
19. Darragh TM, et al. El proyecto para la normalización de terminología de lesiones escamosas del tracto anogenital bajo asociadas al VPH. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32:76.
20. Insinga RP. Los diagnósticos y los resultados en la detección del cáncer de cuello uterino. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 105.
21. Schiffman MH, et al. La evidencia epidemiológica de la infección por virus del papiloma humano causa la neoplasia intraepitelial de cuello uterino. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 958.
22. Kaufman RH, et al. Importancia de la detección del virus del papiloma humano en la gestión de la neoplasia intraepitelial cervical. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 87.
23. Walboomers. El Virus del Papiloma Humano es una causa necesaria del cáncer cervical invasivo en todo el mundo. *J Pathol* 1999; 189: 12.
24. Chichareon, et al. Los factores de riesgo para el cáncer de cuello de útero en Tailandia. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:50.
25. Fauquet C, Broker TR, et al. Clasificación de los virus del papiloma. *Virología* 2004; 324: 17.
26. Muñoz N, et al. clasificación epidemiológica de los tipos de Virus del Papiloma Humano asociados con el cáncer de cuello uterino. *N Engl J Med* 2003; 348: 518.
27. Clifford GM. Tipos de virus Hapiloma Humano en cáncer cervical

- invasivo en el mundo: un meta-análisis. *Br J Cancer* 2003; 88:63.
28. Li N, et al. La distribución del Virus del Papiloma Humano en 30.848 cánceres cervicales invasivos en todo el mundo. *Int J Cancer* 2011; 128: 927.
 29. Kjaer SK, et al. Tipo de persistencia de Virus del Papiloma Humano de alto riesgo como indicador de las lesiones escamosas intraepiteliales cervicales de alto grado en mujeres jóvenes. *BMJ* 2002; 325: 572
 30. Rodríguez AC, et al. Aclaramiento rápido del Virus Papiloma Humano y las implicaciones para el enfoque clínico de las infecciones persistentes. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 513.
 31. Dunne EF, et al. La prevalencia de la infección por VPH entre las mujeres en los Estados Unidos. *JAMA* 2007; 297: 813.
 32. Plummer M, et al. Un estudio prospectivo de 2 años de la persistencia del Virus del Papiloma Humano en mujeres con diagnóstico citológico de células escamosas atípicas de significado indeterminado o lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. *J Infect Dis* 2007; 195: 1582.
 33. Bosch X, et al. Prevención del cáncer cervical en la era de la vacuna contra el VPH. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 21.
 34. Workowski KA, Bolan GA, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Enfermedades de transmisión sexual guías de tratamiento, 2015. *MMWR recom Rep* 2015; 64: 1.
 35. Herfs M, Yamamoto Y, Laury A, et al. Una población discreta de células unión escamoso implicados en la patogénesis del cáncer cervical. *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 2012; 109: 10516.
 36. Nucci MR, CP Crum. Redefiniendo principios de la neoplasia cervical: avances recientes. *Adv Anat Pathol* 2007; 14: 1.
 37. Pett H, N. Coleman. Integración del virus del papiloma humano de alto riesgo. *J Pathol* 2007; 212: 356.
 38. Snijders PJ, et al. VPH-mediada la carcinogénesis cervical: conceptos y las implicaciones clínicas. *J Pathol* 2006; 208: 152.

39. Ahdieh L. Neoplasia cervical y la positividad de infección por el virus del papiloma humano en el Virus de Inmunodeficiencia Humana seropositivo y mujeres seronegativas. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 1148.
40. Sillman F, et al. La relación entre el Virus del Papiloma Humano y la reducción de la neoplasia intraepitelial genitales en las mujeres con inmunosupresión. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 300.
41. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al. Fumar y el cáncer de cuello uterino. *Cancer Causes Control* de 2003; 14: 805.
42. Castellsagué X. Capítulo 3: Los cofactores en la carcinogénesis del papiloma humano - papel de la paridad, los anticonceptivos orales y el hábito de fumar. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 20.
43. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, et al. El virus herpes simple 2 como cofactor del Virus del Papiloma Humano en la etiología del cáncer cervical invasivo. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1604.
44. Smith JS, Bosetti C, Muñoz N, et al. Chlamydia trachomatis y el cáncer cervical invasivo. *Int J Cáncer* 2004; 111: 431.
45. Luhn P, Walker J, Schiffman M, et al. El papel de cofactores en la progresión de la infección por el virus del papiloma humano en cáncer cervical. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 265.
46. García-Closas R, Castellsagué X. El papel de la dieta y la nutrición en la carcinogénesis cervical. *Int J Cancer* 2005; 117: 629.
47. Zelmanowicz Ade M, et al. La historia familiar como cofactor para el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas del cuello uterino. *Int J Cancer* 2005; 116: 599.
48. Mahmud SM, et al. Polimorfismos de HLA y la infección por Virus Papiloma Humano cervical en una cohorte de estudiantes de la Universidad de Montreal. *J Infect Dis* 2007; 196: 82.
49. Muñoz N, et al. Papel de la paridad y el Virus del Papiloma Humano en el cáncer de cuello de útero. *Lancet* 2002; 359: 1093.
50. Reyero MP, et al. Evaluación diagnóstica de la citología, la colposcopia y la biopsia en mujeres con sospecha de lesiones precursoras de neoplasia cervical intraepitelial. *Prog Obstet Ginecol* 2004;47(4):155-61

ANEXOS

ANEXO N° 1

BASE DE RECOLECCION DE DATOS

N°	FECHA	NOMBRE	EDAD	DIAGNOSTICO CITOLOGIA	DIAGNOSTICO COLPOSCOPIA	DIAGNOSTICO BIOPSIA DE CERVIX
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						